

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2025, том 15, № 3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин (главный редактор)
И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)
М. А. Плотникова (ответственный секретарь)
В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), **Л. ДуБаске** (Вашингтон, США),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), **А. В. Матвеев** (Москва, Россия),
О. Матсуо (Осакасама, Япония), **В. Ю. Михайличенко** (Симферополь, Россия),
В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), **С. Н. Орлов** (Монреаль, Канада),
В. Б. Павленко (Симферополь, Россия), **А. В. Петров** (Симферополь, Россия),
А. Петросян (Оаха, США), **М. Покорский** (Ополе, Польша), **А. Г. Резников** (Киев, Украина),
И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), **Т. П. Сатаева** (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), **А. В. Ушаков** (Симферополь, Россия),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Уильям Гарвей (англ. William Harvey; 1578-1657) — английский врач, прославившийся открытием системы кровообращения». Труд Гарвея «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus) опубликован в 1628 году во Франкфурте. В нём он впервые сформулировал теорию кровообращения, которая представляет замкнутый цикл движения крови через артерии, капилляры и вены, и привёл экспериментальные доказательства в её пользу.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского
E-mail: cjecm_ma@mail.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787
от 18 мая 2015 г.
Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2224-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки);
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 6 от 27.06.2025 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Борукаева И. Х., Кипкеева Т. Б., Шокуева А. Г., Абазова З. Х., Шхагумов К. Ю., Молов А. А., Шаваева Ф. В., Шерхов З. Х.	
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АДАПТАЦИИ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ В УСЛОВИЯХ АКАДЕМИЧЕСКОГО СТРЕССА.....	5
Borukaeva I. Kh., Kipkeeva T. B., Shokueva A. G., Abazova Z. Kh., Shkhagumov K. Y., Molov A. A., Shavaeva F. V., Sherhov Z. Kh.	
DIAGNOSTIC MARKERS OF ADAPTATION TO INTERVAL HYPOXIA OF SENIOR STUDENT UNDER ACADEMIC STRESS.....	5
Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Абаленихина Ю. В., Шулькин А. В.	
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ	13
Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Abalenikhina Yu. V., Shchulkin A. V.	
EXPRESSION OF ANTIOXIDANT DEFENSE GENES UNDER CONDITIONS OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE	13
Епифанова М. В., Демяшкин Г. А., Артеменко С. А., Епифанов А. А.	
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ.....	22
Epifanova M. V., Demyashkin G. A., Artemenko S. A., Epifanov A. A.	
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE PEYRONIE DISEASE MODEL.....	22
Клявлиня М. Ю., Нигматуллин Р. Т., Щекин В. С., Ханнанова Г. Р.	
СЕКМЕНТАРНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПУПОВИНЫ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ГРАНИЦЫ АНАТОМИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ	28
Klyavlina M. Yu., Nigmatullin R. T., Shchekin V. S., Khannanova G. R.	
SEGMENTAL MORPHOLOGY OF THE UMBILICAL CORD OF FULL-TERM NEWBORNS: LIMITS OF ANATOMICAL VARIABILITY.....	28
Лазаренко В. А., Ушанов А. А., Иванов И. С., Мишина Е. С.	
ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТИЧЕСКОГО ДИФФЕРОНА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕРНИОПРОТЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	35
Lazarenko V. A., Ushanov A. A., Ivanov I. S., Mishina E. S.	
STUDY OF FIBROBLASTIC DIFFERON CELLS DURING IMPLANTATION OF A MODIFIED HERNIOPROSTHESIS IN AN EXPERIMENT.....	35
Линев К. А., Тананакина Т. П., Паринов Р. А., Замуруева Е. А.	
ИЗМЕНЕНИЕ ФАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ КИШЕЧНИКА	46
Linyov K. A., Tananakina T. P., Parinov R. A., Zamurueva E. A.	
THE RATS SERUM FACIES CHANGES IN EXPERIMENTAL INTESTINE OBSTRUCTION.....	46

Османов Э. А.

ВТОРИЧНАЯ САРКОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ:
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ53

Osmanov E. A.

SECONDARY SARCOPENIA IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS
AND MEDICAL REHABILITATION53

Пархоменко Н. В., Воронцова З. А.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНЫХ КОЖНЫХ РАН НА ФОНЕ
КОМБИНИРОВАННОГО И РАЗДЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОПНЫХ БИОСТИМУЛЯТОРОВ58

Parkhomenko N. V., Vorontsova Z. A.

EVALUATION OF THE HEALING DYNAMICS OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS UNDER
COMBINED AND INDIVIDUAL APPLICATION OF TROPIC BIOSTIMULATORS58

Чеботарева Ю. Ю., Арндт И. Г., Котиева И. М., Петров Ю. А.

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО
КОМПЛЕКСА У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ65

Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A.

STRESS-INDUCED FEATURES OF THE FUNCTIONING OF THE UTERO-PLACENTAL COMPLEX IN
FIRST-TIMING PREGNANT WOMEN WITH HIGH LEVELS OF ANXIETY65

Щербинина Т. Н.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЛАНШЕТНОЙ ТЕРАПИИ В
КОМБИНАЦИИ С ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ САНАТОРНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП73

Shcherbinina T. N.

CLINICAL EFFICACY OF HYDRODYNAMIC TABLET THERAPY IN COMBINATION WITH INTERFERENCE
THERAPY IN COMPREHENSIVE SANATORIUM REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY73

Яцков И. А., Белоглазов В. А., Агеева Е. С., Кумельский Е. Д., Репинская И. Н.,**Садиков А. Р.**

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ
ПЛОТНОСТИ НА УРОВЕНЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА79

Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Ageeva E. S., Kumelsky E. D., Repinskaya I. N.,**Sadikov A. R.**

EFFECT OF HBA1C AND LDL CONTROL ON THE LEVEL OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING
SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS79

ЮБИЛЕЙ**ANNIVERSARY****БАРСУКОВ НИКОЛАЙ ПЕТРОВИЧ**

(К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)85

УДК: 615.835.3:159.944.4-057.875

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-5-12

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АДАПТАЦИИ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ В УСЛОВИЯХ АКАДЕМИЧЕСКОГО СТРЕССА

Борукаева И. Х., Кипкеева Т. Б., Шокуева А. Г., Абазова З. Х., Шхажумов К. Ю., Моллов А. А., Шавеева Ф. В., Шерхов З. Х.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», 360004, ул. Чернышевского, 173, Нальчик, Россия.

Для корреспонденции: Борукаева Ирина Хасанбиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

For correspondence: Irina K. Borukaeva, MD, Associate Professor Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Information about authors:

Borukaeva I. Kh., <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>

Kipkeeva T. B., <https://orcid.org/0000-0002-0285-0995>

Shokueva A. G., <https://orcid.org/0000-0003-3540-119X>

Abazova Z. Kh., <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>

Shkhagumov K. Y., <https://orcid.org/0000-0002-3671-481X>

Molov A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9920-5289>

Shavaeva F. V., <https://orcid.org/0000-0002-1767-9975>

Sherhov Z. Kh., <https://orcid.org/0009-0009-9083-9187>

РЕЗЮМЕ

Современная система высшего медицинского образования предъявляет высокие требования к адапционным возможностям студентов, сталкивающихся с длительным воздействием академического стресса. Хронический стресс приводит к нарушению физиологических и когнитивных функций, повышая риск дезадаптации. Целью данного исследования было изучение эффективности нормобарической интервальной гипоксической тренировки (НИГТ) как метода повышения стрессоустойчивости и адаптационного резерва у студентов-медиков в условиях моделируемого академического стресса. Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 студентов, рандомизированных на основную и контрольную группы. В течение 10 дней обе группы подвергались одинаковой стресс-нагрузке, включающей теоретические и практические модули. Основная группа проходила курс НИГТ, включавший 20 процедур чередующегося дыхания гипоксическим (11,0% O₂) и нормоксическим воздухом (20,9% O₂). Оценка эффективности включала биохимический (уровни ТТГ, Т3, Т4, кортизола, лактата, ЛДГ, уровня глюкозы, HIF-1α в крови), гематологический (количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, MCV, MCHC, цветовой показатель) и психофизиологический мониторинг (вариабельность сердечного ритма, тест Струпа и шкалу PSS-10) до и после гипоксической тренировки. Результаты. Отмечалось достоверное снижение уровня кортизола, улучшение тиреоидного профиля, активация гипоксических сигнальных путей (HIF-1α, эритропоэтин), рост количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, а также нормализация вегетативного баланса. Психофизиологические тесты продемонстрировали улучшение когнитивных функций и снижение субъективного стресса. Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность НИГТ как физиологического и когнитивно-психологического метода адаптации. Данная методика является перспективным методом для профилактики академического стресса и повышения адаптационного потенциала организма студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка, стресс, адаптация, диагностические маркеры.

DIAGNOSTIC MARKERS OF ADAPTATION TO INTERVAL HYPOXIA OF SENIOR STUDENT UNDER ACADEMIC STRESS

Borukaeva I. Kh., Kipkeeva T. B., Shokueva A. G., Abazova Z. Kh., Shkhagumov K. Y., Molov A. A., Shavaeva F. V., Sherhov Z. Kh.

Kabardino-Balkar State University named after H.M. Berbekova, Nalchik, Russia

SUMMARY

The modern system of higher medical education imposes high demands on students' adaptive capacities, as they are exposed to prolonged academic stress. Chronic stress leads to disruptions in physiological and cognitive functions, increasing the risk of maladaptation. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of normobaric interval hypoxic training (NIHT) as a method for enhancing stress resilience and adaptive reserves in medical students under simulated academic stress conditions. Material and methods. The study involved 80 medical students, randomized into a main group (receiving NIHT) and a control group. Both groups were subjected to identical stress loads over 10 days, including theoretical and practical modules. The main group underwent a course of NIHT consisting of 20 sessions of

alternating breathing with hypoxic (11.0% O₂) and normoxic (20.9% O₂) air. The effectiveness of the intervention was assessed via biochemical markers (TSH, T₃, T₄, cortisol, lactate, LDH, glucose, HIF-1α), hematological parameters (red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, color index), and psychophysiological monitoring (heart rate variability, Stroop test, and PSS-10 scale) before and after the intervention. Results. Statistically significant reductions in cortisol levels, improvement of thyroid hormone profiles, activation of hypoxic signaling pathways (HIF-1α, erythropoietin), increases in red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit, and normalization of autonomic nervous system balance were observed. Psychophysiological testing revealed improved cognitive function and decreased subjective stress levels. Conclusion. The findings confirm the effectiveness of NIHT as both a physiological and cognitive-psychological adaptive intervention. This method shows promise as a preventive strategy against academic stress and for enhancing the adaptive capacity of medical students.

Key words: normobaric interval hypoxic training, stress, adaptation, diagnostic markers.

Современная модель системы высшего медицинского образования, на сегодняшний день, предъявляет высокие требования к адаптационным возможностям студентов-медиков, сталкивающихся, длительное время с многофакторным академическим стрессом, являющимся модератором долговременного психофизиологического напряжения, приобретающего хроническую форму. Стресс-факторы приводят к истощению компенсаторных механизмов организма, увеличивая риск развития дезадаптации, нарушения в работе сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, эндокринной систем, ухудшение когнитивных функций мозга. В свете этого, актуальны методы повышения стрессоустойчивости и оптимизации адаптационных процессов.

Идея о связи адаптации и стрессоустойчивости, обсуждалась в научных трудах многих исследователей, в том числе Абабкова В.А., обративших внимание на этот научный аспект [1]. В середине прошлого столетия, Сиротиним Н.Н. был предложен ступенчатый метод высокогорной адаптации для повышения резистентности организма к гипоксии [2]. В исследовании механизмов адаптации и дезадаптации человека особое внимание уделяется экзогенной гипоксии как наиболее значимому фактору внешней среды. Тема маркеров устойчивости человека к гипоксии остается открытой и регулярно освещаемой в физиологических и патофизиологических работах [3]. Одним из перспективных направлений в медицине, служит нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка (НИГТ), основанная на чередовании дыхания воздуха со сниженным содержанием кислорода и обычным воздухом, что увеличивает функциональные резервы организма и его стрессоустойчивость [4]. Данный метод активирует генетически заложенные механизмы адаптации, включая усиление антиоксидантной защиты, стимуляцию митохондриального биогенеза и повышение эффективности кислородтранспортной системы.

В основе методики «дозированной нормобарической гипоксической стимуляции» лежит сочетание трех важных и эффективных реабили-

тационных компонентов: 1) интервальное дозирование – обеспечивает эффект тренируемости; 2) собственное воздействие – при НИГТ активируется система доставки кислорода, повышается уровень гемоглобина в крови, увеличивается его связывающая и транспортная способность, улучшается диссоциация оксигемоглобина, а также возрастает число капилляров на единицу объема ткани; 3) саногенетический эффект - организм приспосабливается к новым условиям и быстро компенсирует нарушения на всех уровнях, что приводит к быстрому восстановлению и увеличению устойчивости организма [5].

Разработка системы диагностических маркеров, обобщающих физиологические, биохимические и психические параметры в ходе НИГТ позволит выявить индивидуальные паттерны адаптации и дезадаптации и определить лимитальные значения стрессовой нагрузки, при которых гипоксические тренировки демонстрируют максимальную эффективность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 80 студентов-медиков медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета, средний возраст составил 22,37±0,42 года. Отбор производился по следующим критериям: отсутствие острых инфекционных заболеваний, соматических заболеваний в острой фазе, психических заболеваний, индивидуальной непереносимости кислородной недостаточности.

Участники были рандомизированы на две группы: основную (n=40), проходившую курс НИГТ и контрольную (n=40), которая не проходила гипоксическую тренировку. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и показателям здоровья. Обе группы участников исследования, помимо естественной академической стресс-нагрузки, были подвергнуты контролируемому дополнительно смоделированному учебному стрессу, включающему теоретический и практический модуль. Теоретический модуль имитировал экзаменационную сессию, с проведением контрольной работы с ограничением времени (90

вопросов на 60 минут). Практический модуль включал работу в симуляционном медицинском центре, с внезапным ухудшением состояния «пациента» на тренажере (например, падение АД с остановкой сердца) и использованием световых и шумовых раздражителей. Выполнение заданий теоретического и практического модулей выполнялось последовательно, ежедневно в течение 10 дней, с изменением и усложнением заданий на протяжении исследования.

Перед началом и после гипокситренировки у всех участников основной и контрольной групп был проведен биохимический анализ крови с определением уровней ТТГ, Т3, Т4, кортизола, лактата, ЛДГ, уровня глюкозы в крови с использованием модульной платформы клинической биохимии и иммунохимии Cobas 8000. Уровень HIF-1 α определялся методом ИФА в «сендвич» системе, содержание эритропоэтина с помощью автоматического иммунохимического анализатора IUMMULITE 2000 XPi. Гематологическое исследование, включающее оценку количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, MCV, MCHC, ЦП было выполнено с помощью гематологического анализатора «Sysmex XN-9000».

Вначале исследования лицам основной группы была проведена гипоксическая проба для определения индивидуальной чувствительности к кислородной недостаточности с помощью гипоксикатора «OXYTERRA». Проба включала поэтапное снижение концентрации кислорода с мониторингом физиологических параметров (ЧСС, сатурация). Гипоксикатор автоматически рассчитывал рекомендуемую концентрацию кислорода для курса НИГТ, учитывая зависимость «доза-эффект» при составлении плана тренировочной сессии [6].

До и после исследования проводился мониторинг физиологических показателей, включающих вариабельность сердечного ритма (BCR). Оценка стандартных отклонений интервалов R–R (SDNN) осуществлялась с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНСф-Спектр» для анализа вегетативной регуляции. Дополнительно измерялись показатели артериального давления с помощью тонометра Рісоос X1 Pro, а также сатурация артериальной крови (SpO₂) и частота сердечных сокращений с применением пульсоксиметра В. Well Med-325. Этот подход согласуется с результатами Т. В. Серебровской и В. Б. Шатило, показавшими эффективность малоинвазивного метода спектрального анализа BCR для оценки вклада симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в работу сердца в условиях гипоксии [7]. Опираясь на эти данные и обширную научную информацию, мы использовали аналогичный подход, что

позволило оценить интегративные реакции организма на гипоксию в условиях комбинированного стресса.

Оценка психологических показателей субъективного стресса и когнитивных функций была проведена с использованием теста Струпа в обеих группах до и после курса НИГТ. Данный тест оценивает внимание, гибкость мышления и торможение, противопоставляя слова, обозначающие цвета и цвет чернил, которыми они написаны. Исследуемым предлагалось выбрать ответ в соответствии со смыслом слова (слова, написанные черными чернилами), затем в соответствии с цветом слова (эквивалентные цвет и смысл), и, наконец, в соответствии с цветом слова, не соответствующим его смыслу (например, слово «красный», написанное зеленым цветом), подавляя помехи при чтении (эффект Струпа) [8]. Участники исследования прошли тест на оценку стрессоустойчивости по шкале PSS-10, состоящей из 10 вопросов, направленных на определение субъективного стресса за предыдущий месяц, включая чувство потери контроля и уровень эмоциональной напряженности.

Гипоксическая тренировка проводилась на установке «OXYTERRA» в циклическом режиме подачи воздуха: 5 минут дыхания воздухом, обедненным кислородом (11, 0%) с чередованием нормоксии (O₂ – 20,9%) в течение 5 минут. Контроль сатурации проводился постоянно во время тренировки. Продолжительность одного сеанса составляла 40 минут. Длительность курса составляла 20 процедур, что является минимальным количеством для достижения достоверных эффектов НИГТ [9].

Все исследования проводились исключительно после получения личного согласия студентов, в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники перед началом исследования были подробно проинформированы о методике нормобарической интервальной гипокситерапии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом КБГУ (протокол №7/11 от 20.02.2025 г.).

Статистический анализ результатов проводился с использованием программ Microsoft Office Excel и ANOVA в программе SPSS 26,0. На начальном этапе обработки данных вариационные ряды проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием теста Шапиро-Уилка ($p > 0,05$). Анализ распределения значений показал, что исследуемые выборки принадлежат генеральным совокупностям с нормальным распределением. При сравнении связанных выборок (до и после лечения) использовался парный t -критерий Стьюдента. Исследовались изменения

в показателях студентов до и после воздействия нормобарической интервальной гипоксии в условиях стресса. Данный метод позволяет определить статистически значимые различия между этими двумя временными точками, что важно для оценки эффективности вмешательства.

Анализ вариации ANOVA был использован для сравнения значений независимых групп, что позволяло выявить различия между ними и определить какие из них статистически значимы. Полученные результаты были представлены в виде простой средней арифметической и стандартной

ошибки среднего $M \pm m$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование позволило выявить ключевые диагностические стресс-маркеры адаптации к интервальной гипоксической тренировке у студентов, находящихся в условиях академического стресса. Результаты демонстрируют, что курсовое применение НИГТ способствует комплексной физиологической и психологической адаптации (табл. 1).

Таблица 1. Динамика биохимических маркеров у студентов старших курсов до и после интервальной гипоксической тренировки.

Table 1. Dynamics of biochemical markers in senior students before and after interval hypoxic training.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	до/ после	до/после	
Кортизол (нмоль/л)	185,36±16,44 120,27±15,08	125,27±11,64 130,47±8,46	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
ЛДГ (Ед/л)	220,48±16,73 280,55±18,57	225,38±20,12 230,74±16,72	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
ТТГ (мЕд/л)	2,28±0,17 1,86±0,12	1,94±0,07 1,76±0,14	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Т3 (пмоль/л)	4,47±0,25 5,25±0,21	4,39±0,16 4,37±0,24	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Т4 (пмоль/л)	14,53±1,22 18,36±1,23	15,37±1,12 15,62±1,31	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы; p_2 – достоверность различий у контрольной группы; лактатдегидрогеназа (ЛДГ); тиреотропный гормон (ТТГ); трийодтиронин (Т3); тироксин (Т4).

Note: p_1 - significance of differences between the main group indicators; p_2 — significance of differences in the control group; lactatedehydrogenase (LDH); thyroid-stimulating hormone (TSH); triiodothyronine (T3); thyroxine (T4).

Снижение лактата с $3,33 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,57 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) и стабилизация уровня глюкозы крови с $5,85 \pm 0,12$ ммоль/л до $4,72 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$) свидетельствовала об оптимизации энергетического метаболизма в условиях гипоксии (табл. 2).

Нормализация уровня кортизола, ТТГ и Т3, Т4 подтверждала снижение стрессовой нагрузки на эндокринную систему у студентов, прошедших курсы гипокситренировок. Умеренное повышение ЛДГ могло быть связано с адаптацией клеточного дыхания к гипоксическим условиям.

Биохимические и гематологические данные указывают о значимом повышении уровня HIF-1 α и эритропоэтина в основной группе после НИГТ, что свидетельствовало об активации гипоксических сигнальных путей и усилении эритропоэза, без значимых изменений в контрольной группе. Ключевую роль в индукции эритропоэза, ангио-

генеза и гликолиза играет белок HIF-1, активирующийся при гипоксии, усиливая транскрипцию генов эритропоэтина, факторов роста сосудов, ферментов гликолиза, вызывая комплексный ответ на долговременную гипоксию [10]. Это коррелирует с увеличением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, что указывает на улучшение кислородтранспортной функции крови у лиц основной группы.

Перед началом исследования участники основной и контрольной групп показали признаки вегетативного дисбаланса. Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) после НИГТ выявил увеличение SDNN на 15–20% и значительное уменьшение прироста ЧСС в основной группе, тогда как изначальные данные указывали на снижение SDNN (70–90 мс); тахикардию легкой степени (ЧСС 87–90 уд/мин) без клинически значимых нарушений сердечного ритма; пограничное

Таблица 2. Динамика гематологических и физиологических маркеров у студентов старших курсов до и после интервальной гипоксической тренировки.

Table 2. Dynamics of haematological and physiological markers in senior students before and after interval hypoxic training.

	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	до/ после	до/после	
HIF-1 α (пг/мл)	8,24 $\pm$ 1,05 13,02 $\pm$ 1,82	8,06 $\pm$ 0,32 8,32 $\pm$ 0,35	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Эритропоэтин (мМЕ/мл)	10,51 $\pm$ 1,12 15,53 $\pm$ 1,27	10,32 $\pm$ 1,04 10,81 $\pm$ 1,01	p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05
эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	4,52 $\pm$ 0,11 4,95 $\pm$ 0,12	4,67 $\pm$ 0,21 4,78 $\pm$ 0,31	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Hb (г/л)	135,51 $\pm$ 2,13 143,36 $\pm$ 3,26	134,34 $\pm$ 4,62 136,42 $\pm$ 5,33	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Ht (%)	42,23 $\pm$ 1,21 46,62 $\pm$ 1,16	41,83 $\pm$ 2,21 42,36 $\pm$ 1,22	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
ЦП	0,89 $\pm$ 0,01 0,95 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,12 0,91 $\pm$ 0,15	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
MCV (фл)	90,36 $\pm$ 2,11 84,26 $\pm$ 1,25	87,73 $\pm$ 3,36 87,36 $\pm$ 2,44	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
MCHC (гр/дл)	34,37 $\pm$ 1,31 37,95 $\pm$ 1,09	33,51 $\pm$ 1,54 34,37 $\pm$ 2,73	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий между показателями основной группы; p₂ – достоверность различий у контрольной группы; фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α).

Note: p₁ – significance of differences between the main group indices; p₂ – significance of differences in the control group; hypoxia-inducible factor (HIF-1 α).

повышение АД (СД - 128-135 мм.рт.ст., ДД - 85-90 мм.рт.ст); SpO₂ - 96-98%.

Завершение курса НИГТ сопровождалось усилением вагусной активности. Стабилизация показателей артериального давления в условиях гипоксической нагрузки подтверждает рост адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы к стрессовым воздействиям.

Применение интервальных гипоксических тренировок привело к статистически значимому улучшению психологической и когнитивной устойчивости у студентов-медиков в основной группе. До НИГТ тест Струпа у студентов обеих групп показал относительно низкую эффективность когнитивных функций, что выражалось в снижении скорости обработки информации и внимания. Тест PSS-10 до начала исследования выявил средний результат, что указывало на высокий уровень стресса, чувство потери контроля и эмоциональное напряжение.

Результаты количественной динамики психофизиологических маркеров академического стресса у студентов - медиков представлены в таблице 3. После завершения исследования проверка с использованием Струп-теста показала

улучшение когнитивных функций. Если перед началом исследования на выполнение заданий у студентов обеих групп уходило 450,41 $\pm$ 24,21 мс, то после завершения исследования отмечалось сокращение времени выполнения задания в основной группе, что свидетельствовало о повышении внимания, гибкости мышления и способности к торможению. Время на выполнение заданий сократилось до 380,46 $\pm$ 23,38 мс, что говорило о повышении скорости обработки информации и способности к когнитивному торможению. Шкала PSS-10 продемонстрировала снижение субъективной оценки стресса на 25–30% в основной группе, подтверждая повышение стрессоустойчивости. Результаты шкалы PSS-10 на момент окончания НИГТ показали снижение субъективной оценки стресса на 4,5 балла, (результат до 22,52 $\pm$ 1,06 баллов), тогда как в контрольной наблюдалась незначительная динамика повышения стресса: до 21,85 $\pm$ 1,09 баллов после 22,17 $\pm$ 1,63 баллов. Изменения в основной группе коррелируют с нормализацией вегетативных и биохимических маркеров, подчеркивая взаимосвязь физиологических, психологических и адаптационных механизмов.

Таблица 3. Динамика психофизиологических маркеров у студентов старших курсов до и после интервальной гипоксической тренировки.

Table 3. Dynamics of psychophysiological markers in senior students before and after interval hypoxic training.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	до/после	до/после	
Тест Струпа, время реакции (мс)	450,41±24,62	440,37±28,05	$p_1 < 0,05$
	380,46±23,38	435,44±27,56	$p_2 > 0,05$
Точность решений (%)	65,53±3,27	68,42±4,32	$p_1 < 0,05$
	78,44±3,61	70,47±4,33	$p_2 > 0,05$
Баллы PSS-10	22,52±1,06	21,85±1,09	$p_1 < 0,05$
	18,07±1,32	22,17±1,63	$p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы; p_2 – достоверность различий у контрольной группы

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой эффективности нормobarической интервальной гипоксической тренировки (НИГТ) как метода повышения адаптационного потенциала и стрессоустойчивости студентов-медиков в условиях интенсивной академической нагрузки.

После адаптации к гипоксии отмечалось статистически значимое снижение уровня кортизола, отражающее уменьшение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, соответственно, снижение хронического стрессового ответа. Одновременно отмечалось улучшение параметров тиреоидного профиля (ТТГ, Т3, Т4), что указывает на стабилизацию функций эндокринной системы. Повышение активности лактатдегидрогеназы в крови может быть интерпретировано как проявление компенсаторной активации аэробного метаболизма в ответ на гипоксическую стимуляцию.

Анализ гематологических показателей подтвердил улучшение кислородтранспортной функции крови: наблюдалось повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и цветового показателя, а также достоверное увеличение уровней HIF-1 α и эритропоэтина, что согласуется с известными молекулярными механизмами ответа на гипоксию [11]. Эти изменения отражают активацию системной адаптационной реакции, направленной на оптимизацию доставки кислорода тканям.

Физиологические показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) и артериального давления показали нормализацию вегетативного баланса с доминированием парасимпатической активности, что можно расценивать как маркер восстановления гомеостаза в условиях хронического стресса.

Психофизиологическая оценка когнитивной устойчивости и уровня субъективного стресса показала статистически значимое улучшение показателей Струпа-теста (уменьшение времени реакции и повышение точности ответов), а также снижение баллов по шкале PSS-10, что указывает на рост способности к произвольному вниманию, когнитивному торможению и общую адаптацию к стрессу. Полученные результаты подтверждают, что НИГТ эффективна не только в качестве физиологического воздействия, но и как средство когнитивно-психологической коррекции.

Полученные результаты в основной группе подтверждают выводы, представленные в ряде отечественных и зарубежных научных работ. Ранее было установлено, что гипоксическое воздействие вызывает повышение уровня HIF-1 α – ключевого маркера активации адаптационных реакций организма [12]. Молекулярные и клеточные механизмы данного процесса подробно описаны в научной литературе. В частности, показано, что гипоксия инициирует формирование транскрипционного комплекса с участием HIF-1 α , накапливающегося при снижении кислорода и индуцирующего синтез эритропоэтина. Этот механизм активно исследуется как в зарубежных, так и в российских работах [13, 14].

Наши данные полностью согласуются с этими результатами. Повышение концентрации эритропоэтина сопровождалось положительной динамикой гематологических параметров: увеличением числа эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита, что подтверждает активизацию процессов кроветворения в условиях НИГТ.

Курс гипоксической тренировки продемонстрировал умеренное снижение уровня глюкозы и в контрольной группе, что соответствует результатам, ранее полученным в исследовании Т. С. Залетовой, С. А. Дербенёвой и соавт., где НИГТ применялась как метод реабилитации па-

циентов после инсульта [15]. Примечательно, что снижение уровня глюкозы наблюдалось как у здоровых добровольцев, так и у лиц с различными заболеваниями, что свидетельствовало о системном метаболическом эффекте НИГТ. Это подчёркивает универсальность метода, применимого как в рамках профилактики стрессовых состояний, так и в клинической практике при реабилитации пациентов.

Современные исследования подтверждают значимость комплексной оценки адаптационного ответа, включающей биохимические, вегетативные, гематологические и когнитивные маркеры [16]. Их динамика под воздействием интервальной гипоксической тренировки позволяет судить о повышении стрессоустойчивости, что напрямую связано с успешностью учебной деятельности и профессиональной подготовкой медицинских кадров.

НИГТ оказал комплексное системное действие, охватывающее эндокринную, гематологическую, вегетативную и когнитивную сферы, что делает её перспективным и научно обоснованным методом для профилактики дезадаптационных состояний у лиц, находящихся в условиях хронического стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют, что нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка обладает выраженным адаптогенным эффектом при воздействии хронического академического стресса. Включение НИГТ в систему профилактических и оздоровительных мероприятий у студентов медицинских вузов может стать эффективным инструментом сохранения психофизиологического здоровья, повышения стрессоустойчивости и устойчивости к интеллектуальным нагрузкам. Дальнейшие исследования, направленные на изучение индивидуальных адаптационных паттернов и оптимизацию протоколов НИГТ, представляют важную задачу современной превентивной медицины.

Благодарность: авторы выражают благодарность студентам – волонтерам старших курсов медицинской академии КБГУ за участие в исследовательской работе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В., Перре А. М. Адаптация к стрессу: основы теории, диагностики, терапии. СПб.: Речь; 2010.

2. Моррисон В. В., Яцкевич С. Н., Завьялов А. И. Научный вклад академика АМН СССР Н.Н. Сиротинина в развитие отечественной патофизиологии. Материалы 14-й международной научной конференции: Москва, 2016;164-166.

3. Балунов И. О., Михалищина А. С., Венерин А. А., Глазачев О. С. Технологии искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях адаптации и дезадаптации человека к различным факторам среды. Экология человека. 2025;32(1). doi:10.17816/humeco643537.

4. Арапова З. У., Шукуров Ф. А., Халимова Ф. Т. Современные аспекты изучения адаптивных возможностей организма к условиям высокогорья (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2022;3(56):4-47.

5. Ахмадулина Д. Ш., Баршева Е. Н., Бурганов Э. Р., Хузина Г. Р. Дозированная нормобарическая гипоксическая стимуляция (гипокситерапия): вопросы эффективности применения в комплексной медицинской реабилитации пациентов неврологического и соматического профиля. Неврология/Ревматология. Реабилитационная медицина. 2018;1(9):13-14.

6. Рязанцев А. Л., Гребенникова И. Н. Применение метода интервальной гипоксической тренировки в рекреационной физической культуре у мальчиков 14-15 лет. Наука и спорт: современные тенденции. 2023;11(3):30-38. doi:10.36028/2308-8826-2023-11-3-30-38.

7. Серебряковская Т. В., Шатило В. Б. Опыт применения интервальной гипоксии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор. Кровообращение и гемостаз. 2014;1-2:16-33.

8. Михалищина А. С., Загайный Э. Д., Васина Я. В., Глазачев О. С. Влияние однократной интервальной гипоксической стимуляции на когнитивные функции здоровых добровольцев. Новости психофизиологии. 2023; (4):86-95. doi:10.34985/d2699-5404-1619-b.

9. Самойлов В. О., Максимов А. Л., Филиппова Е. Б., Королев Ю. Н., Голубев В. Н., Головина А. С., Савокина О. В., Лесова Е. М., Антоненкова Е. В., Мясников А. А., Кулешов В. И. Влияние интервальной гипоксической тренировки на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии. Бюллетень Российской Военной Медицинской Академии. 2014;4(48):158-163.

10. Кривошеков С. Г. Стресс, функциональные резервы и здоровье. Сибирский педагогический журнал. 2012;(9):104-109.

11. Адамян Н. Ю., Карапетян М. А. Гипокситерапия – лечение кислородной недостаточностью. Медицинская наука Армении НАН РА. 2018;58(3):42-49.

12. Зенько М. Ю., Рыбникова Е. А. Гипоксическая адаптация и тренировка: исторические, биомедицинские и спортивные аспекты. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021;55(1):20-26.
13. Dellavechia de Carvalho C., Marcolino Putti G., Foresti Y. F., Ribeiro F. A., Andreossi J. C., Ferraz de Campos G., Papoti M. Recovery in normobaric hypoxia as an additional stimulus for high-intensity intermittent training. *Science & Sports*. 2023;38(2):189-196. doi:10.1016/j.scispo.2021.12.007.
14. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017;356(2):161-121. doi:10.1016/j.yexcr.2017.03.008.
15. Залетова Т. С., Дербенева С. А., Феофанова Т. Б., Зайнудинов З. М. Интервальная гипоксическая терапия как метод реабилитации больных с инсультом. *Современные проблемы цивилизации и устойчивого развития в информационном обществе*. 2022:456-463. doi:10.34755/IROK.2022.75.23.043
16. Гребенкина Е. П., Галиахметова Н. П., Благоразумова М. Г. Адаптация как устойчивость к стрессу у студентов разных специальностей медицинского ВУЗа. *Электронный научный журнал «Дневник науки»*. 2025;(2).
6. Ryazantsev A. I., Grebennikova I. N. Application of the method of interval hypoxic training in recreational physical education in boys aged 14-15 years. *Science and sport: Current trends*. 2023;11(3):30-38. (in Russ.). doi:10.36028/2308-8826-2023-11-3-30-38.
7. Serebrovskaya T. V., Shatilo V. B. Experience of using interval hypoxia in prevention and treatment of cardiovascular disease: Review. *Blood circulation and hemostasis*. 2014;(1-2):16-33. (in Russ.).
8. Mikhailishchina A. S., Zagayniy E. D., Vasina Y. V., Glazachev O. S. Effect of single Interval hypoxic stimulation on cognitive functions of healthy volunteers. *Psychophysiology News*. 2023;(4):86-95. (in Russ.). doi:10.34985/d2699-5404-1619-b.
9. Samoylov V. O., Maksimov A. L., Filipova E. B., Korolev Y. N., Golubev V. N., Golovina A. S., Lesova E. M., Antonenkova E. V., Myasnikov A. A., Kuleshov V. I. Effect of interval hypoxic training on the functional state of human in the terms of hypoxic hypoxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;4(48):158-163. (in Russ.).
10. Krivoshchekov S. G. Stress, functional reserves and health. *Siberian Pedagogical Journal*. 2012;(9):104-109. (in Russ.).
11. Adamyan N. Yu., Karapetyan M. A. Hypoxitherapy- treatment with oxygen insufficiency. *Medical Science of Armenia, NAS RA*. 2018;58(3):42-49. (in Russ.).
12. Zenko M.Yu., Rybnikova E.A. Hypoxic adaptation and training: historic, biomedical and sport aspects. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2021;55(1):20-26. (in Russ.).
13. Dellavechia de Carvalho C., Marcolino Putti G., Foresti Y. F., Ribeiro F. A., Andreossi J. C., Ferraz de Campos G., Papoti M. Recovery in normobaric hypoxia as an additional stimulus for high-intensity intermittent training. *Science & Sports*. 2023;38(2):189-196. doi:10.1016/j.scispo.2021.12.007.
14. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017;356(2):161-121 doi:10.1016/j.yexcr.2017.03.008.
15. Zaletova T. S., Derbeneva S. A., Feofanova T. B., Zainudinov Z. M. Interval hypoxic therapy as a method of rehabilitation of patients with stroke. 2022:456-463. (in Russ.). doi:10.34755/IROK.2022.75.23.043.
16. Grebenkina E. P., Galiakhmetova N. P., Blagorazumova M. G. Adaptation as Stress Resilience in Students of Different Specialties at a Medical University. *Electronic Scientific Journal «Science Diary»*. 2025;(2). (in Russ.).

REFERENCES

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Абаленихина Ю. В., Шулькин А. В.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390000, ул. Полонского, д. 13, Рязань, Россия

Для корреспонденции: Бяловский Юрий Юльевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: b_uu@mail.ru

For correspondence: Yury. Yu. Byalovsky, Prof., MD, Head of the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, e-mail: b_uu@mail.ru

Information about authors:

Byalovsky Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

Rakitina I. S., <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

Abalenikhina Yu. V., <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Shchulkin A. V., <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

РЕЗЮМЕ

Одним из важных факторов, связанных с резистивным дыханием, является высокая продукция активных форм кислорода. Основная функция ядерного фактора эритроидного родственного фактора 2 (Nrf2) заключается в активации клеточного антиоксидантного ответа путем индукции транскрипции широкого спектра генов, которые могут бороться с вредным воздействием таких факторов, как окислительный стресс. Цель данного исследования - оценка экспрессии генов антиоксидантов GPX1 и SOD1, активируемых Nrf2 на фоне дополнительного респираторного сопротивления (ДРС). Материал и методы. В исследовании участвовали 25 практически здоровых испытуемых (13 мужчин и 12 женщин), которые последовательно дышали либо без ДРС (незатрудненное дыхание), либо с использованием ДРС величиной 40% и 60% P_{max}, предъявляемых на протяжении 20 минут. Проводилась оценка функции внешнего дыхания, показателей экспрессии генов Cu/Zn-SOD, GPX1 и изменений активности супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы. Результаты. На фоне 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 60% P_{max} отмечено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), при этом ДРС 40% P_{max} не влияло на активность данных ферментов. Резистивные нагрузки 40% P_{max} и 60% P_{max} не изменяли экспрессию генов Cu/Zn-SOD и GPX1 относительно исходного донагрузочного значения. Обсуждение. При наличии утомления дыхательной мускулатуры при резистивном дыхании, избыточная активация дыхательного метаборефлекса приводит к дополнительной гиперактивации симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усилению окислительного стресса. Заключение. Резистивные нагрузки 40% P_{max} и 60% P_{max} не изменяли экспрессию генов Cu/Zn-SOD и GPX1 относительно исходного донагрузочного значения. Таким образом, лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДРС, не обеспечивает экспрессию генов антиоксидантной защиты. Предполагается, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метаборефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление на уровне скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: дополнительное респираторное сопротивление, экспрессия генов Cu/Zn-SOD, GPX1, активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы.

EXPRESSION OF ANTIOXIDANT DEFENSE GENES UNDER CONDITIONS OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE

Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Abalenikhina Yu. V., Shchulkin A. V.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

SUMMARY

One of the important factors associated with resistive breathing is high production of reactive oxygen species. The main function of nuclear factor erythroid-related factor 2 (Nrf2) is to activate the cellular antioxidant response by inducing transcription of a wide range of genes that can combat the harmful effects of factors such as oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the expression of the antioxidant genes GPX1 and SOD1 activated by Nrf2 against the background of additional respiratory resistance (ARR). Material and methods. The study involved 25 practically healthy subjects (13 men and 12 women), who sequentially breathed either without ARR (unlabored breathing) or using ARR of 40% and 60% P_{max}, presented for 20 minutes. The function of external respiration, expression of the Cu/Zn-SOD, GPX1 genes, and changes in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were assessed. Results. Against the background of 20-minute resistive breathing at ARR 60% P_{max}, a reliable decrease in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase was noted ($p < 0.05$), while ARR 40% P_{max} did not affect the activity of these enzymes. Resistive loads 40% P_{max} and 60% P_{max} did not change the expression of the Cu / Zn-SOD and GPX1 genes relative to the initial pre-load value. Discussion. In the presence of respiratory muscle fatigue dur-

ing resistive breathing, excessive activation of the respiratory metaboreflex leads to additional hyperactivation of the sympathoadrenal system and the renin-angiotensin-aldosterone system and increased oxidative stress. Conclusion. Resistive loads of 40% P_{max} and 60% P_{max} did not change the expression of the Cu/Zn-SOD and GPX1 genes relative to the initial pre-load value. Thus, leukocyte Nrf2 under conditions of oxidative stress induced by ARR does not provide expression of antioxidant defense genes. It is assumed that excessive work of the respiratory muscles forms a metaboreflex on the part of the respiratory muscles, triggering oxidative stress and inflammation at the level of skeletal muscles.

Key words: additional respiratory resistance, expression of the Cu / Zn-SOD, GPX1 genes, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity.

Дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) вызывает дисбаланс между окислительной нагрузкой и антиоксидантной способностью в дыхательных мышцах, что приводит к окислительному стрессу, воспалению и апоптозу клеток [1; 2]. По результатам исследования людей сообщалось, что бронхообструкция увеличивала экспрессию мРНК Nrf2 и связанных с ним генов, включая GPX1 и SOD1 в бронхиальном эпителии [3], при этом экспрессия мРНК Nrf2 и связанных с ним генов была увеличена у пациентов с легкой формой ХОБЛ [4; 5]. Напротив, другие исследования сообщили, что экспрессия белка Nrf2 и мРНК была снижена в альвеолярных макрофагах у пациентов с ХОБЛ [5; 6]. Эти противоречивые данные, демонстрирующие как повышение, так и понижение экспрессии Nrf2, были сосредоточены в основном на анализе экспрессии генов; информации об экспрессии белка и последующей функциональной активности меньше. Таким образом, действие ДРС запускает механизмы окислительного стресса и воспаления, что является важным фактором патогенеза ХОБЛ.

Одним из ключевых вопросов уменьшения окислительного стресса при резистивном дыхании, является состояние собственных антиоксидантных механизмов. Повышенная генерация активных форм кислорода (АФК) может подавлять экспрессию генов, кодирующих компоненты дыхательной цепи, но также может действовать как стимул, активирующий провоспалительную передачу сигналов белками Nrf2. Фактор 2, связанный с эритроидным ядерным фактором – 2 (Nrf2, NFE2L2), является основным внутренним регулятором цитопротекторных реакций на окислительные стрессы [7]. Действуя как главный фактор транскрипции, он регулирует экспрессию различных антиоксидантных генов, включая НАД(Ф)Н-дегидрогеназу (хинон 1) (NQO1), гемоксигеназу (HO)-1 (HMOX1), тиоредоксинредуктазу 1 (TXNRD1), глутатионпероксидазу (GPX1) и супероксиддисмутаза 1 (SOD1) через сигнальный путь элемента антиоксидантного ответа (ARE) [8]. Эти антиоксидантные ферменты нейтрализуют до миллиона свободных радикалов в секунду. Это эффективный подход для снижения

окислительного стресса, воспалительной реакции, некроза, апоптоза, ферроптоза, алкаптотоза и клокотфагии. Белок-репрессор Kelch-подобный ЕСН-ассоциированный белок 1 (Keap-1) блокирует зависимую от Nrf2 транскрипцию в базальных условиях. Окислительный стресс вызывает ядерную транслокацию Nrf2, тем самым регулируя экспрессию целевого гена [9]. Исследования на животных и людях показали, что Nrf2/ Keap-1 и их целевые гены защищают от воспаления и окислительного стресса, вызванного бронхообструкцией, при этом нарушение Nrf2 у мышей приводит к увеличению степени обструкции бронхов [10].

Nrf2 является критическим редокс-чувствительным фактором транскрипции. Он активируется для улучшения состояния окислительного стресса в организме, содействия выживанию клеток и поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза клеток путем регулирования индуцированной экспрессии детоксифицирующих ферментов фазы II и антиоксидантных ферментов [11]. Белок Nrf2 экспрессируется в различных тканях организма (таких как печень, почки, селезенка и сердце) и содержит семь структурных доменов (Neh1–Neh7). Kelch-подобный ЕСН-ассоциированный белок-1 (Keap1) имеет два характерных домена, а именно димеризованный домен широкого комплекса-tramtrack-bric-abrac и двойной глициновый повтор. Ассоциация между Nrf2 и Keap1 реализуется через его N-концевой домен Neh2, который взаимодействует с DGR и отрицательно регулирует функцию Nrf2. Когда клетки подвергаются атаке активных форм кислорода (АФК) или электрофилов, Nrf2 диссоциирует от Keap1 и быстро переносится в ядро. Фосфорилированный Nrf2 образует гетеродимер с белком Maf, а затем соединяется с элементами антиоксидантного ответа (ARE), которые активируют экспрессию гемоксигеназы 1 (HO-1) [12]. Кроме того, различные протеинкиназы, такие как митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), протеинкиназа C (PKC) и (фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), участвуют в регуляции транскрипционной активности Nrf2, индуцируя фосфорилирование Nrf2.

Ранее мы получили результаты, свидетельствующие о том, что в условиях действия резистивных нагрузок у здоровых людей, уровень Nrf2 достоверно не меняется [13]. При этом на фоне действия сопротивления дыханию 60%P_{max}, мы отмечали достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы [14]. Целью данного исследования была оценка экспрессии генов антиоксидантов GPX1 и SOD1 на фоне разных величин дополнительного респираторного сопротивления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 25 практически здоровых испытуемых (13 мужчин и 12 женщин), все участники предоставили письменное информированное согласие. Возрастной

диапазон испытуемых составлял 19-24 года. Мы намеренно выбрали такой узкий возрастной диапазон испытуемых. Прежде всего – для стандартизации критериев соответствия используемой выборки – увеличения критериев включения и снижения критериев не включения и исключения. Во-вторых, при умеренных значениях выборки, в качестве степени дисперсии выборочного распределения вокруг его среднего значения, более целесообразно использовать ошибку средней (m) [15]. При этом с помощью m повышается оценка точности выборочного среднего значения, в то время как стандартное отклонение (SD) среднего значения — в большей степени обеспечивает описание разброса данных. В таблице 1. представлены некоторые физиологические показатели участников ($M \pm m$).

**Таблица 1. Весоростовые данные и респираторные показатели испытуемых ($M \pm m$).
Table 1. Weight-height data and respiratory parameters of subjects ($M \pm m$).**

Показатели / Indicators	Мужчины/ Men	Женщины/ Women	p
Возраст, лет/ Age, years	22,5 $\pm$ 2,8	22,8 $\pm$ 2,5	0,44
Рост, см / Height, cm	175,4 $\pm$ 5,3	163,5 $\pm$ 4,2	0,032
Масса тела, кг/ Body weight, kg	78,4 $\pm$ 5,2	64,5 $\pm$ 4,7	0,023
ФЖЕЛ, л/ FVC, l	5,12 $\pm$ 0,81	4,23 $\pm$ 0,85	0,081
ФЖЕЛ, % должного/ FVC, % required	102,6 $\pm$ 4,6	108,2 $\pm$ 6,8	0,15
ОФВ ₁ , л/сек/ FEV1, l/sec	4,19 $\pm$ 0,81	3,39 $\pm$ 0,74	0,082
ОФВ ₁ , % должного/ FEV1, % predicted	99,4 $\pm$ 11,5	105,3 $\pm$ 12,7	0,19
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %/ FEV1/ FVC, %/	78,4 $\pm$ 5,1	82,4 $\pm$ 3,79	0,43
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должного/ FEV1/FVC, % predicted	96,3 $\pm$ 7,1	98,2 $\pm$ 5,8	0,41

Примечания: ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 с. FVC - forced vital capacity; FEV1 - forced expiratory volume in 1 sec.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, используемая выборка испытуемых была однородной, гендерные различия касались только показателей веса и роста. Отбор и рандомизация участников проходил с помощью таблицы случайных чисел. Все испытуемые заполняли анкету для определения критериев соответствия. Критериям включения соответствовали люди обоего пола в возрасте от 19 до 24 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В критерии не включения попадали испытуемые моложе

18 лет; курильщики в настоящем или в прошлом; имеющие острые или хронические заболевания органов дыхания, кровообращения, эндокринную патологию. В критерии исключения входили студенты, отказавшиеся от участия в исследовании или плохо переносящие резистивное дыхание. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 5 июня 2023 года).

Исследование проходило в лаборатории патофизиологии дыхания ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в период с сентября 2023 г. по де-

кабрь 2024 г. Режим испытаний предусматривал четырехкратное исследование с интервалом 2 дня между отдельными тестами. Первый визит в лабораторию предусматривал оценку весоростовых, вентиляционных показателей и максимального внутриротового давления (P_{max}), в этот же день испытуемые знакомились с алгоритмом моделирования резистивного дыхания. Во втором, третьем и четвертом тестовых визитах испытуемых, проводилось моделирование резистивного дыхания, при этом участники дышали либо без ДРС (незатрудненное дыхание), либо, с использованием ДРС (резистивные нагрузки величиной 40% и 60% P_{max} предъявлялись на протяжении 20 минут) с оценкой функции внешнего дыхания, показателей экспрессии генов Cu/Zn-SOD, GPX1 и изменения активности супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы. В этот период, испытуемые в случайном порядке получали один нагрузочный тест (резистивную нагрузку 40% или 60% P_{max} , либо 0% P_{max} - незатрудненное дыхание). Двухминутная продолжительность резистивного дыхания была использована в связи с тем, что по данным [16], эта величина времени действия ДРС приводит к утомлению дыхательных мышц.

Образцы крови для определения сигнального белка Nrf 2, экспрессии генов Cu/Zn-SOD, GPX1 и лейкоцитарной супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы в количестве 10 мл с помощью катетера кубитальной вены забирались за 5 минут до включения ДРС и сразу после завершения 20 минут резистивного дыхания. Одновременно, в указанные временные промежутки измерялись респираторные показатели и степень затруднения дыхания с помощью модифицированной шкалы Борга [17] для оценки усилий дыхательной мускулатуры в ходе преодоления ДРС.

Выделение тотальной РНК проводили набором HiPure Total RNA kit (Magen, Китай) согласно протокола производителя на колонках с силикагелевой мембраной. К осадку лейкоцитов добавляли 350 мкл RTL Lysis Buffer (лизисного буфера), содержащего 2% 2-меркаптоэтанола, тщательно ресуспендировали. Центрифугировали при 14000 g в течение 3 мин при комнатной температуре, супернатант переносили в чистую 1,5 мл пробирку. Добавляли 350 мкл RNA Binding Buffer (связывающего буфера). Переносили полученную смесь (700 мкл) на колонки. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 мин при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли. На колонку добавляли 700 мкл буфера RW1. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 минут при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли. На колонку добавляли 500 мкл буфера RW2. Центрифугировали при 12000 g в

течение 1 минут при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли. Данный повторяли дважды. Для удаления остатков буфера колонку центрифугировали при 12000 g в течение 2 минут при комнатной температуре. Колонку переносили в 1,5 мл стерильную центрифужную пробирку (без ДНКазы и РНКаз). Элюцию выполняли следующим образом. Добавляли 30 мкл RNAase Free Water на центр силикагелевой мембраны колонки. Оставляли на 2 минуты при комнатной температуре. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 минут при комнатной температуре. Оценку количества и качества выделенной РНК проводили на спектрофотометре NanoPhotometer N60 (Implen, Германия).

Аmplификацию образцов проводили в амплификаторе QuantStudio 5 Real-Time PCR (ThermoFisher Scientific, США), используя набор для амплификации с интеркалирующим красителем SYBR Green «БиоМастер ОТ-ПЦР SYBR Blue (2x)» (Биолабмикс, Россия). ПЦР-РВ проводили в реакционной смеси объемом 25 мкл, содержащей 12,5 мкл 2x смеси для ОТ-ПЦР SYBR, по 1 мкл прямого и обратного праймера (0.4 мМ) (Биолабмикс, Россия), 1 мкл матрицы кДНК, 8,5 мкл деионизированной, свободной от нуклеаз воды. ПЦР проводили при следующих условиях: обратная транскрипция при 45°C в течение 20 мин, предварительная денатурация 95°C в течение 5 мин, затем 50 циклов: денатурация (95°C, 10 с), отжиг (53°C, 15 с), элонгация (72°C, 30 с). Для каждой пары праймеров применяли отрицательный контроль – постановка ПЦР в отсутствие матрицы кДНК. Использовались следующие праймеры (Биолабмикс, Россия):

G A P D H – п р я м о й
5'-GTCCCTCTGACTTCAACAGCG-3'; обратный
5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3';

C u / Z n - S O D – п р я м о й
GAAGGTGTGGGGAAGCATTA; обратный
CCACCGTGTCTTCTGGATAGAGG;

GPX1 – прямой
ACTACACCCAGATGAACGAGC; обратный
CCCACCAGGAACCTCTCAAA.

Расчет уровня экспрессии Cu/Zn-SOD, GPX1 относительно референсного гена был осуществлен с помощью программного обеспечения LinRegPCR v.11.0 (Heart failure research center, Нидерланды).

Активность глутатионпероксидазы оценивалась путем спектрофотометрической регистрации оптической плотности [18] с использованием спектрофотометра BioRad SmartSpec Plus («BioRad», США).

Активность супероксиддисмутазы определялась кверцитиновым методом. Изменение оптической плотности реакционной среды, которая

определялась фотометрически, была пропорциональна степени активности фермента [19].

Для проведения статистического анализа использовался пакет статистического программного обеспечения (SPSS v.22.0, США). Для подтверждения нормального распределения исследуемых данных, применялся тест Шапиро-Уилка, по результатам оценки которого, использовались параметрические методы статистической обработки. Для проверки однородности дисперсии использовался F-тест Левена. Двусторонний дисперсионный анализ (ANOVA) использовался для определения статистической значимости различий между группами для сравнения физиологических параметров в условиях действия разных величин ДРС. Для определения различий показателей при

резистивном дыхании применялся однофакторный анализ ANOVA по критерию F-статистики. Приводимые данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение при уровне статистической значимости $\alpha \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 представлены изменения показателей активности лейкоцитарных супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы до предъявления резистивных нагрузок и после 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 40%Pmmax и 60%Pmmax. С учетом повышенного разброса данных, изменения оценки средней активности антиокислительных ферментов мы проводили с учетом стандартного отклонения ($M \pm SD$).

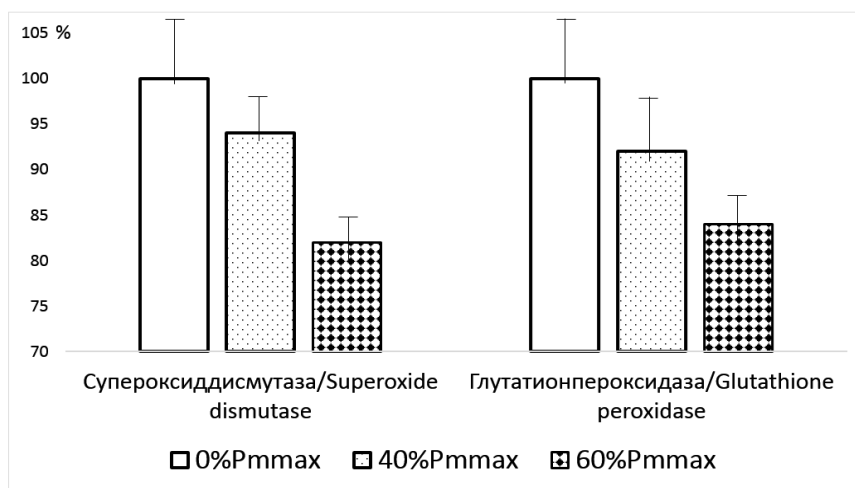


Рис. 1. Изменения активности лейкоцитарных супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы ($M \pm SD$) до предъявления резистивных нагрузок (0%Pmmax), после 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 40%Pmmax и 60%Pmmax.

Fig. 1. Changes in the activity of leukocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase ($M \pm SD$) before resistive loads (0% Pmmax), after 20 minutes of resistive breathing at ARR 40% Pmmax and 60% Pmmax.

Как следует из данных, приведенных на рис.1, активность супероксиддисмутазы отнесенная к уровню исходного (незатрудненного - 0%Pmmax) дыхания (100%), в условиях двадцатиминутного дыхания на ДРС 40%Pmmax снижалась на 7,3% ($p > 0,05$), т.е. демонстрировала тенденцию к снижению антиокислительной активности. Двадцатиминутное дыхание на ДРС 60%Pmmax существенно больше снижало активность супероксиддисмутазы – на 18,2% ($p < 0,05$). Похожую динамику демонстрировала глутатион-пероксидаза: при двадцатиминутном резистивном дыхании на ДРС 40% Pmmax, антиокислительная активность снижалась весьма умеренно – на 7,3% ($p > 0,05$), что отражало тенденцию к уменьшению активности антиоксиданта. При этом 20 минут резистивного дыхания на величине ДРС 60%Pmmax

существенно и достоверно снижали активность глутатион-пероксидазы – на 16,8% относительно незатрудненного дыхания ($p < 0,05$).

Для подтверждения отсутствия эффекта активации сигнальных белков, мы использовали выраженную способность Nrf2 регулировать клеточную антиоксидантную защиту путем экспрессии генов основных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. В качестве экспрессируемой РНК исследуемых ферментов использовали Cu/Zn-SOD и GPX1, а контрольным праймером служил GAPDH. Полученные результаты представлены на рисунке 2.

Как следует из данных, представленных на рисунке 2, анализ экспрессии генов показал, что ступенчатое увеличение ДРС как на уровне 40%Pmmax, так и 60%Pmmax, достоверно не

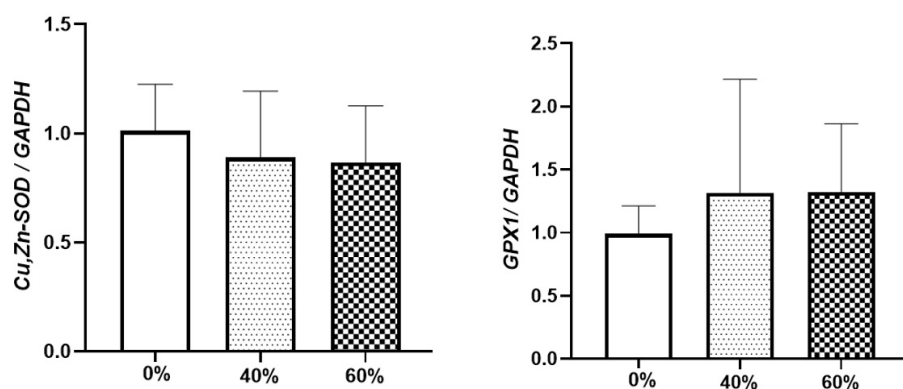


Рис. 2. Экспрессия генов Cu/Zn-SOD, GPX1 в лейкоцитах ($M \pm SD$) до предъявления резистивных нагрузок (0%Pmax), после 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 40%Pmax и 60%Pmax.

Fig. 2. Expression of Cu/Zn-SOD, GPX1 genes in leukocytes ($M \pm SD$) before resistive loads (0%Pmax), after 20-minute resistive breathing at ARR 40%Pmax and 60%Pmax.

изменяет экспрессию генов Cu/Zn-SOD и GPX1 относительно исходного донагрузочного значения. Этот результат свидетельствует о том, что снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы связано с расходом антиоксидантных ферментов в условиях окислительного стресса без восполнения за счет экспрессии лейкоцитарных генов. Таким образом, лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДРС, не обеспечивает экспрессию генов антиоксидантной защиты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что Nrf2 является триггерным механизмом для запуска экспрессии генов ферментов антиокислительной защиты в условиях окислительного стресса [20], нами были получены веские доказательства того, что антиоксидантные пути, связанные с Nrf2, были неактивны в отношении экспрессии генов Cu/Zn-SOD и GPX1. Это обстоятельство, по-видимому, указывает на вторичный характер механизмов окислительного стресса в условиях ДРС. При этом собственные антиокислительные механизмы не успевают компенсировать прооксидантные эффекты, возникающие в условиях резистивного дыхания. Основным источником данных эффектов, по-видимому, является феномен, впервые исследованный С.А. Harms и соавт. в 1997 г., известный как метаборефлекс вдоха [21]. Целью данного рефлекса является поддержание достаточной доставки кислорода к дыхательным мышцам для сохранения адекватного уровня легочной вентиляции и кислотно-основного гомеостаза.

Биологический смысл метаборефлекса может иметь своей основной целью защиту доставки кислорода к дыхательным мышцам, тем самым

обеспечивая способность поддерживать легочную вентиляцию, надлежащую регуляцию газов артериальной крови, pH и общий организменный гомеостаз. Предположительно, как «жизненно важный орган», ответственный за поддержку легочной функции, перфузия дыхательных мышц, особенно во время физиологических состояний, в которых существует конкуренция за сердечный выброс, таких как резистивное дыхание, имеет приоритет над локомоторными мышцами. В настоящее время отсутствуют научные данные, позволяющие определить конкретный вид метаболита, который активирует мышечный метаборефлекс [22]. Тем не менее, калий, молочная кислота, аденозин, дипротонированный фосфат, арахидоновая кислота, простагландины, капсаицин и серотонин были предложены в качестве возможных специфических метаболитов, которые активируют мышечный метаборефлекс [23]. Эти метаболические стимулы, вызванные сокращением дыхательных мышц, активируют молекулярные рецепторы, расположенные на терминальном конце немиелинизированных нервных волокон, таких как волокна группы IV, которые в основном являются метабочувствительными. Следовательно, спонтанный разряд афферентных мышечных волокон проецируется через входной задний корешок спинного мозга и распространяется на задние рога различных сегментов спинного мозга. Входы мышечных волокон достигают различных уровней интеграции. Эти рефлекс, по-видимому, не нуждаются в активности рострального мозга, хотя возможна супраспинальная интеграция. Кроме того, продолговатый мозг считается зоной контроля сердечно-сосудистых реакций при активации механометаборефлексов [24].

При наличии утомления диафрагмальной мускулатуры при резистивном дыхании, избыточная активация дыхательного метаборефлекса приводит к дополнительной гиперактивации симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так как увеличение кровотока к диафрагме за счет увеличения сердечного выброса невозможно или недостаточно. Активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы изменяет влияние Nrf2 на экспрессию антиоксидантных генов. В базовых условиях, в дополнение к комплексу Keap-1/Nrf2, активация антиоксидантных генов также регулируется через ARE транскрипционным репрессором Bach1 [9]. Bach1 конкурирует с Nrf2 в регуляции ARE. Из-за наличия у энхансера ARE сайтов связывания с продуктами метаболизма ангиотензина-2 на разных антиоксидантных генах, динамическое взаимодействие между Bach1 и Nrf2 может вызывать различную регуляторную экспрессию [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистивные нагрузки 40%Pmmax, и 60%Pmmax не изменяли экспрессию генов Cu/Zn-SOD и GPX1 относительно исходного донагрузочного значения. Таким образом, лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДПС, не обеспечивает экспрессию генов антиоксидантной защиты. Предполагается, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метаборефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление на уровне скелетной мускулатуры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hasanuzzaman M., Bhuyan M., Zulfiqar F., et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under abiotic stress: Revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants*. 2020;9:681. doi:10.3390/antiox9080681.
2. Sun Y., Lu Y., Saredy J., et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biology*. 2020;37:101696. doi:10.1016/j.redox.2020.101696.
3. Sidhaye V. K., Holbrook J. T., Burke A., Sudini K. R., et al. Compartmentalization of antioxidant and antiinflammatory gene expression in current and former smokers with COPD. *Respir. Res.* 2019;20:190. doi:10.1186/s12931-019-1164-1.
4. Fratta Pasini A. M., Ferrari M., Stranieri C., Vallerio P., et al. Nrf2 expression is increased in peripheral blood mononuclear cells derived from mild-moderate ex-smoker COPD patients with persistent oxidative stress. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016;11:1733-1743. doi:10.2147/COPD.S102218.
5. Fratta Pasini A. M., Stranieri C., Ferrari M., Garbin U., et al. Oxidative stress and Nrf2 expression in peripheral blood mononuclear cells derived from COPD patients: an observational longitudinal study. *Respir Res.* 2020;21:37. doi:10.1186/s12931-020-1292-7.
6. Goven D., Boutten A., Lecon-Malas V., Marchal-Somme J., et al. Altered Nrf2/Keap1-Bach1 equilibrium in pulmonary emphysema. *Thorax*. 2008;63:916-924. doi:10.1136/thx.2007.091181.
7. Congyan L., Jingxin F., Guangtao S., et al. Nrf2 pathway activation promotes the expression of genes related to glutathione metabolism in alcohol-exposed astrocytes. *Peer J.* 2024;31:12:e17541. doi:10.7717/peerj.17541.
8. Russell T. M., Richardson D. R. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: an evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules. *Redox Biology*. 2023;59:1025-68. doi:10.1016/j.redox.2022.102568.
9. Dhar S. K., Scott T., Wang C., Fan T. W. M., Clai D. K. St. Mitochondrial superoxide targets energy metabolism to modulate epigenetic regulation of NRF2-mediated transcription. *Free. Radic. Biol. Med.* 2022;1:181-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.309.
10. Li J., Baker J., Higham A., Shah R., et al. COPD lung studies of Nrf2 expression and the effects of Nrf2 activators. *Inflammopharmacology*. 2022;30:1431-1443. doi:10.1007/s10787-022-00967-3.
11. Chen W., Chen X. Y., Wang Y., et al. Mechanism of emulsified isoflurane postconditioning-induced activation of the Nrf2-antioxidant response element signaling pathway during myocardial ischemia-reperfusion: the relationship with reactive oxygen species. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019;73(5):265-271. doi:10.1097/FJC.0000000000000668.
12. Krajka-Kuzniak V., Paluszczak J., Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. *Pharmacological Reports*. 2017;69(3):393-402. doi:10.1016/j.pharep.2016.12.011.
13. Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Аба-ленихина Ю. В., Шулькин А. В. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на уровень сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B у здоровых людей. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2024;21(5):607-620.

14. Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Абаленихина Ю. В., Шулькин А. В. Воспаление и окислительный стресс в условиях дополнительного респираторного сопротивления. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2024;14(2):5-13. doi:10.29039/2224-6444-2024-14-2-5-13.
15. Омельченко В. П., Демидова А. А. Информатика, медицинская информатика, статистика. Москва: Геотар-Медиа. 2021.
16. Asimakos A., Toumpanakis D., Karatza M. H., Vasileiou S., et al. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:529-545. doi:10.2147/COPD.S154533.
17. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1982;14:377-381. doi:10.1249/00005768-198205000-00012.
18. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование переоисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте. *ДАН СССР*. 1976; 226 (3):705 – 708.
19. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина. *Вопр. мед. химии*. 1990;36(2):88-91.
20. Abed D. A., Goldstein M., Albanyan H., Jin H., Hu L. Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents. *Acta Pharm. Sin.* 2015;5:285-299. doi:10.1016/j.apsb.2015.05.008.
21. Harms C. A., Babcock M. A., McClaran S. R., et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82:1573-1583. doi:10.1152/jappl.1997.82.5.1573.
22. Grotle A. K., Macefield V. G., Farquhar W. B., et al. Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2020;228:102698. doi:10.1016/j.autneu.2020.102698.
23. Smith J. R. Inspiratory muscle weakness in cardiovascular diseases: Implications for cardiac rehabilitation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2022;70:49-57. doi: 10.1016/j.pcad.2021.10.002.
24. Asimakos A., Toumpanakis D., Karatza M. H., et al. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:529-545. doi: 10.2147/COPD.S154533.
25. Congyan L., Jingxin F., Guangtao S., et al. Nrf2 pathway activation promotes the expression of genes related to glutathione metabolism in alcohol-exposed astrocytes. *Peer J*. 2024;31:12:e17541. doi:10.7717/peerj.17541.

REFERENCES

1. Hasanuzzaman M., Bhuyan M., Zulficar F., et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under abiotic stress: Revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants*. 2020;9:681. doi:10.3390/antiox9080681.
2. Sun Y., Lu Y., Saredy J., et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biology*. 2020;37:101696. doi:10.1016/j.redox.2020.101696.
3. Sidhaye V. K., Holbrook J. T., Burke A., Sudini K. R., et al. Compartmentalization of antioxidant and antiinflammatory gene expression in current and former smokers with COPD. *Respir. Res.* 2019;20:190. doi:10.1186/s12931-019-1164-1.
4. Fratta Pasini A. M., Ferrari M., Stranieri C., Vallerio P., et al. Nrf2 expression is increased in peripheral blood mononuclear cells derived from mild-moderate ex-smoker COPD patients with persistent oxidative stress. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016;11:1733-1743. doi:10.2147/COPD.S102218.
5. Fratta Pasini A. M., Stranieri C., Ferrari M., Garbin U., et al. Oxidative stress and Nrf2 expression in peripheral blood mononuclear cells derived from COPD patients: an observational longitudinal study. *Respir Res.* 2020;21:37 doi: 10.1186/s12931-020-1292-7.
6. Goven D., Boutten A., Lecon-Malas V., Marchal-Somme J., et al. Altered Nrf2/Keap1-Bach1 equilibrium in pulmonary emphysema. *Thorax*. 2008;63:916-924. doi: 10.1136/thx.2007.091181.
7. Congyan L., Jingxin F., Guangtao S., et al. Nrf2 pathway activation promotes the expression of genes related to glutathione metabolism in alcohol-exposed astrocytes. *Peer J*. 2024;31:12:e17541. doi:10.7717/peerj.17541.
8. Russell T. M., Richardson D. R. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: an evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules. *Redox Biology*. 2023;59:1025-68. doi:10.1016/j.redox.2022.102568.
9. Dhar S. K., Scott T., Wang C., Fan T. W. M., Clai D. K. St. Mitochondrial superoxide targets energy metabolism to modulate epigenetic regulation of NRF2-mediated transcription. *Free. Radic. Biol. Med.* 2022;1:181-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.309.

10. Li J., Baker J., Higham A., Shah R., et al. COPD lung studies of Nrf2 expression and the effects of Nrf2 activators. *Inflammopharmacology*. 2022;30:1431-1443. doi:10.1007/s10787-022-00967-3.
11. Chen W., Chen X. Y., Wang Y., et al. Mechanism of emulsified isoflurane postconditioning-induced activation of the Nrf2-antioxidant response element signaling pathway during myocardial ischemia-reperfusion: the relationship with reactive oxygen species. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019;73(5):265-271. doi:10.1097/FJC.0000000000000668.
12. Krajka-Kuzniak V., Paluszczak J., Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. *Pharmacological Reports*. 2017;69(3):393-402. doi:10.1016/j.pharep.2016.12.011.
13. Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Abalenikhina Yu. V., Shchulkin A. V. The influence of additional respiratory resistance on the level of signaling proteins HIF-1 α , Nrf2 and NF- κ B in healthy people. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2024;21(5):607-620. (In Russ.).
14. Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Abalenikhina Yu. V., Shchulkin A. V. Inflammation and oxidative stress under conditions of additional respiratory resistance. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2024;14(2):5-13. (In Russ.). doi:10.29039/2224-6444-2024-14-2-5-13.
15. Omelchenko V. P., Demidova A. A. Informatics, medical informatics, statistics. Moscow: Geotar-Media. 2021;608. (In Russ.).
16. Asimakos A., Toumpanakis D., Karatza M. H., Vasileiou S., et al. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018;13:529-545. doi:10.2147/COPD.S154533.
17. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 1982;14:377-381. doi:10.1249/00005768-198205000-00012.
18. Lankin V. Z., Gurevich S. M. Inhibition of lipid peroxidation and detoxification of lipid peroxides by protective enzymatic systems (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase) during experimental malignant growth. *DAN SSSR*. 1976; 226 (3):705-708. (In Russ.).
19. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining superoxide dismutase activity based on the oxidation reaction of quercetin. *Voprosy medicinskoj himii*. 1990;36(2):88-91. (In Russ.).
20. Abed D. A., Goldstein M., Albanyan H., Jin H., Hu L. Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents. *Acta Pharm. Sin*. 2015;5:285-299. doi:10.1016/j.apsb.2015.05.008.
21. Harms C. A., Babcock M. A., McClaran S. R., et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82:1573-1583. doi:10.1152/jappl.1997.82.5.1573.
22. Grotle A. K., Macefield V. G., Farquhar W. B., et al. Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2020;228:102698. doi:10.1016/j.autneu.2020.102698.
23. Smith J. R. Inspiratory muscle weakness in cardiovascular diseases: Implications for cardiac rehabilitation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2022;70:49-57. doi:10.1016/j.pcad.2021.10.002.
24. Asimakos A., Toumpanakis D., Karatza M. H., et al. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:529-545. doi:10.2147/COPD.S154533.
25. Congyan L., Jingxin F., Guangtao S., et al. Nrf2 pathway activation promotes the expression of genes related to glutathione metabolism in alcohol-exposed astrocytes. *Peer J*. 2024;31:12:e17541. doi:10.7717/peerj.17541.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ**Епифанова М. В.¹, Демьяшкин Г. А.^{1,2}, Артеменко С. А.¹, Епифанов А. А.³**¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, 2-ой Боткинский проезд, д. 3, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, ул. Долгоруковская, д.4, Москва, Россия

Для корреспонденции: Епифанова Майя Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; e-mail: epifanova_maya@mail.ru

For correspondence: Maya V. Epifanova, MD, professor of Department of Urology and operative nephrology with course oncohorolog, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), e-mail: epifanova_maya@mail.ru

Information about authors:**Epifanova M. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>**Demyashkin G. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>**Artemenko S. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>**Epifanov A. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>**РЕЗЮМЕ**

Болезнь Пейрони характеризуется локализованным образованием фибротических бляшек в белочной оболочке полового члена с распространенностью от 0,3% до 20 %. Хотя этиология болезни Пейрони остаётся не до конца изученной, наиболее признанной теорией является гипотеза о повторяющейся микротравматизации белочной оболочки, возникающей при недостаточной ригидности эрекции. В попытке изучить патофизиологию болезни Пейрони и разработать новые методы лечения были созданы экспериментальные модели, воспроизводящие заболевание у животных. Для изучения болезни Пейрони *in vivo* используются модели на мышцах, крысах и кроликах. Цель исследования: оценка морфологических особенностей белочной оболочки полового члена в экспериментальной модели болезни Пейрони с применением многократных инъекций хлоргексидин этанола (ХГЭ). Материал и методы. В исследовании использовали 15 крыс породы Wistar (n=15, массой от 260±20 г.), разделенных на две группы: группа 1, контроль (n=5) – производили пятикратную инъекцию раствора NaCl 0,9% с интервалом в 1 неделю; группа 2 (n=10) – производили пятикратную инстилляцию ХГЭ 100 мкл (0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) для индукции фиброза белочной оболочки полового члена с интервалом в 1 неделю. Метод – общий гистологический. Результаты. У всех в группе 1 макроскопические изменения полового члена практически отсутствовали. Только у 1 (20%) животного в группе 1 определялось искривление полового члена на 9°. У всех животных в группе 2 отмечена достоверно выраженная деформация полового члена (p<0,05) с наличием фиброзной бляшки, медианный показатель угла искривления составил 38,5° (95% ДИ: 26,9-48,4). Наименьшая степень искривления составила 17°, а наибольшая – 65°. Заключение. В данном исследовании создана экспериментальная модель болезни Пейрони путем многократного введения раствора хлоргексидина и спирта в белочную оболочку, что имитирует процесс возникновения заболевания через повторяющиеся микротравмы. У подопытных крыс наблюдалось выраженное искривление полового члена, формирование фиброзных бляшек в белочной оболочке, разрушение эластиновых волокон. Данная модель открывает новые возможности для дальнейшего изучения механизмов развития болезни Пейрони и поиска эффективных методов лечения.

Ключевые слова: Болезнь Пейрони, половой член, искривление, фиброз, гистология.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE PEYRONIE DISEASE MODEL**Epifanova M. V.¹, Demyashkin G. A.^{1,2}, Artemenko S. A.¹, Epifanov A. A.³**¹RUDN University, Moscow, Russia²National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia³FSBEI HE «ROSUNIMED» OF MOH OF RUSSIA, Moscow, Russia**SUMMARY**

Peyronie's disease is characterized by localized formation of fibromatous plaques in the tunica albuginea of the penis with a prevalence ranging from 0.3% to 20%. Although the etiology of Peyronie's disease has not been fully studied, the most recognized theory is the hypothesis of a recurrent microchromatosis of the white coat resulting from insufficient erection rigidity. To study the pathophysiology of Peyronie's disease and develop new treatment methods, experimental models have been created that reproduce disease in animals. The study of Peyronie's disease *in vivo* involves using models of mice, rats, and rabbits. Aim: evaluation of the morphological features of the tunica albuginea of the penis in an experimental model of Peyronie's disease using multiple injections of chlorhexidine ethanol (ChE).

Material and methods. The study used 15 rats of the breed Wistar ($n=15$, weight from 260 ± 20 g.), divided into two groups: group 1, control ($n=5$) - produced a five-fold injection of solution NaCl 0,9% with an interval of 1 week; group 2 ($n=10$) - produced five-fold ChE 100 mk (0.1% chlorhexidine gluconate + 15% ethanol dissolved in saline solution) for induction of albumin fibrosis of the penis shell with an interval of 1 week. Method – general histological. Results. All in 1 group had almost no macroscopic changes of the penis. Only 1 (20%) animal in group 1 had a penile curvature of 9° . In all animals in group 2, there was a reliably expressed deformation of the penis ($p<0.05$) with the presence of fibrous plaque, the median index of curvature was 38.5° (95%). The lowest degree of curvature was 17° , and the highest was 65° . Conclusion. In this exploration, an experimental model of Peyroni's disease was created by multiple administration of a solution of chlorhexidine and alcohol into a tunica albuginea, which imitates the process of occurrence of the disease through repeated microtraumas. The experimental rats showed a pronounced curvature of the penis, the formation of fibrous plaques in the tunica albuginea, the destruction of elastin fibers. This model opens new opportunities for further explorations, the mechanisms of Peyronie's disease development and the search for effective treatment methods.

Key words: Peyronie's disease, penis, fibrosis, penile curvature, histology.

Болезнь Пейрони (БП) характеризуется локализованным образованием фибротических бляшек в белочной оболочке полового члена (ПЧ) с распространенностью от 0,3% до 20 % [1; 2]. БП протекает в две фазы. Первая — острая фаза, которая может сопровождаться болевыми ощущениями при эрекции и характеризуется прогрессирующим развитием фибротической бляшки. Затем следует хроническая фаза, которая стабилизируется через 12–18 месяцев после появления первых симптомов, при этом болевой синдром уменьшается, а бляшка и искривление полового члена приобретают стабильный характер. Постоянное искривление или индурация бляшки могут приводить к серьёзным последствиям, включая невозможность введения полового члена во влагалище, в некоторых случаях эректильную дисфункцию (ЭД), а также значительное ухудшение качества жизни [3; 4].

Хотя этиология болезни Пейрони остаётся не до конца изученной, наиболее признанной теорией является гипотеза о повторяющейся микро-травматизации белочной оболочки (БО), возникающей при недостаточной ригидности эрекции. Это приводит к воспалительной реакции, которая запускает аномальный процесс заживления ран и избыточное отложение и дезорганизацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), преимущественно коллагена и эластина. В хронической фазе это может привести даже к кальцификации бляшки [5]. Кроме того, предполагается наличие генетической предрасположенности, связанной с другими фибротическими заболеваниями, такими как контрактура Дюпюитрена, а также выявлена однонуклеотидная полиморфная мутация (G915C) в гене трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- $\beta 1$) [4; 6]. Независимо от причины, общим признаком всех фибротических заболеваний, включая БП, является активация миофибробластов, продуцирующих ВКМ и являющихся ключевыми медиаторами ремоделирования фиброзной ткани [7].

В попытке изучить патофизиологию БП и разработать новые методы лечения были созданы экспериментальные модели, воспроизводящие

заболевание у животных. Для изучения БП *in vivo* используются модели на мышах, крысах и кроликах [8]. В большинстве моделей индукция фиброза БО осуществляется путём повышения экспрессии TGF- $\beta 1$ в ткани белочной оболочки или хирургической травматизации оболочки. Единственной генетической моделью заболевания является модель Tight-skin 1 (Tsk), при которой фиброз, схожий с БП, развивается спонтанно [9]. Кроме того, применение инъекций ТФР экспериментально не позволило добиться значительных деформаций и искривлений полового члена у крыс на поздних стадиях. Поэтому в данном исследовании мы акцентируем своё внимание на альтернативной модели с многократным применением инъекций спиртового раствора хлоргексидина. Мы предполагаем, что данная модель обладает рядом преимуществ, среди которых – более комплексное изучение механизмов патогенеза, дешевизна и простота в исполнении. Найдена единственная работа Jiang H. и соавт., где оценили эффективность интракавернозной инъекции 100 мкл хлоргексидин этанола (ХГЭ) (0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) от 1 до 5 раз [10].

Цель исследования – оценка морфологических особенностей белочной оболочки полового члена в экспериментальной модели болезни Пейрони с применением многократных инъекций хлоргексидин этанола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 15 крыс породы Wistar ($n=15$, массой от 260 ± 20 г), разделенных на две группы: группа 1, контроль ($n=5$) – производили пятикратную инъекцию раствора NaCl 0,9% с интервалом в 1 неделю; группа 2 ($n=10$) – производили пятикратную инстилляцию ХГЭ 100 мкл (в следующих конечных концентрациях: 0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) для индукции фиброза белочной оболочки полового члена с интервалом в 1 неделю. Все манипуляции проводили в соответствии с «Международными

рекомендациями по биомедицинским исследованиям на животных» (ЕЕС, Страсбург, 1985 г.) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 25 от 13.05.2024 г.).

Инъекции в белочную оболочку ПЧ производились с применением анестезии и миорелаксанта. В качестве анестетика выбран раствор кетамина (75 мг/кг интраперитонеально) и миорелаксанта (Ксилазин 10 мг/кг интраперитонеально). После анальгезии в белочную оболочку полового члена в средней трети с правой стороны выполняли инъекцию с помощью иглы 30G под углом 75 градусов, было исключено непосредственное повреждение кавернозных тел.

На 40-й день после последней инъекции препаратов осуществлялась искусственная эрекция с помощью инъекции 0,6 мл физиологического раствора в пещеристое тело. Животные были эвтаназированы путем введения высоких доз анестетика с последующей ампутацией полового члена и направлением материала на гистологическое исследование.

Для определения угла искривления ПЧ использовали цифровой транспортир. Материал фиксировался в нейтральном забуферном растворе формалина (объемное соотношение материала к формалину составляло 1:40), проводили

по батарее спиртов восходящей концентрации (70%, 80%, 96% и 100%), заливали в парафин, готовили срезы толщиной 3 мкм, депарафинировали ксилолом и регидратировали с помощью батареи спиртов нисходящей концентрации (96%, 80%, 70% и 60%), окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистологическую оценку белочной оболочки на наличие фиброзных бляшек.

Статистический анализ.

Все данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистический анализ проводили с использованием независимого t-теста Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в программном обеспечении SPSS 16.0 и GraphPad. Значение $p < 0.05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех группы 1 макроскопические изменения полового члена практически отсутствовали. Только у 1 животного (20%) в группе 1 определялось искривление полового члена на 9° . У всех животных в группе 2 отмечена достоверно выраженная деформация полового члена ($p < 0.05$) с наличием фиброзной бляшки, медианный показатель угла искривления составил $38,5^\circ$ (95% ДИ: 26,9-48,4). Наименьшая степень искривления составила 17° , а наибольшая – 65° .

В образцах полового члена группы 1 у всех животных обнаружили нормальное гистологическое строение (Рис. 1).

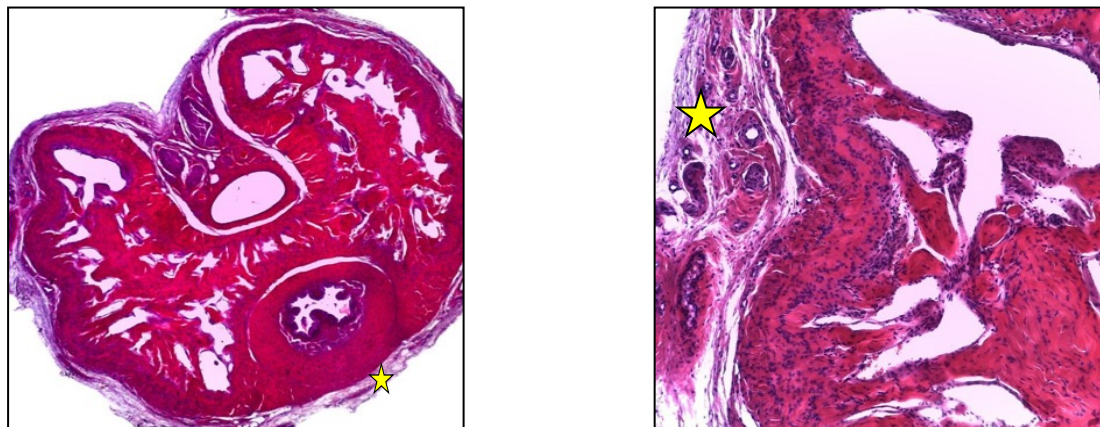


Рис. 1. Половой член крысы, контрольная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: слева – $\times 5$ и справа – $\times 20$. ★ – белочная оболочка.

Fig. 1. Penis of a rat, control group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: left – $\times 5$ and right – $\times 20$. ★ – tunica albuginea.

Патогномичным признаком болезни Пейрони, выявляемым при оценке микропрепаратов полового члена животных группы 2, является – значимое утолщение белочной оболочки с фиброзными бляшками, появление единичных хондрогенных клеток и фокусов кальцификации со слабой клеточной воспалительной реакцией

в месте инъекций. Также зафиксирована фрагментация коллагеновых и эластических волокон по сравнению с образцами группы 1, где они были удлиненные и формировали пучки. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами и единичными макрофагами (Рис. 2).

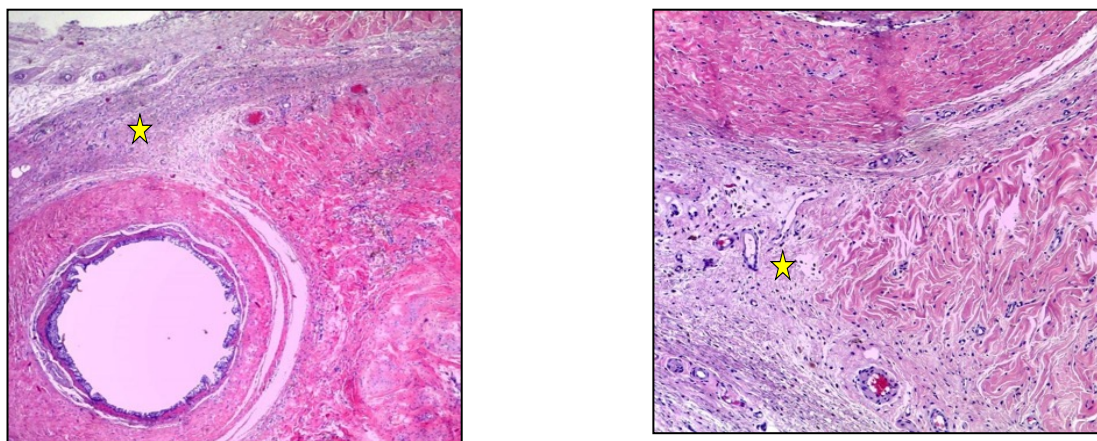


Рис. 2. Половой член крысы, опытная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: слева – $\times 10$ и справа – $\times 20$. ★ – утолщение белочной оболочки с фиброзными бляшками, появление единичных хондрогенных клеток и фокусов кальцификации.

Fig. 2. Penis of a rat, experimental group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: left – $\times 10$ and right – $\times 20$. ★ – thickening of the tunica albuginea with fibrous plaques, appearance of isolated chondrogenic cells and foci of calcification.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Пейрони – это заболевание, характеризующееся фиброзом белочной оболочки полового члена и/или кавернозных тел. Основными причинами фиброзного поражения тканей являются повторные травмы и длительный воспалительный процесс. Создание надежной экспериментальной модели БП крайне важно для глубокого изучения механизмов заболевания и последующей оценки эффективности и безопасности новых методов лечения.

В данном исследовании была проведена сравнительная оценка влияния пятикратного химического повреждения белочной оболочки на формирование фиброзных изменений.

Было установлено, что при многократных инъекциях ХГЭ наблюдались:

- локальное отложение коллагена в белочной оболочке и формирование фиброзных бляшек;
- искривление и деформация полового члена.

Таким образом, мы подтвердили, что повторные микротравмы, вызванные пятикратным введением ХГЭ в белочную оболочку, позволяют успешно моделировать БП у животных.

Ранее были предложены различные модели БП. El-Sakka A.I. и соавт. первыми разработали модель путём инъекции Cytomodulin (молекула с действием, аналогичным TGF- β) в белочную оболочку, что приводило к её утолщению, увеличению коллагена и разрушению эластиновых волокон [11]. Nehra A. и соавт. (1999) и Bivalacqua T.J. и соавт. (2000) вводили TGF- $\beta 1$ в белочную оболочку кроликов и крыс соответственно и также выявили фиброзные изменения [12; 13]. В по-

пытке добиться стабильной экспрессии TGF- $\beta 1$, Ryu J. K. и соавт. [14] создали модель, трансфицировав клетки 3T3 в геном TGF- $\beta 1$ и введя их в белочную оболочку, что привело к формированию фиброзных бляшек, снижению ICP/MAP и развитию умеренной эректильной дисфункции.

Piao S. и соавт. [15] использовали аденовирусную трансфекцию TGF- $\beta 1$ и повторные инъекции в белочную оболочку; они зафиксировали аналогичные гистологические изменения, но искривление полового члена появилось только в группе с высокой дозой и исчезало через короткое время. В настоящее время наиболее распространенной является модель инъекций TGF- $\beta 1$ в белочную оболочку, однако она не позволяет изучить процесс развития БП от микротравмы до повышения уровня TGF- $\beta 1$ и не всегда воспроизводит искривление полового члена, что ограничивает её исследовательскую ценность.

Некоторые исследователи пытались индуцировать БП у крыс с помощью генной мутации. Lucattelli M. и соавт. [9] наблюдали развитие фиброза, схожего с БП, у крыс C57B1/6J с мутацией фибриллина через 12 месяцев после рождения, однако из-за генерализованного фиброза во всём организме и длительного периода формирования использование этой модели ограничено.

В 2014 году Ferretti L. и соавт. [16] предложил модель БП на основе аллотрансплантации белочной оболочки. В этой модели наблюдалось выраженное уплотнение тканей, кальцификация и даже оссификация бляшек, а искривление полового члена превышало 25° . Однако из-за высокой сложности хирургического вмешательства и ва-

риабельности размеров пересаженных участков её использование ограничено.

Другие попытки создать модель БП основывались на механических травмах белочной оболочки. В 1990-х годах El-Sakka A.I. и соавт. пытались создать модель путём частичного иссечения белочной оболочки крысы, но это приводило лишь к острому воспалению, после которого ткань восстанавливалась [17]. Asikgoz A. и соавт. (2011) и Zargooshi J. также показали, что однократная травма белочной оболочки не вызывает БП [18; 19].

Многочисленные исследования показывают, что при однократной или незначительной травме ткань восстанавливается без последствий, в то время как повторные или тяжёлые повреждения приводят к фиброзу [20]. При травме к повреждённому участку прикрепляются тромбоциты, что запускает каскад свёртывания крови и высвобождение хемотаксических факторов (например, IL-1, IL-6), привлекающих воспалительные клетки [21; 22]. Воспалительные клетки, в свою очередь, выделяют цитокины (например, TGF- β 1, TNF), активирующие фибробласты и превращающие их в миофибробласты. Эти клетки продуцируют коллаген и ВКМ для восстановления повреждённых тканей, а также способствуют заживлению за счёт сокращения раны [23].

Однако при повторных травмах воспалительный процесс затягивается, активируются все новые фибробласты, что приводит к накоплению коллагена и формированию фиброзных бляшек [24]. Большинство исследователей считают, что именно повторные микротравмы во время полового акта являются основной причиной развития БП. В хронической стадии избыточное отложение коллагена и разрушение эластиновых волокон приводят к формированию плотных бляшек, снижению эластичности белочной оболочки, венозной недостаточности кавернозных тел и эректильной дисфункции [25].

Предложенная модель превосходит предыдущие разработки благодаря лёгкости реализации и сниженным затратам на её применение.

Единственное исследование, проведенное в 2018 г., показало, что как раз многократные инъекции ХГЭ приводят к увеличению степени искривления полового члена, фиброзным бляшками в белочной оболочке и/или кавернозных телах, разрушению эластичных волокон, небольшому снижению эректильной функции и повышению экспрессии TGF- β 1 и α SMA, что соотносится с собственными результатами [10].

Безусловными недостатками нашего исследования являются объем выборки, отсутствие иммунофлюоресцентного анализа, ИГХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании создана экспериментальная модель болезни Пейрони (БП) путем многократного введения раствора хлоргексидина и спирта в белочную оболочку, что имитирует процесс возникновения заболевания через повторяющиеся микротравмы. У подопытных крыс наблюдалось выраженное искривление полового члена, формирование фиброзных бляшек в белочной оболочке, разрушение эластиновых волокон. Данная модель открывает новые возможности для дальнейшего изучения механизмов развития БП и поиска эффективных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

Финансирование. Публикация выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.

Financing. This publication has been supported by project № 033032-0-000.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chung E., Gillman M., Rushton D., Love C., Katz D. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. *BJU Int.* 2018 Nov;122 Suppl 5:42-49. doi:10.1111/bju.14605.
2. Arafa M., Eid H., El-Badry A., Ezz-Eldine K., Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007 Mar-Apr;19(2):213-7. doi:10.1038/sj.ijir.3901518.
3. Nelson C. J., Diblasio C., Kendirci M., Hellstrom W., Guhring P., Mulhall J. P. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(8):1985-1990. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00895.x.
4. Epifanova M. V., Kostin A. A., Gameeva E. V., et al. Genetic predictors of Peyronie's disease: review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):23-32. (In Russ.). doi:10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32.
5. Gonzalez-Cadavid N. F., Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(6):291-297. doi:10.1038/ncpuro0201.
6. Nugteren H. M., Nijman J. M., de Jong I. J., van Driel M. F. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res.* 2011;23(4):142-145. doi:10.1038/ijir.2011.18.
7. Gelfand R. A., Vernet D., Kovanecz I., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N. F. The transcriptional signatures of cells from the human Peyronie's disease

plaque and the ability of these cells to generate a plaque in a rat model suggest potential therapeutic targets. *J Sex Med.* 2015;12(2):313-327. doi:10.1111/jsm.12760.

8. Fabio Castiglione, Onur Ö Çakır, Nicolò Schifano, Giovanni Corona, Yacov Reisman, Carlo Bettocchi, Selim Cellek, Marcus M Ilg, European Society of Sexual Medicine consensus statement on the use of animal models for studying Peyronie's disease. *Sexual Medicine*. Volume 11, Issue 4, August 2023, qfad046. doi:10.1093/sexmed/qfad046.

9. Lucattelli M., Lunghi B., Fineschi S., Mirone V., d'Emmanuele di Villa Bianca R., Longo N., Imbimbo C., De Palma R., Sorrentino R., Lungarella G., Cirino G. A new mouse model of Peyronie's disease: an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 target genes during the development of penile changes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(11):2638-48. doi:10.1016/j.biocel.2008.05.012.

10. Jiang H., Gao Q., Che X., Zhu L., Zhang Z., Chen Y., Dai Y. Repeated Micro-Trauma of the Penile Tunica Albuginea: A New Animal Model of Peyronie's Disease. *Urol Int.* 2018;100(2):228-239. doi:10.1159/000475601.

11. El-Sakka A. I., Hassan M. U., Nunes L., Bhatnagar R. S., Yen T. S., Lue T. F. Histological and ultrastructural alterations in an animal model of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1998;81:445-452. doi:10.1046/j.1464-410x.1998.00529.x.

12. Nehra A., Gettman M. T., Nugent M., Bostwick D. G., Barrett D. M., Goldstein I., Krane R. J., Moreland R. B. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):910-5. doi:10.1097/00005392-199909010-00089.

13. Bivalacqua T. J., Diner E. K., Novak T. E., Vohra Y., Sikka S. C., Champion H. C., Kadowitz P. J., Hellstrom W. J. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1992-8.

14. Ryu J. K., Song S. U., Han J. Y., Chu Y. C., Lee M., Kim J. S., Kim S. J., Suh J. K. Establishment of penile fibrosis model in a rat using mouse NIH 3T3 fibroblasts expressing transforming growth factor beta1. *Biol Reprod.* 2005 Apr;72(4):916-21. doi:10.1095/biolreprod.104.035089.

15. Piao S., Ryu J. K., Shin H. Y., Zhang L., Song S. U., Han J. Y., Park S. H., Kim J. M., Kim I. H., Kim S. J., Suh J. K. Repeated intratunical injection of adenovirus expressing transforming growth factor-beta1 in a rat induces penile curvature with tunical fibrotic plaque: a useful model for the study of Peyronie's disease. *Int J Androl.* 2008 Jun;31(3):346-53. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00780.x.

16. Ferretti L., Fandel T. M., Qiu X., Zhang H., Orabi H., Wu A. K., Banie L., Wang G., Lin G., Lin C. S., Lue T. F. Tunica albuginea allograft: a new model of LaPeyronie's disease with penile curvature and subtunical ossification. *Asian J Androl.* 2014 Jul-Aug;16(4):592-6. doi:10.4103/1008-682X.125900.

17. El-Sakka A. I., Selph C. A., Yen T. S., Dahiya R., Lue T. F. The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J Urol.* 1998 May;159(5):1700-7. doi:10.1097/00005392-199805000-00097.

18. Acikgoz A., Gokce E., Asci R., Buyukalpelli R., Yilmaz A. F., Sarikaya S. Relationship between penile fracture and Peyronie's disease: a prospective study. *Int J Impot Res.* 2011 Jul-Aug;23(4):165-72. doi:10.1038/ijir.2011.24.

19. Zargooshi J. Sexual function and tunica albuginea wound healing following penile fracture: An 18-year follow-up study of 352 patients from Kermanshah, Iran. *J Sex Med.* 2009 Apr;6(4):1141-1150. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01117.x.

20. Bonventre J. V. Primary proximal tubule injury leads to epithelial cell cycle arrest, fibrosis, vascular rarefaction, and glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):39-44. doi:10.1038/kisup.2014.8.

21. Borkham-Kamphorst E., Drews F., Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β through nuclear factor- κ B activation. *Liver Int.* 2011 May;31(5):656-65. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02495.x.

22. de Vries D. K., Lindeman J. H., Tsikas D., de Heer E., Roos A., de Fijter J. W., Baranski A. G., van Pelt J., Schaapherder A. F. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1574-84. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02675.x.

23. Abraham D. J., Eckes B., Rajkumar V., Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 May;9(2):136-43. doi:10.1007/s11926-007-0008-z.

24. Gong R., Rifai A., Tolbert E. M., Centracchio J. N., Dworkin L. D. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3047-60. doi:10.1097/01.asn.0000098686.72971.db.

25. Chung E., De Young L., Brock G. B. Penile duplex ultrasonography in men with Peyronie's disease: is it veno-occlusive dysfunction or poor cavernosal arterial inflow that contributes to erectile dysfunction? *J Sex Med.* 2011 Dec;8(12):3446-51. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02501.x.

СЕГМЕНТАРНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПУПОВИНЫ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ГРАНИЦЫ АНАТОМИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Клявлиная М. Ю., Нигматуллин Р. Т., Щекин В. С., Ханнанова Г. Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 450008, ул. Ленина, 3, Уфа, Россия

Для корреспонденции: Клявлиная Мария Юрьевна, аспирант кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», e-mail: gradusova.maria@mail.ru

For correspondence: Klyavlina Maria Yuryevna, postgraduate student of the Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University, e-mail: gradusova.maria@mail.ru

Information about authors:

Klyavlina M. Yu., <https://orcid.org/0009-0001-1751-7482>.

Nigmatullin R. T., <https://orcid.org/0000-0002-5715-6642>.

Shchekin V. S., <https://orcid.org/0000-0003-2202-7071>.

Khannanova G. R., <https://orcid.org/0009-0003-1108-4350>.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение границ нормальной анатомической изменчивости проксимального, срединного и дистального сегментов пуповины доношенных новорожденных. Материал и методы. В исследовании пуповин (n=30) использовали окраску по Маллори (Биовитрум, РФ) и Вейгерту (Биовитрум, РФ). Морфометрические параметры замерены в программе QuPath v 0.5.1. Результаты. Исследуемые пуповины содержали две артерии и вену с различным топографическим расположением сосудов по сегментам. Вена имела округлый или овальный просвет, артерии - щелевидный. Внутренняя оболочка сосудов выстлана эндотелием. В ряде препаратов в пупочной вене обнаружена эластическая мембрана, располагающаяся в субэндотелиальном слое. Мышечная оболочка вены состояла преимущественно из циркулярных волокон, артерий - из двух слоев гладкомышечных клеток. Стенки сосудов плотно связаны с вартоновым студнем, который в паравазальной зоне формирует адвентицию. В различных зонах эмбриональной слизистой соединительной ткани визуализируется зона тканевых щелей. Площадь поперечного сечения артерий, вены в трех сегментах пуповины не имеют статистически значимых отличий и в 10 раз уступает идентичному показателю вартонова студня. Достоверные отличия обнаружены в общей площади поперечного сечения пуповины в трех сегментах. Заключение. Топографическое расположение сосудов и морфометрические показатели в трех сегментах пуповины проявляют фенотипическую изменчивость в пределах физиологической нормы. В результате нашего исследования пуповин новорожденных, родившихся через естественные родовые пути без признаков патологии, выведены физиологические параметры изменчивости длины, площадей поперечных сечения площадей пуповины, пупочных сосудов, эмбриональной слизистой соединительной ткани. Расхождения между наблюдаемыми значениями и нормативными показателями могут служить индикаторами патологических состояний. Данный факт может послужить основанием для проведения углубленной диагностики и усиленного мониторинга фетального состояния. Пупочный канатик – это сложная циркуляторная система, тесно интегрированная с зоной тканевых щелей плаценты. Эта зона формирует пути ультрациркуляции тканевой жидкости, где происходят ключевые процессы обмена веществ, обеспечивающие развитие плода.

Ключевые слова: морфология пуповины, гистотопография пупочных сосудов, вартонов студень.

SEGMENTAL MORPHOLOGY OF THE UMBILICAL CORD OF FULL-TERM NEWBORNS: LIMITS OF ANATOMICAL VARIABILITY

Klyavlina M. Yu., Nigmatullin R. T., Shchekin V. S., Khannanova G. R.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to determine the boundaries of normal anatomical variability of the proximal, median, and distal umbilical cord segments in full-term newborns. Material and methods. In the study of umbilical cords (n=30), Mallory (Biovitrum, Russian Federation) and Weigert (Biovitrum, Russian Federation) staining was used. Morphometric parameters were measured using QuPath v 0.5.1 software. Results. The studied umbilical cords contained two arteries and a vein, with different topographic arrangement of vessels by segments. The vein had a round or oval lumen, the arteries had a slit-like lumen. The inner lining of the vessels is lined with endothelium. In a number of preparations, an elastic membrane located in the subendothelial layer was found in the umbilical vein. The muscular layer of the vein consisted mainly of circular fibers, and the arteries consisted of two layers of smooth muscle cells. The vessel walls are tightly connected with Wharton's jelly, which forms adventitia in the paravasal zone. In different zones of the embryonic mucous connective tissue, a zone of tissue gaps is visualized. The cross-sectional area of the arteries and veins in three segments of the umbilical cord do not have statistically significant differences and are 10 times inferior to the

identical indicator of Wharton's jelly. Reliable differences were found in the total cross-sectional area of the umbilical cord in three segments. Conclusion. The topographic location of the vessels and morphometric parameters in three segments of the umbilical cord exhibit phenotypic variability within the physiological norm. As a result of our study of the umbilical cords of newborns born through the natural birth canal without signs of pathology, physiological parameters of variability in length, cross-sectional areas of the umbilical cord, umbilical vessels, and embryonic mucous connective tissue were derived. Discrepancies between the observed values and normative indicators can serve as indicators of pathological conditions. This fact can serve as a basis for conducting in-depth diagnostics and enhanced monitoring of the fetal condition. The umbilical cord is a complex circulatory system, closely integrated with the area of tissue clefts of the placenta. This area forms the pathways of tissue fluid ultracirculation, where key metabolic processes occur, ensuring fetal development.

Key words: umbilical cord morphology, histotopography of umbilical vessels, Wharton's jelly.

Пуповина человека — это сосудисто-мезенхимальный орган, который обеспечивает фетоплацентарное кровообращение между плацентой и плодом [1; 2]. Ключевую роль в реализации данной функции играет сердце плода [1]. Однако его миокард не может полностью обеспечить функциональную нагрузку во время внутриутробного развития, которая включает в себя: циркуляцию крови через длинные сосудистые магистрали пуповины, перфузию крови через сеть микроциркуляторного русла плаценты. Учитывая, что пуповина обладает собственной перистальтической активностью, часть функциональной нагрузки переходит на нее [1]. Вследствие этого, как в пупочной вене, так и в артериях хорошо развиты гладкомышечные слои и эластические волокна [1]. Относительно морфологической картины в литературе имеются различные данные в отношении эластических мембран и адвентициальной оболочки пупочных сосудов [3-8]. Таким образом, данная тема представляет собой актуальную область для дальнейших исследований, обусловленную противоречиями в существующей научной парадигме и выполнением жизненно важной функции для плода.

В настоящее время особое внимание уделяется патологическим состояниям плаценты и пупочного канатика [9-12]. Ведутся исследования на тему микромакроанатомии пуповины при беременности в результате экстракорпорального оплодотворения [13]. Также, ряд авторов отмечает, что морфометрические показатели пуповины и плаценты считаются маркерами нарушений внутриутробного развития. Например, при увеличении длины пуповины снижается риск развития неонатальной желтухи и увеличивается риск развития внутриутробной гипоксии плода, обвития пуповины вокруг шеи плода, изменений со стороны головного мозга и неврологических отклонений в будущем. Короткая пуповина может быть причиной преждевременной отслойки плаценты [14; 15]. Однако в первую очередь необходимо понимать границы нормальной анатомической изменчивости пуповины.

Цель исследования: определение границ нормальной анатомической изменчивости проксимального, срединного и дистального сегментов пуповины доношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования было изготовлено 90 гистологических блоков различных топографических сегментов пуповины. Критериями включения со стороны плода в исследование послужил доношенный гестационный срок, рождение плода на семь баллов и выше по шкале Апгар через естественные родовые пути. Со стороны матери отсутствие осложнений беременности, инфекционных заболеваний и тяжелой соматической патологии. Локально этический комитет ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России от 23.10.2024 заключил, что проводимое научное исследование соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личного достоинства, принимающих участие в исследовании согласно «ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика».

Исследование проводилось на базе кафедры анатомии человека и морфологической лаборатории ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России. Полученный биологический материал предварительно был разделен на три сегмента: проксимальный, срединный и дистальный. Затем была выполнена стандартная гистологическая обработка в изопропиловом спирте (Биовитрум, РФ), заливка в парафин «гистомикс» (Биовитрум, РФ) и приготовление срезов толщиной 4 мкм. Для выявления компонентов соединительной ткани использовали окраску по методу Маллори (Биовитрум, РФ), для выявления эластических волокон по Вейгерту (Биовитрум, РФ).

Стеклопрепараты были оцифрованы на сканирующем микроскопе раpоgamiс 250 фирмы 3dhisttech (венгрия). Морфометрические параметры площади поперечного сечения пуповины,

пупочных сосудов и эмбриональной слизистой соединительной ткани (вартонов студень) определялись с помощью программы QuPath 0.5.1 (США) (Bankhead, P. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Scientific Reports (2017)).

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании все пуповины по количеству сосудов имели нормальное анатомическое

строение: две артерии и вену. Топографическое расположение пупочных сосудов изменялось на трех сегментах в пределах одной пуповины. А именно - сосуды формировали треугольник с различными углами, меняли свое расположение на протяжении всей длины пуповины или располагались по прямой линии. На рисунке 1 изображены последовательные сегменты пуповины, показывающие изменения в расположении сосудов вдоль её длины.

Рисунок 2 демонстрирует различное гистотопографическое расположение сосудов пуповины

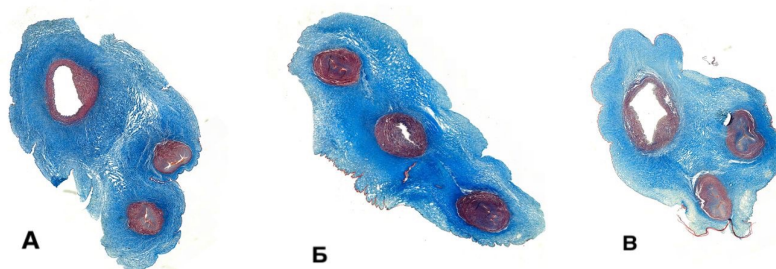


Рис. 1. Гистотопографические препараты сегментов пуповины. Окраска по Маллори x 150. А - проксимальный сегмент пуповины, Б – срединный сегмент, В – дистальный сегмент.

Fig. 1. Histotopographic preparations of umbilical cord segments. Mallory staining x 150. A - proximal umbilical cord segment, B - median segment, C - distal segment.

срединного сегмента. На рисунке 2А последовательность сверху вниз складывается следующим образом: вена, артерия, артерия. На рисунке 2 Б: артерия, вена, артерия. И в первом, и во втором случае, гистотопографическое расположение пу-

почных сосудов является вариантом нормы и отражает фенотипическую изменчивость.

Описание структуры гистотопографических препаратов: просвет вены в основном имел округлую или овальную форму. Ее внутренняя стенка

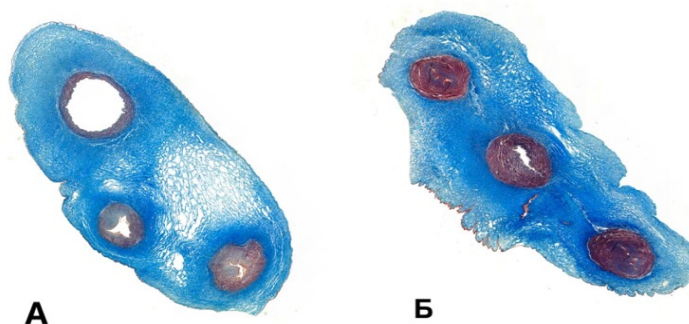


Рис.2. Различное гистотопографическое расположение сосудов пуповины в пределах одного сегмента. Окраска по Маллори x 150.

Fig. 2. Different histotopographical arrangement of umbilical cord vessels within one segment. Mallory x 150 staining.

выстлана эндотелием. В большинстве случаев обнаружена эластическая мембрана, располагающаяся в субэндотелиальном слое. Отчётливо выраженная адвентиция не визуализировалась.

Мышечная оболочка пупочных вен представлена в основном волокнами, располагающимися в циркулярном направлении (рис. 3). Толщина стенки пупочной вены неравномерна, в некото-

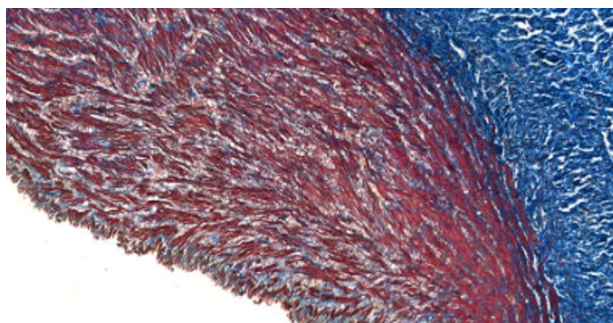


Рис.3. Сосудистая стенка пупочной вены. Окраска по Маллори x 200.

Fig. 3. Vascular wall of the umbilical vein. Mallory stain x 200.

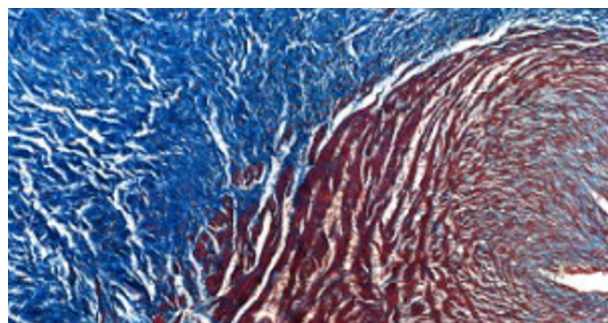


Рис.4. Сосудистая стенка пупочной артерии. Окраска по Маллори x 200.

Fig. 4. Vascular wall of the umbilical artery. Mallory stain x 200.

рых участках имеется более густое скопление мышечных клеток.

Внутреннюю поверхность артерий выстилает эндотелий. Просвет артерий, как правило, щелевидный, а сосудистая стенка, на фоне констрикции, имеет неравномерную толщину. Характерной чертой является наличие в просвете артерий выступов, известных в литературе как узлы Хобокена. Мышечная оболочка, составляющая основную часть сосудистой стенки, представлена гладкомышечными клетками, организованными в два слоя: внутренний, где клетки расположены более свободно, и наружный, с циркулярным расположением гладкомышечных волокон. Между мышечными клетками обнаружены единичные эластические волокна, которые не образуют непрерывную мембрану. К мышечной оболочке плотно прилегает компактный слой вартонова студня (рис.4). Его волокнистый внеклеточный матрикс циркулярно охватывает артерии. Данный слой вартонова студня выступает как адвентиция артерий. В части гистологических препаратов описываемая адвентициальная оболочка двух артерий тесно контактирует между собой и переходит в аналогичную оболочку пупочной вены (рис.2Б.). Подобное структурное взаимодействие сосудистых компонентов пупочного канатика позволяет предположить их функциональную кооперацию для обеспечения фетоплацентарного кровотока. При этом пульсационная активность артерий может передаваться на венозную стенку.

В различных зонах эмбриональной слизистой соединительной ткани визуализируется зона тканевых щелей. В 90% случаев подобные ячеистые расширения локализуются в периферической зоне. Вероятно, по ним происходит отток интерстициальной жидкости. В структуре вартонова студня отмечается градиент плотности внеклеточного матрикса от периваскулярной области к периферии. Ближе к пупочным сосудам эмбри-

ональная соединительная слизистая ткань более плотная и организованная, тогда как на периферии она более рыхлая. Также идентифицируется субамниотический слой рыхлой соединительной ткани. В целом, представленные зоны вартонова студня тканевых щелей и субамниотического слоя достаточно четко дифференцируются от паравазальной части эмбриональной соединительной слизистой ткани также называемого адвентициальной оболочкой. Структура адвентициального слоя отличается как правило циркулярной однонаправленной ориентацией коллагеновых фибрилл и их компактным расположением. В паравазальной зоне вартонова студня встречаются единичные эластические волокна.

Многочисленные лакуны в зонах тканевых щелей местами достигают наружной оболочки пуповины. В нашем исследовании их диаметр колеблется от 20 мкм до 270 мкм, наиболее часто встречаются лакуны размерами 100-150 мкм. Подобные тканевые щели в соединительной ткани принято определять термином прелимфатик (Ю. И. Бородин – 2015). По нашему мнению, зону тканевых щелей пупочного канатика можно рассматривать как структурный эквивалент путей ультрациркуляции интерстициальной жидкости.

Медиана длины пуповины составила 56,5 [44,3; 75,8] см. Морфометрические показатели проксимального, срединного и дистального сегментов пуповины представлены в таблице.

Как следует из приведенной таблицы, площадь эмбриональной соединительной слизистой ткани в 10 раз превысила сосудистый компонент. По критерию Фридмана площадь поперечного сечения артерий, вены на трех сегментах пуповины не имеют статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Предполагаем, что это связано с относительно малыми размерами данных структур в нефункционирующем состоянии. Для исключения погрешности, связанной с единицами измерения, статистическая обработка также была проведена

Таблица. Площади поперечного сечения пуповины, пупочных сосудов, эмбриональной слизистой соединительной ткани (Me [5;95])
Table. Cross-sectional areas of the umbilical cord, umbilical vessels, embryonic mucous connective tissue (Me [5;95])

Параметр (ед.измерения)	Проксимальный сегмент пуповины Me [5;95]	Срединный сегмент пуповины Me [5;95]	Дистальный сегмент пуповины Me [5;95]
Площадь поперечного сечения пуповины (см ²)	1, 14 [1,12; 1,37]	1, 14 [1,12; 1,25]	1, 13 [1,1; 1,19]
Площадь поперечного сечения артерий (см ²)	0,03 [0,002; 0,13]	0,02 [0,001; 0,12]	0,04 [0,001; 0,1]
Площадь поперечного сечения вены (см ²)	0,06 [0,02; 0,09]	0,05 [0,02; 0,07]	0,06 [0,02; 0,07]
Площадь поперечного сечения эмбриональной слизистой соединительной ткани (см ²)	1,07 [0,9; 1,9]	1,06 [1,0; 1,2]	1,06 [0,9; 1,1]

со значениями в мкм². Статистически значимые отличия по критерию Фридмана ($p < 0,05$) обнаружены в площади пуповины на трех сегментах. Отмечается увеличение площади поперечного сечения в проксимальном сегменте.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время основная дискуссия в литературе по поводу морфологии пуповины заключается в наличии или отсутствии эластической мембраны и адвентиции. Ряд авторов описывает в составе сосудистой стенки пупочной вены эластическую мембрану, которая располагается непосредственно под эндотелием [3; 8]. Говорка Э. (1970) в своей монографии указывал локализацию эластической мембраны в артериях пуповины между внутренним и наружным мышечными слоями, а в пупочной вене непосредственно под эндотелием. Данное строение он описывал как единственную и очень важную отличительную особенность между артериями и венами пуповины. Ряд других авторов описывает мышечную стенку артерий как двухслойную, без эластической мембраны, имеющую два отличительных слоя гладких мышц: внутренний слой, свободно расположенные клетки с обильным основным веществом и внешний слой, циркулярно расположенные клетки [6]. По результатам нашего исследования, эластическая мембрана четко не визуализируется в составе сосудистой стенки пупочных артерий.

В настоящее время ряд авторов описывает в структуре пуповины адвентицию [5]. В то же время они отмечают, что она не имеет четких контуров [6; 7]. Согласно Zawisch (1954), вартонов студень является адвентицией пупочных сосудов

[3]. Адвентиция – это внешний слой сосудистой стенки, содержащий множество клеток, таких как фибробласты и иммунные клетки, а также vasa vasorum. В ответ на сосудистый стресс или повреждение клетки адвентиции первыми претерпевают активацию и фенотипические изменения, и помимо этого, адвентиция выполняет защитную функцию для сосудов [16]. Учитывая данные факты и отсутствие четко выраженной адвентициальной оболочки в наших препаратах, можем предположить, что роль адвентиции берет на себя вартонов студень, так как именно он выполняет вышеперечисленные функции [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топографическое расположение сосудов и морфометрические показатели на трех сегментах пуповины проявляют фенотипическую изменчивость в пределах физиологической нормы. Пупочные сосуды могут располагаться в виде разностороннего треугольника или по прямой линии в пределах одной пуповины. Разнообразная топография сосудов и эмбриональной слизистой соединительной ткани обеспечивает условия для адекватного фетоплацентарного кровообращения. В результате нашего исследования пуповин новорожденных, родившихся через естественные родовые пути без признаков патологии, выведены физиологические параметры изменчивости длины, площадей поперечных сечения площадей пуповины, пупочных сосудов, эмбриональной слизистой соединительной ткани. Расхождения между наблюдаемыми значениями и нормативными показателями могут служить индикаторами патологических состояний. Данный факт может послужить основанием для проведения углублен-

ной диагностики и мониторинга фетального состояния. Пупочный канатик – это сложная циркуляторная система, тесно интегрированная с зоной тканевых щелей плаценты. Эта зона формирует пути ультрациркуляции тканевой жидкости, где происходят ключевые процессы обмена веществ, обеспечивающие развитие плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Надеев А. П., Шкурूपий В. А., Маринкин И. О. Печень и плацента в пери-и постнатальный периоды при патологии: клиничко-экспериментальное исследование. Н.: Наука; 2014.
2. Прохоров В. Н., Прохорова О. В., Медведева С. Ю. Морфология тканей пуповины человека при некоторых патологических состояниях беременных. Уральский медицинский журнал. 2014;04(118):30-33.
3. Говорка Э. Плацента человека. Варшава: Польское государственное медицинское издательство; 1970.
4. Stehbens W. E., et al. Histopathology and ultrastructure of human umbilical blood vessels. Fetal and pediatric pathology. 2005;6(24):297-315.
5. Lateef R. H. Morphological and histological study of umbilical cord at delivery. College of Science for Women - Babylon University. University of Kufa. 2013;1-8. doi:10.36321/KJNS.VI20111.2391.
6. Kato Y. Mechanical environment in the human umbilical cord and its contribution to the fetal circulation. Maternal and child health. IntechOpen. 2022;1-14. doi.org/10.5772/intechopen.106565.
7. Sexton A. J., Turmaine M., Cai W. Q., Burnstock G. A study of the ultrastructure of developing human umbilical vessels. Journal of Anatomy. 1996;188:75-88.
8. Формирование и патология плаценты. Под ред. Краснополского В. И. М.: Издательство «Медицина»; 2007.
9. Низяева Н. В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018;3:180-188. doi:10.17513/mjpf.12172.
10. Попова И. Г., Проценко Е. В., Ситникова О. Г., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Харламова Н. В. Патоморфологические и биохимические особенности эндотелия сосудов пуповины при беременности, осложненной преэклампсией. Проблемы репродукции. 2022;28(6):44-52. doi:10.17116/repro20222806144.
11. Юпатов Е. Ю., Курманбаев Т. Е., Галимова И. Р., Хаертдинов А. Т., Мухаметова Р. Р.,

Миролюбов А. Л., Аблаева Д. Н., Хромова А. М., Тимерзянов М. И., Леонова М. Д. Тромбоз сосудов пуповины: обзор литературы и описание двух клинических наблюдений. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022;16(1):81-89. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.260.

12. Волков А. Е. Пренатальная диагностика патологии пуповины. Медицинский вестник Юга России. 2011;(2):38-45.

13. Митрофанова И. В., Луцай Е. Д. Варианты макромикроанатомии пуповины при беременности после экстракорпорального оплодотворения. Оренбургский медицинский вестник. 2023;3(43):54-59.

14. Львова А. А., Орьевкин К. Н., Мостовой А. В., Ершина Е. В., Громова Н. И., Бородин А. В., Калипина Л. Н. Диагностическая и прогностическая ценность морфометрических показателей пуповины и плаценты в практике неонатолога. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014;(3):91-97.

15. Sadler T. W. Langman's Medical Embryology. E.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

16. Stenmark K. R., Yeager M. E., Kasmi K. C., Nozik-Grayck E., Gerasimovskaya E. V., Li M., Riddle S. R., Frid M. G. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. Annu Rev Physiol. 2013;75:23-47. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183802.

17. Усманова Н. К., Артыкова Н. П. Взаимосвязь исходов родов и морфологических особенностей пуповины. Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино. 2009;3:142-143.

REFERENCES

1. Nadeev A. P., Shkurupiy V. A., Marinkin I. O. Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: a clinical and experimental study. Novosibirsk: Nauka; 2014. (In Russ.).
2. Prokhorov B. N., Prokhorova O. V., Medvedeva S. Yu. Morphology of human umbilical cord tissues in some pathological conditions of pregnant women. Ural Medical Journal. 2014;04(118):30-33. (In Russ.).
3. Govorka E. Human placenta. Warsaw: Polish State Medical Publishing House; 1970. (In Russ.).
4. Stehbens W. E., et al. Histopathology and ultrastructure of human umbilical blood vessels. Fetal and pediatric pathology. 2005;6(24):297-315.
5. Lateef R. H. Morphological and histological study of umbilical cord at delivery. College of Science for Women - Babylon University. University of Kufa. 2013;1-8. doi:10.36321/KJNS.VI20111.2391.

6. Kato Y. Mechanical environment in the human umbilical cord and its contribution to the fetal circulation. *Maternal and child health. IntechOpen*. 2022; 1-14. doi:10.5772/intechopen.106565.
7. Sexton A. J., Turmaine M., Cai W. Q., Burnstock G. A study of the ultrastructure of developing human umbilical vessels. *Journal of Anatomy*. 1996;188:75-88.
8. Formation and pathology of the placenta. Ed. Krasnopolsky V.I. Moscow: Medicine Publishing House; 2007. (In Russ.).
9. Nizyaeva N. V. Histological criteria for inflammatory changes in the fetal membranes of the placenta and umbilical cord. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;3:180-188. (In Russ.). doi:10.17513/mjpf.12172.
10. Popova I. G., Protsenko E. V., Sitnikova O. G., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Kharlamova N. V. Pathomorphological and biochemical features of the umbilical cord vascular endothelium during pregnancy complicated by preeclampsia. *Reproduction Problems*. 2022;28(6):44-52. (In Russ.). doi:10.17116/repro20222806144.
11. Yupatov E. Yu., Kurmanbaev T. E., Galimova I. R., Khaertdinov A. T., Mukhametova R. R., Mirolubov A. L., Ablava D. N., Khromova A. M., Timerzyanov M. I., Leonova M. D. Umbilical cord vascular thrombosis: a literature review and description of two clinical observations. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):81-89. (In Russ.). doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.260.
12. Volkov A. E. Prenatal diagnostics of umbilical cord pathology. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2011;(2): 38-45. (In Russ.).
13. Mitrofanova I. V., Lutsay E. D. Variants of umbilical cord macromicroanatomy during pregnancy after in vitro fertilization. *Orenburg Medical Bulletin*. 2023;3(43):54-59. (In Russ.).
14. Lvova A. A., Oryevkin K. N., Mostovoy A. V., Ershina E. V., Gromova N. I., Borodina A. V., Kalipina L. N. Diagnostic and prognostic value of morphometric parameters of the umbilical cord and placenta in the practice of a neonatologist. *Neonatology: news, opinions, training*. 2014;(3):91-97. (In Russ.).
15. Sadler T. W. *Langman's Medical Embryology*. E.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
16. Stenmark K. R., Yeager M. E., Kasmi K. C., Nozik-Grayck E., Gerasimovskaya E. V., Li M., Riddle S. R., Frid M. G. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75: 23-47. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183802.
17. Usmanova N. K., Artykova N. P. Relationship between birth outcomes and morphological features of the umbilical cord. *Scientific and medical journal «Avicenna Bulletin» of the Tajik State Medical University named after Avicenna*. 2009;3:142-143. (In Russ.).

УДК 616-007.43:57.085.23

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-35-45

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТИЧЕСКОГО ДИФФЕРОНА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕРНИОПРОТЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лазаренко В. А., Ушанов А. А., Иванов И. С., Мишина Е. С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «КГМУ»), 305041, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия

Для корреспонденции: Ушанов Александр Александрович, аспирант, кафедра хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО «КГМУ», e-mail: ushanovaa@kursksmu.net

For correspondence: Alexander A. Ushanov, postgraduate student, Department of Surgical Diseases No.1, Kursk State Medical University, e-mail: ushanovaa@kursksmu.net.

Information about authors:

Lazarenko V. A., <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Ushanov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-0876-0656>

Ivanov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4408-961X>

Mishina E. S., <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

РЕЗЮМЕ

Грыжи передней брюшной стенки остаются одной из самых распространенных патологий. Окончательного и эффективного метода лечения и профилактики послеоперационных осложнений не существует. Одной из методик усовершенствования операции герниопротезирования является имплантация модифицированных протезов с нанесенной культурой фибробластов. Цель исследования. Количественная оценка фибробластического дифферона при имплантации модифицированного сетчатого протеза в сравнении с серийно выпускающимися. Материал и методы. На модифицированные с помощью раствора поликапролактона по оригинальной методике герниопротезы «Эсфил стандартный» и «Унифлекс стандартный» наносилась культура нативных фибробластов. Герниопротезы имплантировались в смоделированный грыжевой дефект лабораторной крысы. На сроках 7, 10, 14, 21, 28 суток лабораторные крысы усыплялись передозировкой ингаляционного анестетика, с целью гистологического исследования выполнялся забор участка передней брюшной стенки с последующей окраской гематоксилин+эозин для гистологического исследования. Оценивалась морфологическая картина, производился подсчет фибробластов и фиброцитов. Результаты. При изучении морфологической картины обнаружено, что в группе с нанесенной на поверхность герниопротеза культурой фибробластов их количество с течением времени планомерно увеличивается. Соединительная ткань, окружающая протез, в этой группе созревает раньше, нежели в других. Количество фиброцитов было больше в группах с применением герниопротеза Эсфил стандартный, тогда как в группах с применением герниопротеза Унифлекс стандартный без модификации обеспечила лучшее накопление фибробластов в ране. Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют об эффективности процедуры модификации герниопротезов с помощью вещества поликапролактона с последующим нанесением культуры фибробластов. Выводы. Нанесение поликапролактона на серийный сетчатый герниопротез эффективно для доставки фибробластов в операционную рану. При нанесении фибробластов на герниопротез и последующем внесении их в рану фаза пролиферации воспалительного процесса наступает раньше относительно группы с использованием немодифицированного протеза.

Ключевые слова: вентральная грыжа, фибробласты, поликапролактон, сетчатый протез, модель грыжи.

STUDY OF FIBROBLASTIC DIFFERON CELLS DURING IMPLANTATION OF A MODIFIED HERNIOPROSTHESIS IN AN EXPERIMENT

Lazarenko V. A., Ushanov A. A., Ivanov I. S., Mishina E. S.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

Hernias of the anterior abdominal wall continue to be one of the most common surgical conditions. There is still no definitive or effective method for treating or preventing postoperative complications. However, one technique that has been proposed to improve hernioplasty outcomes is the implantation of modified prosthetic materials with applied fibroblast cultures. The aim of this study is to evaluate the fibroblastic differentiation process during the implantation of a customized mesh prosthesis compared to commercially available prostheses. Material and methods. A culture of native fibroblasts was used to coat the Esfil and Uniflex hernioprosthesis, which were modified with a polycaprolactone (PCL) solution according to the original technique. The hernioprosthesis were then implanted into a simulated hernia defect in a laboratory rat model. On days 7, 10, 14, 21, and 28, days, laboratory rats were euthanized with an overdose of inhaled anesthetic, and a section of the anterior abdominal wall was sampled for histological examination, followed by hematoxylin+eosin staining for histological examination. The morphology of the tissue was characterized, and the number of fibroblast and fibrocyte cells was estimated. Results. When analyzing the morphological data, we found that in the group where fibroblast culture was applied to the surface of the herniaprosthesis, the number of cells steadily

increased over time. Connective tissue surrounding the prosthesis matured earlier in this group compared to other groups. The number of fibrocytes was higher in groups using the standard Esfil herniaprosthesis, while in groups using Uniflex without modification, there was a better accumulation of fibroblasts at the wound site. Discussion. Our findings suggest the effectiveness of the procedure for modifying the herniaprosthesis with a polycaprolactone substance and then applying a fibroblast culture. Conclusions. The use of polycaprolactone in a serial mesh hernia prosthesis is effective in delivering fibroblasts to the surgical site. When fibroblast cells are applied to the prosthesis and subsequently inserted into the wound site, the proliferation phase of the inflammatory response occurs earlier compared to that of an unmodified prosthetic device.

Key words: ventral hernia, fibroblasts, polycaprolactone, mesh prosthesis, hernia model.

Грыжи передней брюшной стенки занимают ведущее место в структуре хирургической патологии. Согласно статистическим данным, встречаемость данной болезни составляет от 3% до 20,9% среди лиц старше 18 лет в общей демографической группе [1]. В особых группах населения с множественными сопутствующими заболеваниями частота выявления может достигать 60% [2]. Согласно актуальным научным гипотезам, эта нозология имеет сложный многоступенчатый патогенез, звеньями которого являются как заболевания, связанные с повышением внутрибрюшного давления, так и системные дисколлагенозные состояния, однако ведущая роль тех или иных причин остается предметом дискуссий [3; 4].

В настоящее время золотым стандартом лечения большинства вентральных грыж считается герниоэндопротезирование с использованием сетчатого имплантата [5; 6]. Однако подобные операции нередко приводят к различным неблагоприятным последствиям, включая: инфицирование операционной зоны, смещение эндопротеза, образование сером в зоне вмешательства, развитие хронического болевого синдрома и прочие. Существует множество причин, влияющих на возникновение этих осложнений, причём не все из них поддаются предварительной диагностике. Традиционные методы лечения не всегда позволяют избежать подобных осложнений [7].

Основные профилактические меры против формирования послеоперационных вентральных грыж закладываются непосредственно во время хирургического вмешательства. Врач способен влиять на последующий ход раневого процесса различными методами, что позволяет ускорить процессы восстановления и своевременно подавить воспалительные реакции в области раны. Особенно перспективной представляется целенаправленная коррекция фаз раневого процесса при установке герниопротезов. Путем воздействия на определенные механизмы регенерации можно значительно ускорить формирование надежной соединительной ткани и сократить длительность воспалительного периода [8; 9].

Поскольку раневой процесс после герниоэндопротезирования развивается согласно общим закономерностям раневого процесса, особое вни-

мание следует уделять моменту перехода первой фазы воспаления во вторую. Данный период характеризуется, прежде всего, накоплением в ране фибробластов, которые вырабатывают коллаген и участвуют в создании внеклеточного матрикса, необходимого для образования грануляционной ткани [10]. Благодаря относительной простоте методов культивирования по сравнению с другими типами клеток, фибробласты представляют собой наиболее удобный клеточный материал для введения в лапаротомную рану [11; 12]. Применение такого подхода позволяет достичь более эффективных результатов при грыжевой пластике по сравнению с обычными методами протезирования, использующими доступные на рынке сетчатые импланты. Одним из путей внесения клеточного материала в рану является его заведомое расположение на имплантируемом материале. На рынке в настоящее время представлено большое количество сетчатых герниопротезов как зарубежного, так и отечественного производства. Однако основной задачей при их производстве являлось, является и будет являться облегчение их массы, улучшение эластических характеристик при увеличении прочности. Важным аспектом при производстве таких протезов является материал плетения, изготавливаемый из соображений асептики – их поверхность обладает минимальным количеством неровностей, что препятствует колонизации клетками и бактериями, что не дает возможности колонизировать их фибробластами. С этой целью закономерным выйдет улучшение серийно выпускающихся сетчатых протезов с целью их модификации клеточной культурой [13; 14].

Целью исследования является оценка структуры фибробластического дифферона при имплантации модифицированного сетчатого протеза в сравнении с серийно выпускающимися.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведение данного эксперимента одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 17 октября 2022 г.). Серии экспериментов, проведенные на животных, соответствовали прин-

ципам Страсбургской конвенции по защите прав животных (Франция, 1986) и ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ №1700-ст от 01.08.2015), в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123.

Модификация сетчатого протеза выполнялась по методике, предложенной Берещенко В.В. [15] в авторской модификации.

Исследование выполнялось на базе ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», НИИ экспериментальной хирургии, испытательной лаборатории медицинских изделий, лаборатории морфологии и клеточной технологии, лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии.

Сетчатые герниопротезы «Эсфил стандартный» и «Унифлекс стандартный» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия) располагали в стеклянной чашке Петри, после чего на него с помощью лабораторной микропипетки наносили 10% р-р поликапролактона в хлороформе в объеме 20 мкл на 1 см². Затем в чашку Петри вливали 96% раствор этанола с экспозицией в 30 мин. Сетчатый герниопротез отслаивали от стеклянной поверхности самостоятельно или при помощи декантирования. После протезы извлекали из чашки и просушивали ламинарным потоком воздуха в течение 30 мин.

Модификация герниопротезов проводилась в несколько последовательных этапов (таблица 1).

Важное условие всего процесса модификации - строгое соблюдение асептических условий, что обеспечивало сохранение стерильности про-

Таблица 1. Этапность модификации герниопротеза.
Table 1. The stage of modification of hernioprosthesis.

Этап	Что выполняли	Характеристика этапа
1	Обработка низкотемпературной плазмой	1. Частота 5 кГц; 2. Напряженность импульса: 10 кВ; 3. Плотность мощности: 2 Вт/см ² ; 4. Время экспозиции: 5 минут.
2	Обработка рентгеновским излучением	1. Мощность: 150 кВ; 2. Время экспозиции: 5 минут.
3	Нанесение фибробластов	1. Источник клеток: дермальные аутофибробласты, полученные методом теплого трипсина из кожи лабораторного животного; 2. Культивационная среда: DMEM с добавлением пенициллина и L-глутамата; 3. концентрация клеток: $1,5 \times 10^5$ клеток; 4. период инкубации: 5 дней.

тезов на всех этапах обработки. Оценка эффективности прикрепления фибробластов к поверхности протеза проводилась методом электронной микроскопии [16].

Такая многоэтапная модификация направлена на улучшение биосовместимости и регенеративных свойств герниопротезов, что потенциально может повысить эффективность хирургического лечения вентральных грыж.

После выполнения всех этапов модификации протез имплантировали в переднюю брюшную стенку самок лабораторных крыс линии Вистар, массой от 150 до 200 гр. Все манипуляции проводили в соответствии с «Международными рекомендациями по биомедицинским исследованиям на животных» (ЕЕС, Страсбург, 1985 г.) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Выполнялось моделирование

пластики послеоперационной грыжи передней брюшной стенки. Оперативное вмешательство выполнялось под ингаляционным наркозом изофлюраном в дозировке, минимально необходимой для достижения анальгезии. Было сформировано 6 экспериментальных групп и 3 серии эксперимента (Таблица 2). Выведение животных из эксперимента выполнялось на 7, 10, 14, 21 и 28 сутки.

После выведения животных из эксперимента с помощью наркозной камеры с передозировкой ингаляционного анестетика выполнялась аутопсия передней брюшной стенки с изготовлением срезов, окраской их гематоксилином+эозином, выполнением гистологического исследования препаратов. Оценивали количественную характеристику фибробластов и фиброцитов, а также общую гистологическую картину. Статистическая

обработка выполнялась с использованием программы Statistica 13 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). Для оценки достоверности использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении гистологических препаратов 1 серии на 7 сутки эксперимента вокруг нитей герниопротеза обнаружены диффузно расположенные соединительнотканые волокна как в группе A_1 (рис. 1), так и в B_1 , при этом в группе B_1 волокна были упорядоченными с более компактным расположением.

На 10 сутки эксперимента вокруг нитей герниопротеза формируется оформленная соединительная ткань, клеточный элемент преобладает над тканевым в обеих группах.

На 14 сутки в обеих экспериментальных группах герниопротез окружен капсулой, состоящих из тонких упорядоченных коллагеновых волокон. Клеточный компонент в основном представлен собственными клетками соединительной ткани – фиброцитами и фибробластами (рис. 2).

На 21 сутки эксперимента достоверных отличиях с предыдущим сроком не обнаружено.

К окончанию эксперимента – на 28 день капсула вокруг имплантов, состоит из толстых зрелых коллагеновых волокон. Определяются клеточные признаки перестройки соединительной ткани (лимфо-плазмоцитарная инфильтрация (рис. 3)).

В целом, можно отметить тенденцию к снижению количества фибробластов в обеих группах до 21 суток ($24,5 \rightarrow 14,5 \rightarrow 15,5 \rightarrow 12,0$) исследования с их возрастанием к 28 суткам при модификации протеза «Эсфил» (16,0). Одновременно с этим, при модификации протеза «Унифлекс» наблюдается устойчивый отрицательный тренд ($26 \rightarrow 22 \rightarrow 18 \rightarrow 19,5 \rightarrow 13,5$). При оценке динамики накопления фиброцитов в первой серии эксперимента отмечается стабильный рост их процентного отношения как в группе «Эсфил» ($6,8 \rightarrow 12 \rightarrow 16,8 \rightarrow 27 \rightarrow 29$), так и в группе



Рис. 1. Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки в экспериментальной группе A_1 . Окр. Г-Э, ув. $\times 100$.

Fig. 1. Micrograph of morphological tissue changes on day 7 in experimental group A_1 . Ocd. G-E, magnification $\times 100$.

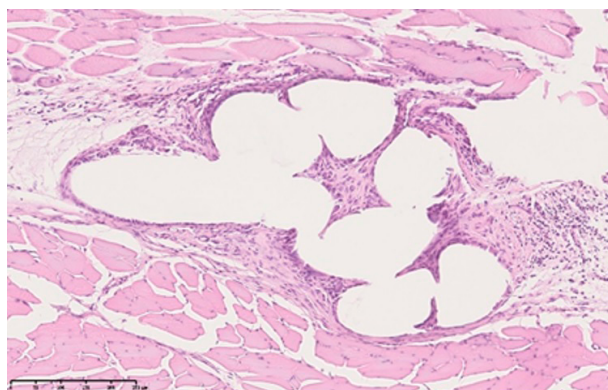


Рис. 2. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки в экспериментальной группе B_1 . Окр. Г-Э, ув. $\times 100$.

Fig. 2. Micrograph of morphological tissue changes on day 14 in experimental group B_1 . Ocd. G-E, magnification $\times 100$.

«Унифлекс» ($4,5 \rightarrow 21,5 \rightarrow 25,5 \rightarrow 30,5 \rightarrow 47,5$) (таблица 2).

Таблица 2. Тип имплантируемого протеза в зависимости от экспериментальной группы.

Table 2. Type of implantable prosthesis depending on the experimental group.

Серия эксперимента	Эндопротез «Эсфил стандартный» (А)	Эндопротез «Унифлекс стандартный» (В)
1 серия	A_1 – немодифицированный протез	B_1 – немодифицированный протез
2 серия	A_2 – протез с нанесенным на его поверхность раствором поликапролактона	B_2 – протез с нанесенным на его поверхность раствором поликапролактона
3 серия	A_3 – протез с нанесенным на его поверхность раствором поликапролактона и клеточной культурой фибробластов	B_3 – протез с нанесенным на его поверхность раствором поликапролактона и клеточной культурой фибробластов

При изучении препаратов 2 серии эксперимента на 7 сутки нитей герниопротеза достаточно выраженная диффузная моноцитарно-макрофагальная реакция с образованием гигантских клеток. В группе В₁ более выражен коллагеногенез (рис. 4)

На 10 сутки эксперимента вокруг герниопротезов обнаруживается появление капсулы из соединительной ткани, однако воспалительная реакция с преобладанием клеточного компонента остается высокой.

На 14 день вокруг герниопротеза формируется рыхлый соединительнотканый слой. В составе преобладают тонкие коллагеновые волокна и клетки фибробластического дифферона (рис. 5).

К 21 дню капсула становится более компактной с незначительными количеством аморфного вещества.

Процесс постепенного созревания наблюдается на 28 сутки эксперимента. Продолжается перестройка структуры соединительной ткани, в ее структуре преобладают тонкие пучки.

Можно заключить, что в группе с модификацией герниопротеза «Эсфил» изменение количества фибробластов имеет отрицательную динамику до 28 суток, когда наблюдается их рост (21,5 → 19,5 → 16,5 → 15 → 20); общая тенденция изменения количества клеток близка к таковой в 1 серии. В группе с герниопротезом «Унифлекс» изменения не носят ярко выраженный характер, но, в отличие от 1 серии, с 21 к 28 суткам отмечается рост количества фибробластов (22 → 20 → 21 → 19,4 → 22,5). Динамика роста количества фиброцитов существенно между группами не отличается: «Эсфил» (2,8 → 6,9 → 13,8 → 19 → 23) и «Унифлекс» (3,5 → 7,8 → 13,5 → 20,6 → 25,5) имеют схожую динамику накопления клеток фиброцитов с увеличением с 10 к 14 суткам (таблица 3).

При морфологическом изучении препаратов из 3 серии эксперимента на 7 сутки вокруг волокон герниопротезов можно обнаружить формирование соединительнотканной капсулы, состоящей из тонких, компактно расположенных волокон коллагена. Фибробласты преимущественно однотипными со слабобазофильной цитоплазмой и четко структурированными умеренной плотности ядрами, содержащими мелкие глыбки хроматина (рис. 6).

На 10 сутки эксперимента клеточность капсулы уменьшается в обеих группах.

На 14 сутки формируется зрелая грануляционная ткань. При этом в группе А₃ толщина капсулы гораздо больше в сравнении с группой В₃, в которой также визуализируется большое количество вертикально направленных кровеносных сосудов (рис. 7).

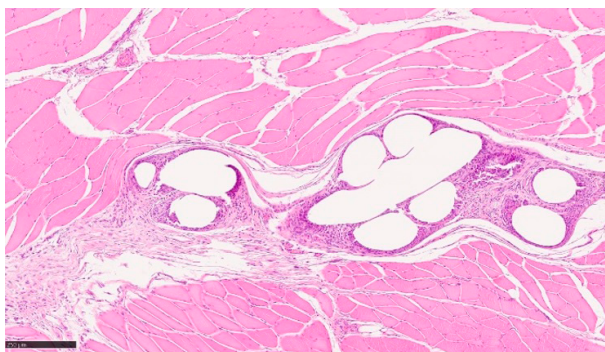


Рис. 3. Микрофотография морфологических изменений тканей на 28 сутки в экспериментальной группе А₁. Окр. Г-Э, ув. х 100.

Fig. 3. Micrograph of morphological tissue changes on day 28 in the experimental group A₁. Ocd. G-E, magnification –100.

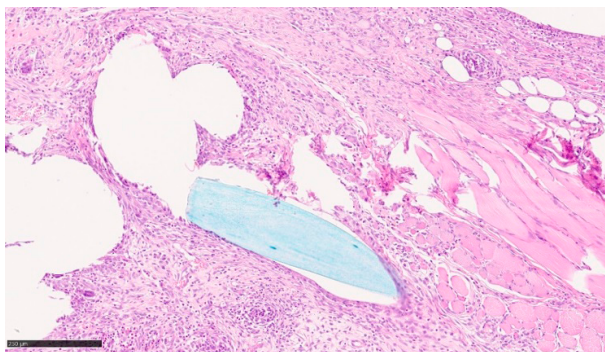


Рис. 4. Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки в экспериментальной группе В₂. Окр. Г-Э, ув. х100.

Fig. 4. Micrograph of morphological tissue changes on day 7 in the experimental group B₂. Ocd. G-E, magnification –100.

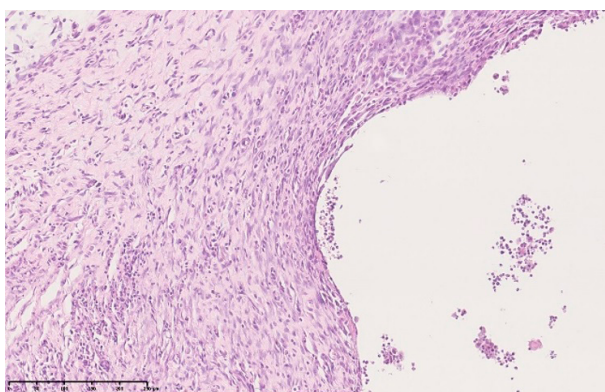


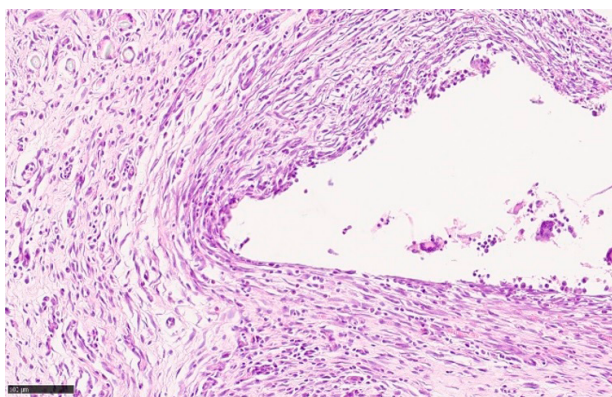
Рис. 5. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки в экспериментальной группе А₂. Окр. Г-Э, ув. х200.

Fig. 5. Micrograph of morphological tissue changes on day 14 in the experimental group A₂. Ocd. G-E, magnification –200.

На 21 сутки происходит уплотнение и созревание соединительной ткани. Герниопротез про-

Таблица 3. Характеристика фибробластического дифферона в 1 серии эксперимента (средняя, Q25-Q75).**Table 3. Characteristics of fibroblastic differon in the 1 series of the experiment (average, Q25-Q75).**

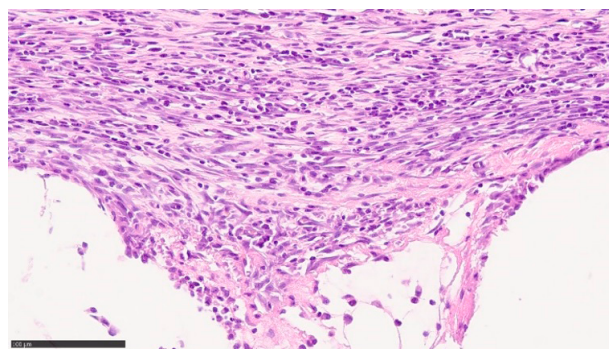
Сутки	Клетки	Фибробласты	Фibroциты
7	Унифлекс	26,00 (24,00/29,00)	4,50 (3,80/6,100)
	Эсфил	24,50 (23,00/27,40)	6,80 (5,20/8,40)
10	Унифлекс	22,00 (19,00/28,00)	21,50 (17,00/26,30)
	Эсфил	14,50 (13,00/15,00)	12,00 (9,80/16,30)
14	Унифлекс	18,00 (14,00/23,60)	25,50 (21,00/29,60)
	Эсфил	15,50 (13,00/20,00)	16,80 (12,20/19,60)
21	Унифлекс	19,50 (13,00/25,00)	30,50 (26,00/35,00)
	Эсфил	12,00 (9,00/19,00)	27,00 (21,00/27,00)
28	Унифлекс	13,50 (9,00/18,00)	47,5 (42,00/51,00)
	Эсфил	16,00 (12,00/19,00)	29,00 (22,00/34,00)

**Рис. 6. Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки в экспериментальной группе А3. Окр. Г-Э, ув. x200.****Fig. 6. Micrography of morphological tissue changes on day 7 in the experimental group A3. Ocd. G-E, magnification –200.**

растает коллагеновыми волокнами.

На 28 сутки эксперимента вокруг герниопротезов в обеих группах определяется тонкая зрелая соединительнотканная капсула, состоящая из коллагеновых волокон с высокой анизотропией (рис. 8).

При оценке количественного состава фибробластов как в группе «Эсфил» (18,5 → 23,5 → 29,4 → 25 → 29,1), так и в группе «Унифлекс» (19 → 25 → 30 → 27,4 → 30,2) отмечается вы-

**Рис. 7. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки в экспериментальной группе В3. Окр. Г-Э, ув. x200.****Fig. 7. Micrography of morphological tissue changes on day 14 in the experimental group B3. Ocd. G-E, magnification –200.**

сокое количество клеток, достигающее максимального уровня уже к 14 суткам. При оценке количества фиброцитов в обеих группах демонстрируется устойчивый тренд на рост среднего количества клеток: «Эсфил» (15,8 → 19,9 → 26 → 27 → 30) и «Унифлекс» (16,5 → 20,8 → 27,5 → 30,6 → 31,6).

Статистические показатели полностью отражены в таблицах 3, 4 и 5, графиках 1, 2, 3 и 4 (рис. 9, 10, 11, 12 соответственно).

Таблица 4. Характеристика фибробластического дифферона во 2-й серии эксперимента (средняя, Q25-Q75).

Table 4. Characteristics of fibroblastic differon in the 2 series of the experiment (average, Q25-Q75).

Сутки	Клетки	Фибробласты	Фibroциты
7	Унифлекс	22,00 (21,00/25,00)	3,50 (2,40/5,100)
	Эсфил	21,50 (19,00/27,20)	2,80 (5,20/8,40)
10	Унифлекс	20,00 (17,00/23,00)	7,80 (5,00/9,60)
	Эсфил	19,50 (16,00/22,00)	6,90 (4,80/16,30)
14	Унифлекс	21,00 (17,00/25,60)	13,50 (11,00/18,60)
	Эсфил	16,50 (13,00/20,00)	13,80 (12,20/19,60)
21	Унифлекс	19,40 (16,00/25,00)	20,60 (17,30/22,00)
	Эсфил	15,00 (13,00/19,00)	19,00 (17,00/22,00)
28	Унифлекс	22,50 (19,00/26,00)	25,5 (20,00/29,00)
	Эсфил	20,00 (18,00/23,00)	23,00 (21,00/26,70)

Таблица 5. Характеристика фибробластического дифферона в 3 серии эксперимента (средняя, Q25-Q75).

Table 5. Characteristics of fibroblastic differon in 3 experimental series (average, Q25-Q75).

Сутки	Клетки	Фибробласты	Фibroциты
7	Унифлекс	19,00 (17,00/22,00)	16,50 (10,40/15,200)
	Эсфил	18,50 (15,00/22,50)	15,80 (11,20/11,40)
10	Унифлекс	25,00 (17,00/23,00)	20,80 (5,00/9,60)
	Эсфил	23,50 (20,00/25,00)	19,90 (16,80/22,30)
14	Унифлекс	30,00 (27,00/32,60)	27,50 (24,20/29,60)
	Эсфил	29,40 (27,00/32,00)	26,00 (22,20/29,60)
21	Унифлекс	27,40 (23,00/25,00)	30,60 (27,30/32,00)
	Эсфил	25,00 (23,00/29,00)	27,00 (25,00/32,00)
28	Унифлекс	30,20 (28,00/33,70)	31,60 (27,80/34,00)
	Эсфил	29,10 (26,00/32,90)	30,00 (28,00/32,60)

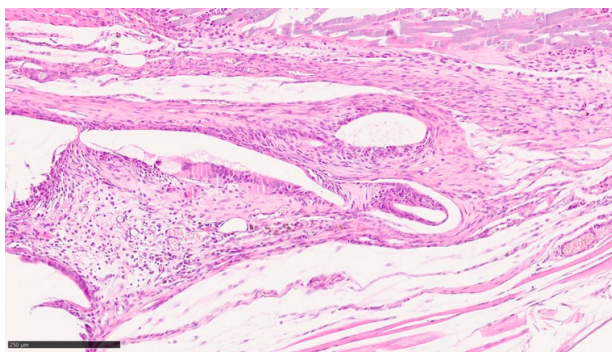


Рис. 8. Микрофотография морфологических изменений тканей на 28 сутки в экспериментальной группе В3. Окр. Г-Э, ув. x200.

Fig. 8. Micrograph of morphological tissue changes on day 28 in the experimental group B3. Ocd. G-E, magnification –200.

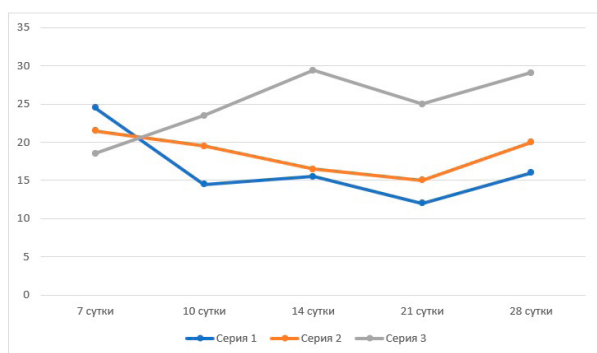


Рис. 9. График №1. Динамика накопления фибробластов в сериях эксперимента при модификации протеза «Эсфил». Примечание: $p < 0,01$ для 3 серии по сравнению с сериями 1 и 2.

Fig. 9. Graph No.1. Dynamics of fibroblast accumulation in experimental series during modification of the «Esfil» prosthesis. Note: $p < 0.01$ for Series 3 compared to Series 1 and 2.

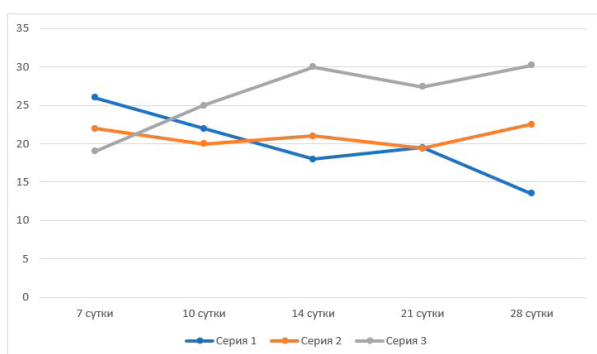


Рис. 10. График №2. Динамика накопления фибробластов в сериях эксперимента при модификации протеза «Унифлекс». Примечание: $p < 0,01$ для 3 серии по сравнению с сериями 1 и 2.

Fig. 10. Graph No.2. Dynamics of fibroblast accumulation in experimental series during modification of the «Uniflex» prosthesis. Note: $p < 0.01$ for series 3 compared to series 1 and 2.

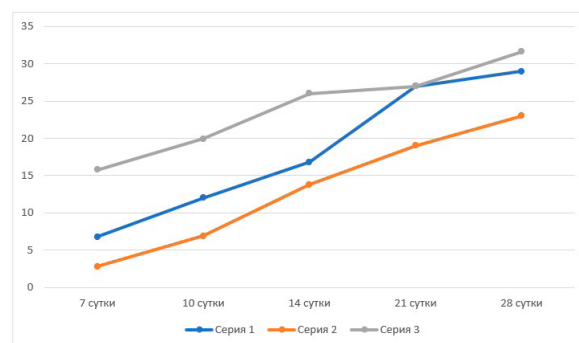


Рис 11. График №3. Динамика накопления фиброцитов в сериях эксперимента при модификации протеза «Эсфил». Примечание: $p < 0,01$ для 3 серии по сравнению с сериями 1 и 2.

Figure 11. Graph No.3. Dynamics of fibrocyte accumulation in experimental series during modification of the «Esfil» prosthesis. Note: $p < 0.01$ for series 3 compared to series 1 and 2.

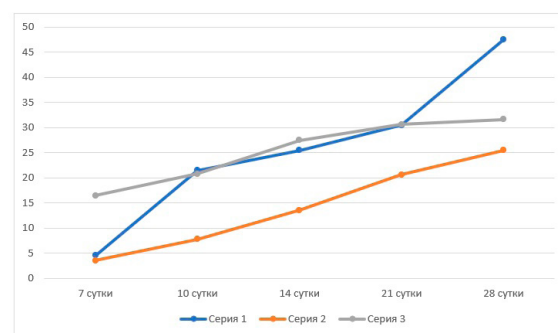


Рис. 12. График №4. Динамика накопления фиброцитов в сериях эксперимента при модификации протеза «Унифлекс». Примечание: $p < 0,01$ для 3 серии по сравнению с сериями 1 и 2.

Fig. 12. Schedule No.4. Dynamics of fibrocyte accumulation in experimental series during modification of the «Uniflex» prosthesis. Note: $p < 0.01$ for series 3 compared to series 1 and 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о скорейшем созревании соединительной ткани в экспериментальных группах с нанесением фибробластов на герниопротез относительно групп без такой модификации. Одновременно с этим нанесение на герниопротез раствора поликапролактона приводит к худшему прорастанию волокнами коллагена. Положительная динамика увеличения клеточности в экспериментальных группах А и В отмечается уже в интервал 7-10-14 суток, где количество фибробластов росло: A_1 24,5 → 14,5 → 15,5; A_2 21,5 → 19,5 → 16,5; A_3 18,5 → 23,5 → 29,4; B_1 26 → 22 → 18; B_2 22 → 20 → 21; B_3 19 → 25 → 30. Стоит отметить изначально меньшее количество фибробластов в группах A_3 и B_3 . Превалирование

молодых форм фибробластического дифферона уже в ранние сроки имплантации герниопротеза свидетельствует о скорейшем наступлении второй, продуктивной фазы воспаления, что является свидетельством сдвига естественного хода ответной реакции в сторону ускорения формирования соединительной ткани. Количество фиброцитов росло с течением времени в обеих группах, однако в группе В₁ с 21 к 28 суткам отмечается значительный рост, превосходящий другие группы. Отмеченные нами изменения в группах оказались статистически достоверными ($p < 0,05$ в В₃ по сравнению с группой В₂ и В₁; А₃ к А₂ и А₁). Отдельно стоит отметить то, что в течение исследования в группах А₃ и В₃ не отмечено осложнений со стороны раны – раны заживали первичным натяжением на 3-4 сутки, дополнительной экссудации, сером, нагноения ран или области протезирования не наблюдалось; в группах же А₁ и А₂ и В₂ отмечались случаи парапротезного абсцедирования – 1 и 2 и 2 случая соответственно. Животные при этом были исключены из эксперимента, продублированы.

Однако сам носитель клеточного материала требует дальнейшего изучения. В процессе исследования наблюдалась выраженная воспалительная реакция в ответ на использование раствора поликапролактона. В качестве иных материалов для модификации протезов возможно рассмотрение как рассасывающихся полимеров синтетического, так и естественного происхождения (карбоксиметилцеллюлоза, желатин и его производные, и прочее). Тем не менее, потенциал и сфера их применения также является предметом дискуссии по причине их реактогенности [17].

Отдельно стоит отметить работы, в которых отмечаются положительные стороны применения факторов миграции фибробластов в рану. Несмотря на все положительные стороны такого способа, модификация протеза таким путем довольно дорогостоящая за счет высокой стоимости этих веществ [18].

Принимая во внимание изложенное, дальнейшие исследования в области модификации герниопротезов с помощью фибробластов можно признать актуальными.

ВЫВОДЫ

1. Нанесение поликапролактона на серийный сетчатый герниопротез эффективно для доставки фибробластов в операционную рану.

2. При нанесении фибробластов на герниопротез и последующем внесении их в рану фаза пролиферации воспалительного процесса наступает раньше относительно группы с использованием немодифицированного протеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thankam F. G., Palanikumar G., Fitzgibbons R. J., Agrawal D. K. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:134-143. doi:10.1016/j.jss.2018.11.037.
2. Morales-Conde S., Hernández-Granados P., Tallón-Aguilar L., Verdaguer-Tremolosa M., López-Cano M. Ventral hernia repair in high-risk patients and contaminated fields using a single mesh: proportional meta-analysis. *Hernia*. 2022;26(6):1459-1471. doi:10.1007/s10029-022-02668-w.
3. Thankam F. G., Larsen N. K., Varghese A., Bui T. N., Reilly M., Fitzgibbons R. J., Agrawal D. K. Biomarkers and heterogeneous fibroblast phenotype associated with incisional hernia. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476:3353-3363. doi:10.1007/s11010-021-04166-6.
4. Rosen M. J., Krpata D. M., Petro C. C., Carbonell A., Warren J., Poulouse B. K., Costanzo A., Tu C., Blatnik J., Prabhu A. S. Biologic vs synthetic mesh for single-stage repair of contaminated ventral hernias: a randomized clinical trial. *JAMA surgery*. 2022;157(4):293-301. doi:10.1001/jamasurg.2021.6902.
5. Сажин А. В., Лобан К. М., Ивахов Г. Б., Петухов В. А., Глаголев Н. С., Андрияшкин А. В., Ахмедов Р. Р. Современные концепции хирургии вентральных грыж. *Новости хирургии*. 2020;28(6):714-729. doi:10.18484/2305-0047.2020.6.714.
6. See C. W., Kim T., Zhu D. Hernia mesh and hernia repair: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:19-33. doi:10.1016/j.engreg.2020.05.002.
7. Serrano-Aroca A., Pous-Serrano S. Prosthetic meshes for hernia repair: State of art, classification, biomaterials, antimicrobial approaches, and fabrication methods. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2021;109(12):2695-2719. doi:10.1002/jbm.a.37238B.
8. Miroshnichenko S., Timofeeva V., Permyakova E., Ershov S., Kiryukhantsev-Korneev P., Dvořáková E., Shtansky D. V., Zajíčková L., Solovieva A., Manakhov A. Plasma-coated polycaprolactone nanofibers with covalently bonded platelet-rich plasma enhance adhesion and growth of human fibroblasts. *Nanomaterials*. 2019;9(4):637. doi:10.3390/nano9040637.
9. da Cunha M. G. M. M., Arts B., Hympanova L., Rynkevicius R., Mackova K., Bosman A. W., Dankers P. Y. W., Deprest J. Functional

supramolecular bioactivated electrospun mesh improves tissue ingrowth in experimental abdominal wall reconstruction in rats. *Acta biomaterialia*. 2020;106:82-91. doi:10.1016/j.actbio.2020.01.041.

10. Saiding Q., Chen Y., Wang J., Pereira C. L., Sarmiento B., Cui W., Chen X. Abdominal wall hernia repair: from prosthetic meshes to smart materials. *Materials Today Bio*. 2023;100691. doi:10.1016/j.mtbio.2023.100691

11. Dydak K., Junka A., Nowacki G., Paleczny J., Szymczyk-Ziółkowska P., Górczyńska A., Aniołek O., Bartoszewicz M. In vitro cytotoxicity, colonisation by fibroblasts and antimicrobial properties of surgical meshes coated with bacterial cellulose. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4835. doi:10.3390/ijms23094835.

12. Davidson S., Coles M., Thomas T., Kollias G., Ludewig B., Turley S., Brenner M., Buckley C. D. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(11): 704-717. DOI: 10.1038/s41577-021-00540-z.

13. Koike Y., Yozaki M., Utani A., Murota H. Fibroblast growth factor 2 accelerates the epithelial-mesenchymal transition in keratinocytes during wound healing process. *Scientific reports*. 2020;10(1):18545. doi:10.1038/s41598-020-75584-7.

14. Taibi A., Derbal S., Durand Fontanier S., Christou N., Fredon F., Bouvier S., Fabre A., Rivaille T., Valleix D., Mathonnet M. Implantation of biologic mesh in ventral hernia repair—does it make sense? *Surgical Endoscopy*. 2021;35:702-709. doi:10.1007/s00464-020-07435-5.

15. Берещенко В. В., Лызи́ков А. Н., Нады́ров Э. А., Кондра́чук А. Н. Сравнительная морфологическая характеристика реакции тканей экспериментальных животных на имплантацию модифицированных полипропиленовых сетчатых эндопротезов. *Новости хирургии*. 2021;29(6):645-653. doi:10.18484/2305-0047.2021.6.645.

16. Иванов И. С., Ушанов А. А., Мишина Е. С., Плотников В. А., Бобкова А. Р., Толкачев К. С. Сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;(3):148-152. doi:10.19163/1994-9480-2023-20-3-148-152.

17. Hansen S. G., Taskin M. B., Chen M., Wogensen L., Vinge Nygaard J., Axelsen S. M. Electrospun nanofiber mesh with fibroblast growth factor and stem cells for pelvic floor repair. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020;108(1):48-55. doi:10.1002/jbm.b.34364.

18. Fan Z., Zhao X., Li J., Ji R., Shi Y. Cell-based therapies for reinforcing the treatment efficacy of meshes in abdominal wall hernias: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45(9):1667-1677. doi:10.1016/j.asjsur.2021.09.019.

REFERENCES

1. Thankam F. G., Palanikumar G., Fitzgibbons R. J., Agrawal D. K. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:134-143. doi:10.1016/j.jss.2018.11.037.

2. Morales-Conde S., Hernández-Granados P., Tallón-Aguilar L., Verdaguer-Tremolosa M., López-Cano M. Ventral hernia repair in high-risk patients and contaminated fields using a single mesh: proportional meta-analysis. *Hernia*. 2022;26(6):1459-1471. doi:10.1007/s10029-022-02668-w.

3. Thankam F. G., Larsen N. K., Varghese A., Bui T. N., Reilly M., Fitzgibbons R. J., Agrawal D. K. Biomarkers and heterogeneous fibroblast phenotype associated with incisional hernia. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476:3353-3363. doi:10.1007/s11010-021-04166-6.

4. Rosen M. J., Krpata D. M., Petro C. C., Carbonell A., Warren J., Poulouse B. K., Costanzo A., Tu C., Blatnik J., Prabhu A. S. Biologic vs synthetic mesh for single-stage repair of contaminated ventral hernias: a randomized clinical trial. *JAMA surgery*. 2022;157(4):293-301. doi:10.1001/jamasurg.2021.6902.

5. Sazhin A. V., Loban K. M., Ivakhov G. B., Petukhov V. A., Glagolev N. S., Andriyashkin A. V., Akhmedov R. R. Current concepts of ventral hernia surgery. *Surgery News*. 2020;28(6):714-729. (In Russ.). doi:10.18484/2305-0047.2020.6.714.

6. See C. W., Kim T., Zhu D. Hernia mesh and hernia repair: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:19-33. doi:10.1016/j.engreg.2020.05.002.

7. Serrano-Aroca A., Pous-Serrano S. Prosthetic meshes for hernia repair: State of art, classification, biomaterials, antimicrobial approaches, and fabrication methods. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2021;109(12):2695-2719. doi:10.1002/jbm.a.37238B.

8. Miroshnichenko S., Timofeeva V., Permyakova E., Ershov S., Kiryukhantsev-Korneev P., Dvořáková E., Shtansky D. V., Zajíčková L., Solovieva A., Manakhov A. Plasma-coated polycaprolactone nanofibers with covalently bonded platelet-rich plasma enhance adhesion and growth of human fibroblasts. *Nanomaterials*. 2019;9(4):637. doi:10.3390/nano9040637.

9. da Cunha M. G. M. M., Arts B., Hympanova L., Rynkevicius R., Mackova K., Bosman

- A. W., Dankers P. Y. W., Deprest J. Functional supramolecular bioactivated electrospun mesh improves tissue ingrowth in experimental abdominal wall reconstruction in rats. *Acta biomaterialia*. 2020;106:82-91. doi:10.1016/j.actbio.2020.01.041.
10. Saiding Q., Chen Y., Wang J., Pereira C. L., Sarmiento B., Cui W., Chen X. Abdominal wall hernia repair: from prosthetic meshes to smart materials. *Materials Today Bio*. 2023;100691. doi:10.1016/j.mtbio.2023.100691
11. Dydak K., Junka A., Nowacki G., Paleczny J., Szymczyk-Ziółkowska P., Górczyńska A., Aniołek O., Bartoszewicz M. In vitro cytotoxicity, colonisation by fibroblasts and antimicrobial properties of surgical meshes coated with bacterial cellulose. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4835. doi:10.3390/ijms23094835.
12. Davidson S., Coles M., Thomas T., Kollias G., Ludewig B., Turley S., Brenner M., Buckley C. D. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(11): 704-717. DOI: 10.1038/s41577-021-00540-z.
13. Koike Y., Yozaki M., Utani A., Murota H. Fibroblast growth factor 2 accelerates the epithelial–mesenchymal transition in keratinocytes during wound healing process. *Scientific reports*. 2020;10(1):18545. doi:10.1038/s41598-020-75584-7.
14. Taibi A., Derbal S., Durand Fontanier S., Christou N., Fredon F., Bouvier S., Fabre A., Rivaille T., Valleix D., Mathonnet M. Implantation of biologic mesh in ventral hernia repair—does it make sense? *Surgical Endoscopy*. 2021;35:702-709. doi:10.1007/s00464-020-07435-5.
15. Bereshchenko V. V., Lyzikov A. N., Nadyrov E. A., Kondrachuk A. N. Comparative morphological features of subcutaneous tissue of experimental animals in response to the implantation with modified polypropylene mesh endoprosthesis. *News of Surgery*. 2021;29(6):645-653 (In Russ.). doi:10.18484/2305-0047.2021.6.645.
16. Ivanov I. S., Ushanov A. A., Mishina E. S., Plotnikov V. A., Bobkova A. R., Tolkachev K. S. Comparative study of methods for the modernization of mesh prostheses as a matrix for the cultivation of fibroblasts. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021;(3):148-152. (In Russ.). doi:10.19163/1994-9480-2023-20-3-148-152.
17. Hansen S. G., Taskin M. B., Chen M., Wogensen L., Vinge Nygaard J., Axelsen S. M. Electrospun nanofiber mesh with fibroblast growth factor and stem cells for pelvic floor repair. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020;108(1):48-55. doi:10.1002/jbm.b.34364.
18. Fan Z., Zhao X., Li J., Ji R., Shi Y. Cell-based therapies for reinforcing the treatment efficacy of meshes in abdominal wall hernias: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45(9):1667-1677. doi:10.1016/j.asjsur.2021.09.019.

ИЗМЕНЕНИЕ ФАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ КИШЕЧНИКА

Линев К. А., Тананакина Т. П., Паринов Р. А., Замуруева Е. А.

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, 291045, кв. 50-летия обороны Луганска, д. 1г, Луганск, Россия

Для корреспонденции: Линев Константин Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии и онкологии имени профессора Ольшанецкого А. А., ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», e-mail: k_linev@mail.ru

For correspondence: Linyov K. A., PhD, Saint Luka State Medical University, e-mail: k_linev@mail.ru

Information about authors:

Linyov K. A., <https://orcid.org/0000-0001-6863-0736>

Tananakina T. P., <https://orcid.org/0000-0002-0978-6009>

Parinov R. A., <https://orcid.org/0000-0002-3723-5116>

Zamurueva E. A., <https://orcid.org/0009-0008-8696-6522>

РЕЗЮМЕ

Острая кишечная непроходимость сопровождается количественным и качественным изменением белкового состава крови. Клиновидная дегидратация изучает структуру высохшей капли сыворотки крови (фации), которая по своему характеру является кристаллопротеомой. Целью исследования было определение особенностей строения высохшей капли сыворотки крови при экспериментальной обструкции кишечника у крыс. Материал и методы. Исследование провели на 75 крысах породы "Wistar" (37 самцов и 38 самок) весом 220-260 г., которые были случайно распределены на четыре серии – контрольную серию и основные серии: S1 – «лапаротомия», S2 – «компенсированная кишечная непроходимость», S3 – «декомпенсированная кишечная непроходимость». Обструкцию кишечника создавали путём бандажирования сигмовидной кишки. Фацию сыворотки крови приготавливали по В. Н. Шабалину, С. Н. Шатохиной. Строение фации изучали при помощи световых микроскопов УМ-401П, МБИ-1. Через окуляр микроскопа делали снимки камерами смартфона "Samsung Galaxy A25 5G." Результаты. У крыс с декомпенсированной кишечной непроходимостью краевая зона фации была заполнена тёмным веществом. Фации сыворотки крови интактных животных имели светлую краевую зону в виде белого кольца, тёмное вещество накапливалось в центральной зоне фации, в краевой – отсутствовало. У крыс с компенсированной кишечной непроходимостью тёмное вещество находилось в центральной и промежуточной зонах фации, светлое кольцо по периферии сохранялось, но было уже, чем в фациях сыворотки крови интактных животных. Заключение. Фации сыворотки крови при экспериментальной кишечной непроходимости характеризовались накоплением тёмного вещества в краевой и промежуточной зонах. При компенсированной непроходимости сохранялось светлое кольцо по периферии фации, при декомпенсированной – оно исчезало.

Ключевые слова: экспериментальная кишечная непроходимость, эндотоксикоз, фация сыворотки крови, краевая зона фации, тёмное вещество.

THE RATS SERUM FACIES CHANGES IN EXPERIMENTAL INTESTINE OBSTRUCTION

Linyov K. A., Tananakina T. P., Parinov R. A., Zamurueva E. A.

Saint Luka State Medical University, Lugansk, Russia

SUMMARY

Introduction: experimental intestinal obstruction is accompanied by quantitative and qualitative changes in blood protein composition. Wedge-shaped dehydration studies the structure of a dried drop of blood serum (facies), which by its nature is a crystalloproteome. The aim of the study was to determine the structural features of a blood serum dried drop in rats' experimental intestine obstruction. Material and methods. The study was conducted on 75 "Wistar" rats (37 males and 38 females) weighing 220-260 g, which were randomly divided into four series – the control series and the main series: S1 – «laparotomy», S2 – «compensated intestinal obstruction», S3 – «decompensated intestinal obstruction». Intestinal obstruction was simulated by bandage of the sigmoid colon. The facies of blood serum were prepared according to V. N. Shabalin and S. N. Shatikhina. The structure of the facies was studied using an UM-401P light microscope, and photographs were taken with an "Olympus" camera through the eyepiece of the microscope. Results. In rats with decompensated intestinal obstruction, the facies marginal zone was filled with dark substance. The serum facies of intact animals had a light marginal zone in the form of a white ring, and dark substance accumulated in the central zone of the facies, but was absent in the marginal zone. In rats with compensated intestinal obstruction, dark substance was present in the central and intermediate zones of the facies, and the light ring on the periphery was preserved, but was narrower than in the intact animals serum facies. Conclusions. Serum facies in experimental intestinal obstruction were characterized by the accumulation of dark matter in the marginal and intermediate zones. With compensated obstruction, a light ring remained along the periphery of the facies, and with decompensated obstruction, it disappeared.

Key words: experimental intestinal obstruction, endotoxiosis, blood serum facies, marginal facies zone, dark substance.

Острая кишечная непроходимость (ОКН) - часто встречающийся синдром различных по своему происхождению заболеваний, требующий неоперативного лечения с высокой вероятностью необходимости хирургического лечения [1]. Стабильным пациентам с ОКН без признаков кишечной ишемии и перитонита хирургическому лечению обязательно предшествует неоперативное лечение, которое подразумевает коррекцию волемических и электролитных нарушений, попытку консервативного разрешения кишечной непроходимости [2]. Показания к срочному оперативному лечению ОКН определяются её разновидностью (странгуляционная-обтурационная, тонко-толстокишечная, неопухолевая-опухолевая) имеют нечёткий общий характер. Согласно клиническим рекомендациям лечения острой неопухолевой кишечной непроходимости (2024) «при появлении или нарастании органной дисфункции, интенсивности болевого синдрома и синдрома системной воспалительной реакции на фоне сохраняющейся кишечной непроходимости рекомендуется прекращение неоперативного лечения и выполнение операции» [2]. Тут же приводится и противоположная концепция: «из-за невозможности точной диагностики кишечной ишемии неоперативное лечение систематически ошибочно применяется у пациентов, требующих ранней операции, поэтому всем пациентам, подвергнутым неоперативному лечению, рекомендуется тщательное постоянное наблюдение с контролем клинических, лабораторных и инструментальных данных для как можно раннего выявления кишечной ишемии и перитонита» [2].

Лабораторный метод определения тяжести эндотоксикоза, зависящего от степени ишемического повреждения кишки и длительности заболевания, имеет потенциально большое практическое значение для определения лечебной тактики в конкретном случае [3].

Наряду с подсчётом лейкоцитарной формулы простым лабораторным методом регистрации эндогенной интоксикации является клиновидная дегидратация [4]. Клиновидная дегидратация по морфологии сухого остатка высохшей капли оценивает свойства исходной биологической жидкости [5]. Особенности строения молекул белка определяют характер трещин фации его раствора [6]. На изменение структуры высохшей капли сыворотки крови, прежде всего, влияет соотношение количества молекул альбумина с нормальной и нарушенной структурой, а также альбумин-глобулиновый коэффициент [7]. Данная закономерность основывается на свойстве белка при патологии изменять свою третичную и четвертичную структуру [8]. При этом изменяется гидрофильность молекулы, её способность к

преципитации и образованию конгломератов [9]. Это в свою очередь определяет скорость фазового перехода из гелеобразного состояния в твёрдое при высыхании капель, а значит, влияет на формирование структур фации [6; 7]. Часть структур фации были признанными общими, часть – характерными для определённых патологических состояний [4-7].

ОКН является патологией, легко воспроизводимой на мелких экспериментальных животных [10]. Поэтому теоретически интересным является вопрос о наличии изменений фации сыворотки крови (ФСК) при экспериментальной ОКН, а также об усугублении этих изменений при прогрессировании ОКН. При подтверждении аналогичных изменений ФСК у больных ОКН, метод клиновидной дегидратации позволил бы выделить группу пациентов с декомпенсированной кишечной непроходимостью, а также больных ОКН с выраженным эндотоксикозом, что изменило бы тактику их лечения в пользу оперативного лечения, возможного сокращения объёма операции и усиления интенсивной терапии.

Целью исследования было определение изменения фации сыворотки крови при экспериментальной обструкции кишечника у крыс, а также изменения фации сыворотки крови на разных стадиях экспериментальной кишечной непроходимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 75 половозрелых крысах “Wistar” весом 220-260 г (37 самцов и 38 самок). Крысы содержались в виварии Луганского государственного медицинского университета при температуре 20-22°C, относительной влажности 50±10%, в суточном ритме свет/темнота 12/12 часов со свободным доступом к стандартному корму и воде в хорошо вентилируемых и чистых вольерах. Перед экспериментом крысы находились в виварии в указанных условиях как минимум в течение недели. Настоящий эксперимент был утверждён локальным этическим комитетом Луганского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 09.04.25).

Экспериментальные животные случайно были распределены на четыре серии – контрольную серию (26 крыс) и основные серии: S1 – «лапаротомия» (9 крыс), S2 – «компенсированная кишечная непроходимость» (16 крыс), S3 – «декомпенсированная кишечная непроходимость» (24 крысы). Из исследования исключены 8 животных, которые погибли в результате угнетения дыхательного центра в первые часы после операции, что объясняет сокращение подгруппы S2 до 16 особей.

Вмешательство выполняли на наркотизированном животном после достижения хирургической стадии наркоза. С целью наркоза вводили внутривенно 1 мг тиопентала натрия однократно. Крысам серии S1 в асептических условиях выполнялась нижне-срединная лапаротомия без вмешательства на кишечнике, а затем операционная рана ушивалась наглухо через все слои. Через 6 дней животные серии S1 выводились из эксперимента введением 3 мг тиопентала натрия внутривенно с целью взятия крови и последующей эвтаназии.

Крысам серий S2 и S3 создавали экспериментальную толстокишечную непроходимость по методике Jiali Mo et al., 2020 [10] и разделяли серии S2 и S3 по аналогии с классификацией, разработанной в НИИ колопроктологии РАМН, подразделяющей острую толстокишечную непроходимость на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную степени [11]. Перед вмешательством животным не давали корм 12 часов без запрещения доступа к воде. После наркотизации животного выполняли лапаротомию и бандажировали сигмовидную кишку с помощью трубки из медицинского полихлорвинила длиной 1 см. Трубки изготавливали из систем для переливания крови. Внутренний диаметр трубки составляет 3 мм, внешний – 4 мм. Трубку разрезали вдоль, помещали через окошко брыжейки таким образом, чтобы она обжимала сигмовидную кишку и фиксировали снаружи нитью «капрон № 4». Послеоперационную рану ушивали. Животных содержали далее в прежнем режиме, не ограничивая доступ к воде и корму.

6 крыс вывели из эксперимента на 3-6-е сутки после операции, когда поведение животных ещё было активным. Они составили серию S2 – «компенсированная кишечная непроходимость». На 7-10-е сутки послеоперационного периода животные делались малоподвижными, были выведены из эксперимента животные серии S3.

Забор крови проводили у наркотизированных животных (3 мг тиопентала натрия внутривенно) из пересеченной аорты после релапаротомии, кровь стекала в пробирку в количестве 1-2 мл. Указанная доза тиопентала натрия после взятия крови приводила к эвтаназии животного.

Контрольную серию составили 26 интактных крыс, которым указанным способом брали кровь для получения фации с последующей эвтаназией.

Уход, манипуляции, эвтаназия животных выполнялись согласно положениям Европейской Конвенции о защите прав позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS №123 от 18.03.1986 г) [12], директивам 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сен-

тября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [13].

Кровь животного центрифугировали на лабораторной центрифуге 250g в течение 10 мин для получения сыворотки (надосадочной жидкости). Сыворотку набирали новой лабораторной пипеткой и наносили на новое предметное стекло, которое высушивали на горизонтальной поверхности при температуре воздуха 22-26°C, относительной влажности 50-70% без выраженных воздушных потоков в течение 3 часов для получения фации. Строение фации изучали при помощи световых микроскопов УМ-401П, МБИ-1. Через окуляр микроскопа делали снимки камерами смартфона «Samsung Galaxy». Сравнительный анализ полученных фаций проводили по проявлению качественного признака - расположения тёмного вещества в центральной, промежуточной и краевой зонах фации. Достоверность отличия частоты встречаемости указанного признака в группах оценили при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

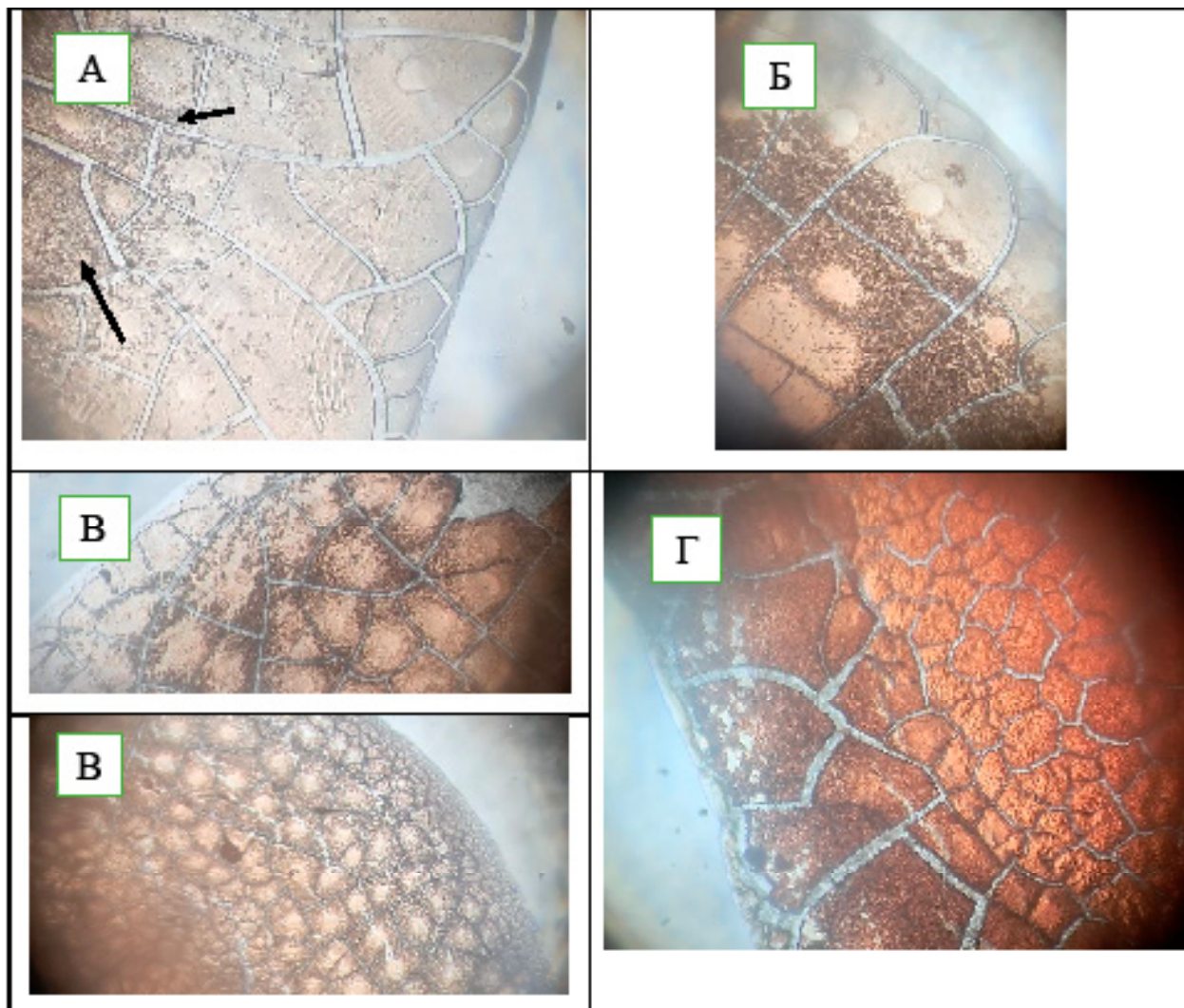
ФСК изучаемых серий экспериментальных животных отличались по расположению тёмного вещества матрикса фации. В зависимости от расположения тёмного вещества выделяли «центральный тип» фации - тёмное вещество в центральной зоне, «промежуточный тип» фации - тёмное вещество локализуется в центральной и промежуточной зонах, и «краевой тип» фации, при котором тёмное вещество расположено в краевой зоне, при этом центральная зона лишена тёмного вещества. Иногда встречался «тотальный тип» фации, при котором тёмное вещество было равномерно разбросано по всем трём зонам. Изображения ФСК рассматриваемых типов приведены на рис. 1.

Наибольшие по размеру отдельности располагались в промежуточной и краевой зонах фации. Тёмное вещество могло располагаться вне наибольших отдельностей – это «центральный тип» фации (рис. 1А), в центральной (направленной к центру фации) части этих отдельностей – это «промежуточный тип» фации (рис. 1Б), заполнять полностью все наибольшие отдельности – это «краевой тип» (рис. 1Г), находиться по их периферии – это «тотальный тип» (рис. 1В).

ФСК «центрального типа» характеризовалась расположением тёмного вещества в центральной зоне фации, при этом ячейки краевой зоны фации были лишены тёмного вещества (рис. 1А). Промежуточная и краевая зоны образовывали светлое кольцо вокруг фации без

тёмного вещества (рис. 2). У всех крыс контрольной серии отмечались ФСК «центрального типа».

ФСК серии S1 (лапаротомия) включали фации «центрального типа» у 6 особей и «промежуточного типа» - в 3 случаях.



ув.х80. Примечания: А. «Центральный тип» Тёмное вещество указано стрелками. Б. «Промежуточный тип». В. «Тотальный тип» Г. «Краевой тип».

Fig. 1. Separation of blood serum facies according to the location of the dark matter matrix. Natively, magnification - 80. Notes: A. "Central type". Б. "Intermediate type". В. "Total type". Г. "Marginal type".

При компенсированной непроходимости у животных серии S2 преобладал «промежуточный тип» фации, при котором тёмное вещество занимает центральную и промежуточную зоны, а полоса краевой зоны, лишённая тёмного вещества - узкая (рис. 1Б). ФСК «промежуточного типа» отличались от «центральных» тем, что в «промежуточных» промежуточная зона фации была занята тёмным веществом, которое доходило до 1/3-1/2 части наибольших ячеек промежуточной-краевой зоны (рис. 1Б).

В двух случаях у животных серии S2 отмечались фации с отложением тёмного вещества в ячейках каждой зоны (рис. 1В). В этом случае

фации называли фациями «тотального типа», оба случая представлены на рис. 1В.

ФСК серии S3 (декомпенсированная кишечная непроходимость) отличались тем, что тёмное вещество было расположено преимущественно в краевой зоне фации, образуя тёмное кольцо (рис. 1Г) в противоположность кольцу светлому в фациях интактных животных. При этом центральные ячейки, напротив, были лишены тёмного вещества (рис. 1Г). Во всех фациях «краевого типа» отсутствовали аркообразные трещины, отмечались полигональные отдельности (рис. 1Г).

Из таблицы следует, что в контрольной группе (интактные животные) все фации были «цен-

Таблица. Распределение типов строения ФСК в зависимости от локализации тёмного вещества у крыс изучаемых серий.

Tabl. Distribution of the blood serum facies types structure depending on the dark matter localization in rats of the studied series.

Тип фации по локализации тёмного вещества	Контрольная серия (n=26), абс. (%)	Серия S1 (n=9), абс. (%)	Серия S2 (n=16), абс. (%)	Серия S3 (n=24), абс. (%)	χ^2 с поправкой Йейтса р
Центральный	26(100%)	6 (66,6%)	-	-	
Промежуточный	-	3 (33,3%)	12 (75,0%)	8 (33,3%)	$\chi^2(S1-S2)=2,6$ $p=0,1$ $\chi^2(S2-S3)=5,1402$ $p=0,02$
Тотальный	-	-	2 (12,5%)	-	
Краевой	-	-	2 (12,5%)	16 (66,6%)	$\chi^2=9,2971$ $p=0,002$
Итого	26	9	16	24	

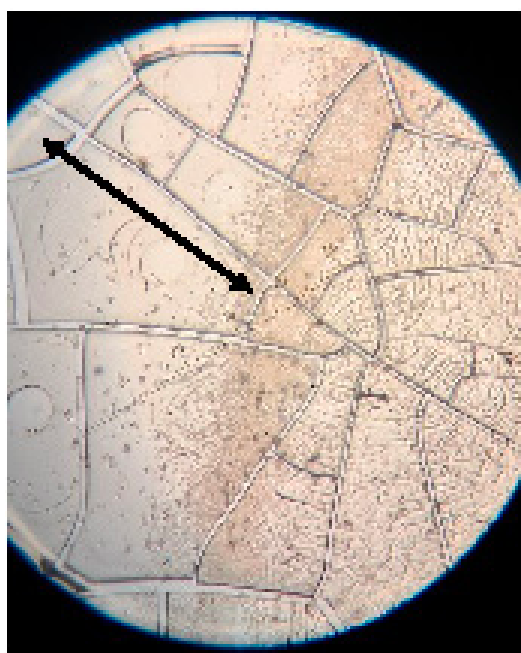


Рис. 2. Фрагмент ФСК «центрального типа». Нативно, ув.х80. Стрелкой указано светлое кольцо по периферии фации, которое состоит из отдельных, лишённых чёрного вещества.

Fig. 2. Fragment of the blood serum facia of the «central type». Natively, magnification - 80. The arrow indicates a light ring along the periphery of the facies, which consists of separations devoid of black matter.

трального типа», этот тип также преобладал в серии S1 («лапаротомия»). В серии S2 (компенсированная кишечная непроходимость) преобладал «промежуточный тип» фации, в серии S3

(декомпенсированная кишечная непроходимость) преобладали фации «краевого типа».

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные закономерности образования макропортрета фаций биологических жидкостей исследовались путём высушивания модельных белково-солевых растворов [9]. При небольшом количестве соли и высоком содержании белка, как в случае сыворотки крови, происходит разделение фации на три зоны – краевую, промежуточную и центральную [5; 9]. Фация имеет форму блюда. Максимальное возвышение сухого вещества – белковый валик – расположен по периферии фации, составляет её краевую и промежуточную зоны, состоит из агрегатов крупных молекул, отложенных в результате массопереноса при высыхании капли [14].

Белки, благодаря особенности своего строения, являются ловушкой активных форм кислорода. В силу этого изменение структурной организации белковых молекул следует считать одним из ранних индикаторов интоксикации [4; 6]. При малейшем нарушении структуры белков из-за различных факторов (окислительных, токсичных) изменяется гидратная оболочка белков и ускоряются процессы агрегации молекул [7]. Особенности строения молекул белка определяют характер трещин фации [4; 6].

При дегидратации капли раствор белка образует две фазы – с пониженной и повышенной оптической плотностью.

Фаза низкой оптической плотности в проходящем свете прозрачна и однородна. Она является нормой, и состоит из мономеров белков. В норме

основная масса альбумина является мономерами [15]. У животных контрольной группы без эндотоксикации вся промежуточная и краевая зоны были представлены прозрачным кольцом (рис. 2), имела место фация «центрального типа» (рис. 1А).

Вещество повышенной оптической плотности состоит из агрегированных молекул белка, из димеров, тримеров, полимеров и крупных агрегатов. В его образовании принимают участие высокомолекулярные белки (фибрин) и глобулярные, которые подверглись денатурации с разрушением их третичной и четвертичной структуры. В проходящем свете фаза высокой оптической плотности из денатурированного белка представляет собой тёмное вещество, а по выражению Краевого С. А, Колтового Н. А. – «коричневый осадок» [7]. Чем больше фазы высокой плотности, тем в большей степени у животного были нарушения в структуре белков. Преобладание тёмного вещества в краевой зоне было характерно для ФСК при декомпенсированной кишечной непроходимости (рис. 1Г). При компенсированной кишечной непроходимости по краю фации оставалась узкая полоса из светлого вещества нормального неизменённого альбумина (рис. 1Б).

Интенсивность интоксикации при прочих равных условиях находится в прямой зависимости от степени развития некробиотических изменений. При ОКН сывороточные белки претерпевают изменения, названные Ю. М. Дедерером «прижизненной денатурацией». При этом содержание белков плазмы зачастую находится в нормальных пределах, но качественные изменения показывают значительную степень денатурации. Последняя была пропорциональна срокам и тяжести заболевания [3; 16].

Клиновидная дегидратация сыворотки крови является быстрым, простым, дешёвым методом, должна пройти клиническую апробацию на предмет возможности диагностики тяжести эндотоксикоза при ОКН, что позволит выделить пациентов с декомпенсированной кишечной непроходимостью, выраженным эндотоксикозом и неблагоприятным прогнозом. Указанные факторы укажут необходимость срочного оперативного лечения, сокращения объёма операции по принципу damage control и усиления интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Фации сыворотки крови при экспериментальной кишечной непроходимости характеризовались накоплением тёмного вещества в краевой и промежуточной зонах.

2. При компенсированной непроходимости сохранялось светлое кольцо по периферии фации, при декомпенсированной – оно исчезало.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ниязов Б. С., Уметалиев Ю. К., Белов Г. В., Эралиев Б. А., Ашимов Ж. И., Ахмедов Э. Ш., Ниязова С. Б., Жигитекова А. М. Хирургическая тактика при острой кишечной непроходимости. Медицина Кыргызстана. 2012;6:28-33.
2. Клинические рекомендации «Острая неопухолевая кишечная непроходимость – 2024-2025-2026» (09.12.2024). Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_ld/15/1527_kr24K56K45K46MZ.pdf. (Дата обращения: 28.05.2025).
3. Власов А. П., Лещанкина Н. Ю., Власова Т. И., Маркин О. В., Мышкина Н. А. Эндотоксикация в неотложной абдоминальной хирургии. М: «ГЭОТАР-Медиа»; 2022. doi:10.33029/9704-7018-3-ЕИИ-2022-1-320.
4. Обухова Л. М., Ведунова М. В., Конторщикова К. Н., Добротина Н. А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2007;6:104-107.
5. Захарова Г. П., Шабалин В. В., Донская О. С. Современные подходы к морфологическому исследованию биологических жидкостей. Российская оториноларингология. 2017;1(86):121-134. doi:10.18692/1810-4800-2017-1-121-134.
6. Обухова Л. М., Конторщикова К. Н. Структурная организация белков плазмы крови при интоксикации организма. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2010;1:68-71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturnaya-organizatsiya-belkov-plazmy-krovi-pri-intoksikatsii-organizma>. (Дата обращения: 02.08.2025).
7. Краевой С. А., Колтовой Н. А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 1. Метод открытой капли (угловая дегидратация). М; 2013.
8. Сахаров В. Н., Литвицкий П. Ф. Нестабильность конформации белка - общий компонент патогенеза болезней человека. Вестник РАМН. 2016;1:46-51. doi:10.15690/vramn635.
9. Бузовера М. Э., Щербак Ю. П., Шишпор И. В., Шатохина С. Н., Шабалин В. В. Морфологические особенности фаций альбумина. Медицинская физика. 2015;1(65):71-78.
10. Jiali Mo, Nan Zhang, Donghua Li, Liuyang Fan, Jiliang Xie. Reversible small bowel obstruction in rats. Int J Clin Exp Med 2020;13(4):2276-2285.
11. Острая кишечная непроходимость. Практическая медицина. 2008;5 (8):1-6.

12. Цыганцова С. И. Защита животных в Совете Европы и России: сравнительно-правовой анализ. Электронное приложение к «Российскому юридическому журналу». 2022;(6):58-70. doi: 10.34076/22196838_2022_6_58.

13. Hartung T. Comparative analysis of the revised directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC—a t4 report. *Altex*. 2010;27(4):285-303. doi:10.14573/altex.2010.4.285.

14. Кистович А. В., Чашечкин Ю. Д., Шабалин В. В. Механизм формирования краевого валика в высыхающей капле биожидкости. *Журнал технической физики*. 2010;80(4):41-46.

15. Пашина Е. В., Золотавина М. Л. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации. В: Сборник материалов XXXIII Международной научно-практической конференции «Наука и современность – 2014»; Новосибирск; 2014:23-28.

16. Дедерер Ю. М. Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника. М: «Медицина»; 1971.

REFERENCES

1. Nijazov B. S., Umetaliev J. K., Belov G. V., Eraliev B. A., Ashimov Z. I., Ahmedov E. S., Nijazova S. B. Surgical tactics at acute bowel obstruction. *Meditsina Kirgizstana*. 2012;6:28-33. (In Russ.).

2. Clinical recommendations – Acute non-cancerous intestinal obstruction - 2024-2025-2026 (12/09/2024) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). URL: http://disuria.ru/_ld/15/1527_kr24K56K45K46MZ.pdf. (Accessed May 28, 2025).

3. Vlasov A. P., Leshchankina N. Yu., Vlasova T. I., Markin O. V., Myshkina N. A. Endogenous intoxication in urgent abdominal surgery. М: «GEOTAR-Media»; 2022. doi:10.33029/9704-7018-3-EIH-2022-1-320.

4. Obuhova L. M., Vedunova M. V., Kontorshchikova K. N., Dobrotina N. A. Morphophysiological analysis of blood plasma in endogenous intoxication. *Vestnik of Lobachevsky state university of Nizhni Novgorod*. 2007;6:104-107. (In Russ.).

5. Zakharova G. P., Shabalin V. V., Donskaya O. S. The preseht-day approaches to morphologic study of biologic fluids. *Russian otorhinolaryngology*.

2017;1(86):121-134. (In Russ.). doi:10.18692/1810-4800-2017-1-121-134.

6. Obuhova L. M., Konrorschikova K. N. The blood plasma proteins structural organization in organism intoxication. *Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasus Region. Natural Science*. 2010;1:68-71. (In Russ.).

7. Krayevoy S. A., Koltovoy N. A. Diagnosis by a drop of blood. Crystallization of biofluids. Vol. 1. Open drop method (angular dehydration). Moscow; 2013. (In Russ.).

8. Sakharov V. N., Litvitskiy P. F. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46-51. (In Russ.). doi:10.15690/vramn635.

9. Buzoverya M. E., Shishpor I. V., Scherbak Y. P., Shatokhina S. N., Shabalin V. V. Morphological features of albumin films. *Medical physics*. 2015;1(65):71-78. (In Russ.).

10. Jiali Mo, Nan Zhang, Donghua Li, Liuyang Fan, Jiliang Xie. Reversible small bowel obstruction in rats. *Int J Clin Exp Med* 2020; 13(4): 2276-2285. URL: <https://ijcem.com/files/ijcem0106255.pdf>

11. Acute intestinal obstruction. *Practical medicine*. 2008;5(8):1-6. (In Russ.).

12. Tsygantsova S. Animal protection in the Council of Europe and Russia: a comparative legal analysis. Electronic supplement to the “Russian Law Journal”. 2022;6:58-70. (In Russ.). doi:10.34076/22196838_2022_6_58.

13. Hartung T. Comparative analysis of the revised directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC—a t4 report. *Altex*. 2010;27(4):285-303. doi:10.14573/altex.2010.4.285.

14. Kistovich A. V., Chashechkin Yu. D., Shabalin V. V. The edge roller formation mechanism in a biofluid drying drop. *Technical Physics* 2010;80(4):41-46. (In Russ.).

15. Pashina E. V., Zolotavina M. L. Albumin in endogenous intoxication assess. In: Proceedings of XXXIII International scientific-practical conference «Science and modernity – 2014»; November 17, 2014; Novosibirsk. 2014:23-28. (In Russ.).

16. Dederer Yu. M. Pathogenesis and treatment of intestine acute obstruction. Moscow: Medicine; 1971. (In Russ.).

ВТОРИЧНАЯ САРКОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Османов Э. А.

ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, ул. Маяковского 6, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Османов Эрнест Ахтемович, ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», e-mail: spaun55@mail.ru

For correspondence: Ernest A. Osmanov, Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, e-mail: spaun55@mail.ru

Information about author:

Osmanov E. A., <https://orcid.org/0000-0003-3022-0269>

РЕЗЮМЕ

Цель: разработка подходов к диагностике и двигательной реабилитации детей со спастической диплегией в условиях специализированного санатория со вторичной саркопенией. Материал и методы. У 45 детей с ДЦП выявлены патологические изменения, характеризующие изменения мышечной структуры в виде увеличения соединительнотканых элементов, жировой ткани. Полученные данные коррелировали с результатами ультразвукового исследования и биоимпедансометрии, ЭМГ. Пациентам, у которых выявлены явления вторичной саркопении было назначено дифференцированное лечение в условиях специализированного санатория. В ходе проведенного анализа была выделена целевая группа (ЦГ) из 13 детей, которым выполнили минимально инвазивную операцию с последующей реабилитационной программой. Сравнительная группа (ГС) включала 20 детей, в их реабилитацию входили процедуры многоканальной стимуляции мускулатуры тазовой области и нижних конечностей. Контрольная группа (КГ) состояла из 12 пациентов, прошедших курс санаторно-курортного лечения (СКУ). Результаты. В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика в ГС. У больных ДЦП с явлениями вторичной саркопении фиксируется снижение амплитудно-частотных характеристик ЭМГ при максимальном сокращении мышц из-за нарушения центрального обеспечения органического генеза. Динамика в показателях биоимпедансометрии была статистически достоверной в ГС. Включение процедур активизирующих мышечную деятельность оказывает положительное влияние на деятельность ребенка, что подтверждается данными ЭМГ-исследования. Контрольное ультразвуковое исследование скелетных мышц у всех обследованных лиц не показало существенных изменений в структуре мышечных волокон после завершения терапии ($p > 0,05$). Отсутствие прогресса или регресса в морфологической картине мышц подтверждается статистически, указывая на то, что наблюдаемые вариации находятся в пределах случайной погрешности. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния проведенного лечения на состояние мышечной ткани на момент повторного обследования. Результаты биоимпедансного исследования констатировали достоверную положительную динамику в ГС ($p < 0,05$) в показателях: фазовый угол (ФУ), скелетно-мышечная масса (СММ). Изменение данных показателей свидетельствует о нарастании мышечной массы в организме. Заключение. Вторичная саркопения у детей с ДЦП требует формирования программы реабилитации. Подходы к назначению миорелаксантов, хирургического лечения должны учитывать морфологическое обеспечение функциональной активности мышц. Физиотерапевтические процедуры должны активизировать формирование новых мышечных волокон, стимулировать гипертрофию действующих. Наиболее «быстрый» функциональный эффект дает многоканальная стимуляция, однако прологированный регенераторный эффект вызывают инвазивные физиотерапевтические методы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, многоканальная стимуляция мышц, малоинвазивная фасциомиотомия, санаторно-курортное лечение, вторичная саркопения.

SECONDARY SARCOPENIA IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND MEDICAL REHABILITATION

Osmanov E. A.

Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, Evpatoria, Russia

SUMMARY

Goal: to develop approaches to diagnostics and motor rehabilitation of children with spastic diplegia in a specialized sanatorium with secondary sarcopenia. Material and methods. Pathological changes characterizing the reorganization of the muscle structure in the form of an increase in connective tissue elements and adipose tissue were revealed in 45 children with cerebral palsy. The obtained data correlated with the results of ultrasound examination and bioimpedancemetry, EMG. Patients with secondary sarcopenia were prescribed differentiated treatment in a specialized sanatorium. The analysis identified a target group (TG) of 13 children who underwent minimally invasive surgery followed by a rehabilitation program. The comparative group (GS) included 20 children, whose rehabilitation included procedures for multi-channel stimulation of the muscles of the pelvic region and lower extremities. The control group

(CG) consisted of 12 patients who underwent a course of sanatorium-resort treatment. Results. In patients with cerebral palsy with secondary sarcopenia, a decrease in the amplitude-frequency characteristics of the EMG is recorded during maximum muscle contraction due to a violation of the central regulation of organic genesis. The dynamics in the bioimpedance measurements was statistically significant in the GS. Thus, the inclusion of procedures activating muscle activity in the treatment has a positive effect on the child's activity, which is confirmed by the EMG study data. Control ultrasound examination of skeletal muscles in all examined individuals showed no significant changes in the structure of muscle fibers after completion of therapy ($p > 0.05$). The absence of progress or regression in the morphological picture of the muscles is confirmed statistically, indicating that the observed variations are within a random margin of error. The data obtained indicate that there was no significant effect of the treatment on the condition of the muscle tissue at the time of the repeated examination. The results of the bioimpedance study stated reliable positive dynamics in the GS ($p < 0.05$) in the following indicators: phase angle (PA), skeletal muscle mass (SMM). Changes in these indicators indicate an increase in muscle mass in the body. Conclusion. Secondary sarcopenia in children with cerebral palsy requires the formation of a special rehabilitation program. Approaches to the appointment of muscle relaxants, surgical treatment should take into account the morphological support of the functional activity of the muscle. Physiotherapeutic procedures should activate the formation of new muscle fibers, stimulate hypertrophy of the existing ones. The most «fast» functional effect is provided by multichannel stimulation, however, a prolonged regenerative effect is caused by invasive physiotherapeutic methods.

Key words: cerebral palsy, multichannel muscle stimulation, minimally invasive fasciotomy, spa treatment, secondary sarcopenia.

Последние десять лет стали периодом интенсивных исследований дистрофических изменений в мышцах детей с церебральным параличом (ДЦП), вызванных внедрением новых методов двигательной реабилитации, в частности робототехнических [2; 3; 9]. Нарастающее мышечное напряжение в области туловища провоцирует развитие вторичных патологических изменений на уровне миофибрилл. В результате, мышечные волокна утрачивают свою работоспособность, подвергаются атрофии и замещаются жировой и соединительной тканью [1; 4; 7-10]. На сегодняшний день не существует комплексных методов восстановительного лечения детей с ДЦП и спастической диплегией, которые могли бы эффективно ликвидировать стойкие ограничения движений в конечностях, восстановить мышечную структуру и раскрыть весь двигательный потенциал ребенка [2; 5; 6]. В связи с этим, актуальным становится изучение влияния разных реабилитационных методик на структурно-функциональную активность мышц нижних конечностей у пациентов с ДЦП, а также на развитие двигательных способностей детей с спастической диплегией. Такое исследование позволит повысить эффективность реабилитации детей с детским церебральным параличом, страдающих выраженными двигательными нарушениями.

Цель: изучить представленность вторичной саркопении у детей с детским церебральным параличом, разработать подходы к диагностике и медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой проспективное, открытое когортное исследование с рандомизацией и контрольной группой. Прове-

дение работы осуществлялось в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации, а также действующими законодательными и этическими нормами Российской Федерации и принципах GCP. Имеется одобрение комиссии по биоэтике Научно-исследовательского института детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации (заключение № 1 от 09.02.2020). В исследовании приняли участие 45 детей (мальчики и девочки) с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия (согласно МКБ-10). Возраст пациентов варьировался от 8 до 14 лет (в среднем $11,4 \pm 1,9$ лет). В половом и возрастном аспектах исследовательские коллективы демонстрировали сходство. От всех родителей или официальных опекунов было получено заверенное документально согласие на участие в исследовании. Все принимающие участие в исследовании были разделены на три группы: основная группа (ОГ) (13 детей) – перенесли малоинвазивное хирургическое вмешательство с последующей реабилитацией; группа сравнения (ГС) (20 детей) – реабилитация включала многоканальную стимуляцию мышц таза и нижних конечностей; контрольная группа (КГ) (12 детей) – санаторно-курортное лечение. Для оценки биоэлектрической активности мышц и нервов применялась интерференционная электронейромиография (иЭНМГ) на комплексе «Нейро-МВП» («Нефрософт», Иваново). Анализировались изменения проводимости мышечных волокон нижних конечностей в симметричных областях. Данные иЭНМГ обрабатывались автоматически с использованием турн/амплитудного анализа (ТАА), определяющего соотношение числа поворотов на миограмме к их средней амплитуде (Атур), исключая повороты с амплитудой менее 100 мкВ.

Биоимпедансометрия выполнялась на аппарате ABC-01 «МЕДАСС» (ООО НТЦ Медасс) с оценкой динамики фазового угла (ФУ), скелетно-мышечной массы (СММ) и жировой массы (ЖМ) под влиянием лечения.

Для оценки состояния поперечнополосатой мышечной ткани применялись линейные ультразвуковые датчики (5-7,5 МГц). С помощью программного обеспечения УЗИ вычислялся индекс (ССХИ), отражающий степень сохранности поперечной исчерченности (в условных единицах). Индекс рассчитывался путем сравнения ультра-

сонограммы пациента с базой данных УЗИ здоровых лиц.

Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Для анализа независимых групп использовался t-тест Стьюдента. Различия между группами признавались статистически значимыми при уровне р-значения менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты начального инструментального осмотра сведены в таблице 1.

Таблица 1. Изменение функциональной активности мышц у пациентов с ДЦП до и после курса лечения, согласно данным турн-амплитудного анализа поверхностной электромиографии, (M±m).
Table 1. Changes in the functional activity of muscles in patients with cerebral palsy before and after the course of treatment, according to the turn-amplitude analysis of surface electromyography, (M±m).

ЭМГ показатели	Латеральная головка икроножной мышцы голени (ЛИМ)		
	ОГ(n=13)	ГС(n=20)	КГ (n=12)
Чтур (1/сек)	230,68±0,96 281,32±3,7 Δ	238,59±0,45 276,02±4,6 Δ *	234,04±0,52 242,38±2,80
Атур (мкВ)	285,63±3,1 297,55±5,3 Δ	277,59±4,3 301,98±5,8 Δ *	294,78±4,21 306,00±3,16
Передняя большеберцовая мышца голени (ПБМ)			
Чтур (1/сек)	186,70±0,78 199,64±4,1 Δ *	179,24±0,63 194,85±3,3 Δ *	182,44±0,87 186,36±1,09
Атур (мкВ)	282,75±4,7 310,13±5,7 Δ	296,49±5,8 314,22±7,1 Δ *	287,62±4,1 289,29±3,83

Примечание: здесь и в таблицах 2,3 в числителе первичные показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность отличий до и после проведенного лечения: Δ - $p < 0,05$; в сравнении ОГ с аналогичными показателями КГ после лечения: * - $p < 0,05$; ОГ с показателями ГС после лечения: ■ - $p < 0,05$; ГС и КГ после лечения ° - $p < 0,05$.

Все сонографические данные пациентов с детским церебральным параличом и спастической диплегией были подвергнуты анализу с исполь-

зованием специализированного программного обеспечения (таблица 2). Результаты биоимпедансометрии представлены в таблице 3.

Таблица 2. Изменения ультразвуковых показателей, наблюдаемые в различных клинических группах после завершения курса лечения (M±m).

Table 2. Changes in ultrasound parameters observed in various clinical groups after completion of the course of treatment (M±m).

Ультразвуковые индексы, ССХИ (усл. ед.)	Больные ДЦП		
	ОГ(n=13)	ГС(n=20)	КГ (n=12)
Латеральная головка икроножной мышцы голени (ЛИМ)	534,30±2,77 533,95±2,46	533,37±2,51 530,78±2,57	535,62±2,61 533,82±2,35
Длинная приводящая мышца бедра (ДПМ)	642,68±3,61 639,52±2,94	641,05±3,34 639,95±3,36	639,62±2,97 641,24±1,85

ОБСУЖДЕНИЕ

Было выявлено, что инструментальные исследования указывают на наличие вторичной

саркопии у детей с ДЦП. Преобладание соединительной ткани над мышечной может быть обусловлено как разрастанием соединительнотканых элементов, так и атрофией мышечной ткани.

Таблица 3. Динамика показателей, в разных клинических группах после проведенного лечения при проведении биоимпедансного исследования, (M±m).**Table 3. Dynamics of indicators in different clinical groups after treatment during bioimpedance research, (M±m).**

Показатель	ДЦП (n=45)		
	ОГ(n=13)	ГС(n=20)	КГ (n=12)
ЖМ	17,51±1,58	18,55±0,77	17,79±2,85
	17,51±1,58	17,51±1,58	17,51±1,58
СММ	11,87 ±0,37	12,94±0,49	12,92±0,49
	13,36 ±0,26	22,87 ±0,37 Δ*°	12,87 ±0,37
ФУ	5,72±0,05	5,31±0,12	5,67±0,11
	6,31±0,12	8,31±0,12 Δ*°	6,31±0,12

Это затрудняет формирование двигательных навыков из-за недостаточного объема мышц, обеспечивающих движения. Ограничения движений в конечностях зачастую не связаны со спастичностью, поэтому применение миорелаксантов неэффективно и может вызвать общее снижение мышечной силы. Хирургическое удлинение сухожилий, направленное на устранение контрактур, приводит к увеличению длины мышцы и еще большему снижению ее силы и динамической функции.

Предложенные методы лечения, такие как закрытая селективная фасциомиотомия, стимулируют миосателлиты и рост новых миофибрилл. Многоканальная стимуляция способствует физиологической гипертрофии существующих волокон. Предполагается, что достигнутые результаты обусловлены восстановлением правильных анатомо-функциональных взаимосвязей в периартикулярных тканях за счет применения электростимуляции в сочетании с лечебной физкультурой, что способствует улучшению взаимодействия мышц-антагонистов. Это связано с нормализацией мышечного тонуса и уменьшением пареза мышц-антагонистов благодаря созданию правильных анатомо-функциональных взаимоотношений периартикулярных тканей на фоне электростимуляции и лечебной гимнастики. Контрольное ЭМГ исследование в контрольной группе не показало значимой положительной динамики, что может быть связано с кратковременностью пребывания в санатории и одновременным воздействием климато-бальнеологических процедур и искусственных факторов, приводящим к декомпенсации регуляторных механизмов и обострению сопутствующей патологии.

УЗИ мышечной ткани не выявило изменений в морфологии мышечного волокна после лечения. Однако биоимпедансный анализ показал положительную динамику в главной группе по фазовому углу и скелетно-мышечной массе, что свидетель-

ствует о росте мышечной массы. Отсутствие положительной динамики в других группах связано с отсутствием целенаправленной стимуляции гипертрофической регенерации. Закрытая селективная фасциомиотомия стимулирует образование новых мышечных волокон, но клинические и инструментальные результаты могут проявиться позже. Для системного воздействия необходимо сочетание физиотерапевтических процедур, активизирующих формирование новых и гипертрофию существующих волокон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичная саркопения у детей с ДЦП требует разработки специализированной программы реабилитации. Подходы к миорелаксантам и хирургическому лечению должны учитывать морфологическое состояние мышц. Физиотерапевтические процедуры должны стимулировать формирование новых и гипертрофию существующих мышечных волокон. Многоканальная стимуляция дает наиболее быстрый функциональный эффект, а инвазивные методы обеспечивают пролонгированный регенераторный эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В. Л., Новикова В. П. Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом (обзор и систематический анализ публикаций). Медицина: теория и практика. 2023;8(3):72-81. doi:10.56871/МТР.2023.68.48.007
2. Физическая и реабилитационная медицина при церебральном параличе у детей. Национальное руководство. Часть II. (под ред. Т. Т. Батышевой). М; 2021.
3. Гузева В. И. Гузева О. В. и др. Детский церебральный паралич. В книге: Руководство по педиатрии. Санкт-Петербург: 2021:14-20.

4. Завьялова А. Н., Новикова В. П., Яковлева М. Н. Саркопения у детей: лекция. Медицинский совет. 2024;18(1);8-16. doi:10.21518/ms2023-470.

5. Клочкова О. А., Куренков А. Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(2);107-115. doi:10.15690/vsp.v19i2.2103.

6. Титова О. Н., Таран Н. Н., Матинян И. А., Келейникова А. В., Павловская Е. В., Строкова Т. В. Показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом в IV-V классах моторной активности GMFCS. Детская и подростковая реабилитация. 2021;44(1);30-39.

7. Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):105-116. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.

8. Handsfield, G. G., Williams, S., Khuu, S. et al. Muscle architecture, growth, and biological Remodelling in cerebral palsy: a narrative review. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Mar 10;23(1):233. doi:10.1186/s12891-022-05110-5.

9. Li C.W., Yu K., Shyh-Chang N. et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):781-794. doi:10.1002/jcsm.12901.

10. Jeon I, Bang M. S., Lim J. Y., et al. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea PM R. 2019;11(12):1296-1301. doi:10.1002/pmrj.12134.

REFERENCES

1. Gricinskaya V. L., Novikova V. P. Nutritional status of patients with cerebral palsy (review and systematic analysis of publications). Medicine:

Theory and Practice. 2023;8(3):72-81. doi:10.56871/MTP.2023.68.48.007.

2. Physical and rehabilitation medicine for cerebral palsy in children. National guidelines. Part II. (eds. T. T. Batysheva). M; 2021.

3. Guzeva V. I. Guzeva O. V., et al. Cerebral palsy. In the book: Handbook of pediatrics. St. Petersburg: 2021:14-20.

4. Zavyalova A. N., Novikova V. P., Yakovleva M. N. Sarcopenia in children: lecture. Medical Council. 2024;18(1);8-16. doi:10.21518/ms2023-470.

5. Klochkova O. A., Kurenkov A. L. Muscle weakness and loss of motor skills in patients with cerebral palsy. Issues of modern pediatrics. 2020;19(2);107-115. doi:10.15690/vsp.v19i2.2103.

6. Titova O. N., Taran N. N., Matinyan I. A., Keleynikova A. V., Pavlovskaya E. V., Strokovaya T. V. Nutritional status indicators in children with cerebral palsy in GMFCS motor activity classes IV-V. Child and adolescent rehabilitation. 2021;44(1);30-39.

7. Grigorieva I. I., Raskina T. A., Letaeva M. V., et al. Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnostics. Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(4):105-116. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.

8. Handsfield, G. G., Williams, S., Khuu, S. et al. Muscle architecture, growth, and biological Remodelling in cerebral palsy: a narrative review. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Mar 10;23(1):233. doi:10.1186/s12891-022-05110-5.

9. Li C.W., Yu K., Shyh-Chang N. et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):781-794. doi:10.1002/jcsm.12901.

10. Jeon I, Bang M. S., Lim J. Y., et al. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea PM R. 2019;11(12):1296-1301. doi:10.1002/pmrj.12134.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНЫХ КОЖНЫХ РАН НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО И РАЗДЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОПНЫХ БИОСТИМУЛЯТОРОВ

Пархоменко Н. В., Воронцова З. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко), 394036, улица Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия

Для корреспонденции: Воронцова Зоя Афанасьевна, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

For correspondence: Zoya A. Vorontsova, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Histology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Information about authors:

Parkhomenko N. V., <https://orcid.org/0000-0002-9687-9202>

Vorontsova Z. A., <https://orcid.org/0000-0002-3610-2549>

РЕЗЮМЕ

Проблема заживления кожных ран является одной из наиболее актуальных в клеточной биологии и клинической медицине. Эффективность репаративной регенерации требует разработки новых подходов, способных ускорить процессы заживления и определить успешность ремоделирования полноценного регенерата со всеми производными, что определяет перспективность дальнейших поисков. Репаративная регенерация кожи включает фазовую активацию тучных клеток, играющих ключевую роль в регуляции местного гомеостаза. Цель: провести морфометрический анализ площадей кожных ран в хронодинамике эксперимента с оценкой численности тучноклеточной популяции и соотношения их морфофункциональных типов, эквивалентно фазной характеристике репаративного процесса. Материал и методы. Эксперимент проведен на 135 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которые были разделены на пять групп: одна контрольная и четыре экспериментальные. После формирования ран площадью 0,79 мм² способом панч-биопсии, крысы испытывали ежедневное воздействие биостимуляторов ранозаживления в комбинации и отдельно: рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, клобетазола пропионат, коллагеновый гель и их комбинация. Затем в хронодинамике эксперимента соответственно срокам перед взятием гистологического материала проводили планиметрический анализ площади ран. Тучные клетки выявляли иммуногистохимически на триптазу с последующим подсчетом их общего числа и индекса дегрануляции. Результаты. Эффект воздействия комбинированного применения биотропных препаратов показал полную эпителизацию ран на 15 сутки, а при раздельном применении и в контроле – на 20-е сутки с проявлением избирательной фазовой активности тучных клеток. Полученные данные подтвердили фазозависимую динамичность тучных клеток в процессе регенерации, предопределяя и смещая фазность процессов на фоне контрольных показателей. Заключение. Комбинированное применение биотропных препаратов определило ранний процесс репарации с полной эпителизацией, констатируя эффект синергизма.

Ключевые слова: репаративная регенерация кожи; тучные клетки; триптаза; индекс дегрануляции; биостимуляторы.

EVALUATION OF THE HEALING DYNAMICS OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS UNDER COMBINED AND INDIVIDUAL APPLICATION OF TROPIC BIOSTIMULATORS

Parkhomenko N. V., Vorontsova Z. A.

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

SUMMARY

The problem of skin wound healing remains one of the most pressing issues in cellular biology and clinical medicine. The effectiveness of reparative regeneration requires the development of new approaches that can accelerate the healing process and ensure the successful remodeling of a fully functional regenerate with all its derivatives, which highlights the relevance of further research in this area. Reparative skin regeneration involves phase-specific activation of mast cells, which play a key role in regulating local homeostasis. Objective. To perform a morphometric analysis of wound surface areas over the chronodynamics of the experiment, with an assessment of the total number of mast cells and the ratio of their morphofunctional types, corresponding to the phase characteristics of the reparative process. Material and methods. The experiment was conducted on 135 male Wistar rats weighing 180–200 g, divided into five groups: one control and four experimental. After creating full-thickness wounds of 0.79 mm² using punch biopsy, the rats received daily applications of wound healing biostimulants—both in combination and separately: re-combinant human epidermal growth factor, clobetasol propionate, collagen gel, and their combinations. In accordance with the time points of the experiment, planimetric analysis of wound areas was performed. Mast cells were identified by immunohistochemical staining for tryptase, followed by quantification and calculation of the degranulation index.

Results. The combined application of biotrophic agents resulted in complete wound epithelialization by day 15. In contrast, separate applications and the control group showed complete healing only by day 20, accompanied by selective phase-specific mast cell activity. The data confirmed the phase-dependent dynamics of mast cells during regeneration, indicating a shift in the reparative phases compared to controls. Conclusion. The combined use of biotrophic agents led to early reparative processes with full epithelialization, demonstrating a synergistic effect.

Key words: reparative skin regeneration; mast cells; tryptase; degranulation index; biostimulants.

Современные условия, с учетом военных конфликтных ситуаций, бытового травматизма, распространённостью хирургических и косметологических вмешательств делают проблему заживления кожных ран одной из наиболее актуальных в клеточной биологии и клинической медицине [1-3]. Эффективность подходов, определяющих восстановительные процессы при репаративной регенерации, заслуживает особого внимания и на современном уровне заключается не только в разработке механизмов, ускоряющих эпителизацию [4], но и в характере ремоделирования дермального матрикса с отсутствием гипертрофического рубцевания и воспалительных осложнений [5; 6]. Регламентированный и фазный репаративный процесс требует тонкого подхода в развитии перспектив для дальнейших исследований в поиске универсальных разработок [7]. Ключевая роль, определяющая местные регуляторные процессы, принадлежит тучным клеткам, способным транспортироваться и функционально реагировать в ответ на возникшие тканевые поражения, как маркеры, решая судьбу гомеостаза опосредованно через дегрануляцию [8]. Их участие охватывает все фазы репарации, начиная с инициации воспалительной реакции, модуляции ангиогенеза и заканчивая ремоделированием внеклеточного матрикса [9]. Исследования указывают, что факторы роста, препараты группы глюкокортикоидов

и коллагенсодержащих средств, обладают потенциалом к взаимодополняющему действию, охватывающему как воспалительную, так и пролиферативную фазы заживления кожных ран [10]. Целью исследования является установление взаимосвязи между динамикой изменения площади асептических полнослойных кожных ран при их заживлении и морфофункциональной активностью тучных клеток в условиях раздельного и комбинированного воздействия тропных препаратов в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 135-ти половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар в возрасте четырех месяцев и массой 180-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. На выбритой коже в области холки формировали округлые полнослойные кожные раны площадью 0,79 мм² методом панч-биопсии под хлоралгидратной анестезией в асептических условиях. Крысы были рандомизированы на 5 групп: контрольную (n=15, по 3 в каждой) и четыре экспериментальные (n=30, по 6 в каждой), испытывавших раздельное и комбинированное воздействие тропных препаратов: рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста, клобетазола пропионата и коллагенового геля (Таблица 1). Аппликацию препаратов проводили ежедневно.

Таблица 1. Модель распределения крыс по группам в условиях эксперимента.
Table.1. Model of rat distribution by groups under experimental conditions.

Группы Сроки	Контроль	Эксперимент			
	К	РЧЭФР	КП	КГ	РЧЭФР+КП+КГ
3 сут	3	6	6	6	6
7 сут	3	6	6	6	6
10 сут	3	6	6	6	6
15 сут	3	6	6	6	6
20 сут	3	6	6	6	6
Всего по группам	15	30	30	30	30
Всего	135				

Примечание. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Note. Legend: C – Control, rhEGF – Recombinant human epidermal growth factor, CP – Clobetasol propionate, CG – Collagen gel.

Экспериментальный протокол по выбору, содержанию и выведению животных из опыта способом декапитации под наркозом был проведен, соответственно принципам биоэтики и правилам лабораторной практики, представленных в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (1996) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г «Об утверждении правил лабораторной практики», а также с соблюдением гуманных правил Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001 и одобрен этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (заявка от 10.01.2022).

Выведение крыс из эксперимента осуществляли передозировкой ингаляционного анестетика в хронодинамике эксперимента. Динамику заживления оценивали по изменению площади раны, которую ежедневно фиксировали с использованием цифровой макросъемки и программе ImitoMeasure (Imito AG, Швейцария), рассчитывая в абсолютных (мм²) и относительных значениях (%).

Измерения ран производили в дни выведения крыс из эксперимента перед взятием материала. После извлечения кожных фрагментов проводили фиксацию в 10% нейтральном формалине, стандартную проводку и заливку в парафин для изготовления срезов толщиной 5 мкм на микротоме Rotary HM325. Тучные клетки классифицировали на недегранулированные – в состоянии покоя с плотно упакованными гранулами в цитоплазме, и дегранулированные – функционально активные, с рыхло расположенными гранулами, констатирующие высвобождение биологически активных веществ, определяющих местные регуляторные процессы. Индекс дегрануляции был вычислен в процентном соотношении по формуле: $\text{ДГТК} / \text{ОЧТК} \times 100\%$, где ДГТК – дегранулированные тучные клетки, ОЧТК – общее число тучных клеток [11]. Количественный анализ морфофункциональных типов тучных клеток из расчета на 10 полей зрения (рис. 1) был проведен с использованием бинокулярного микроскопа ОПТИКА Serie DM-15/20.

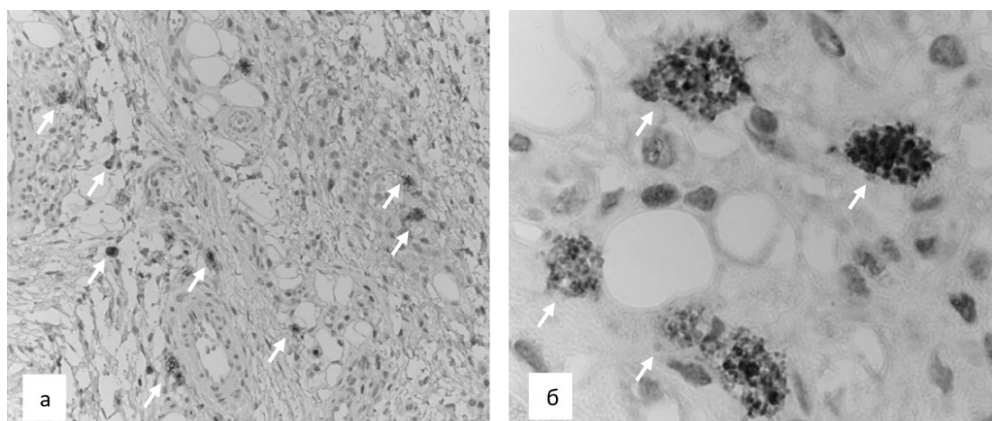


Рис. 1. а. Микропрепарат кожного регенерата крысы. Окраска – иммуногистохимия с детекцией на триптазу. Стрелкой обозначены тучные клетки. Увеличение $\times 100$. **б.** Распределение тучных клеток на одно поле зрения. Стрелкой обозначены тучные клетки. Увеличение $\times 400$.

Fig.1. a. Histological section of rat skin regenerating tissue. Staining – immunohistochemistry with tryptase detection. Arrows indicate mast cells. Magnification $\times 100$. **b.** Distribution of mast cells within a single field of view. Arrows indicate mast cells. Magnification $\times 400$.

Методологически работа представляет собой проспективное контролируемое экспериментальное исследование на животных. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Расчёт средних значений, стандартных отклонений и статистическая значимость различий между группами проведена с применением t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$. Корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона был проведен между исследуемыми параметрами: площадью ран, общим числом тучных клеток и индексом дегрануляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования были проанализированы морфологические критерии, определяющие репаративные процессы при заживлении кожных ран у лабораторных крыс на фоне раздельного и комбинированного применения тропных препаратов, с акцентом на участие тучных клеток. Полученные результаты констатировали изменение площадей раневой поверхности в хронодинамике эксперимента.

В ходе эксперимента в контрольной группе (К) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,76 мм²; 0,65 мм²; 0,31 мм² и 0,20 мм², со-

ответственно. В хромодинاميке эксперимента в группе РЧЭФР с использованием рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста (РЧЭФР) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,76 мм²; 0,55 мм²; 0,23 мм² и 0,15 мм², соответственно. В группе КП с применение клобетазола пропионата (КП) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,75 мм²; 0,60 мм²; 0,25 мм² и 0,17 мм², соответственно. В груп-

пе КГ с применение коллагенового геля (КГ) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,78 мм²; 0,67 мм²; 0,30 мм² и 0,19 мм², соответственно. При комбинированном воздействии в группе РЧЭФР+КП+КГ на 3; 7; 10 сутки размеры раны составили 0,75 мм²; 0,49 мм²; 0,23 мм², соответственно. На 15 сутки было отмечено полное заживление раневой поверхности ($p < 0,05$), а при раздельном – на 20 сутки (рис. 2, 3).

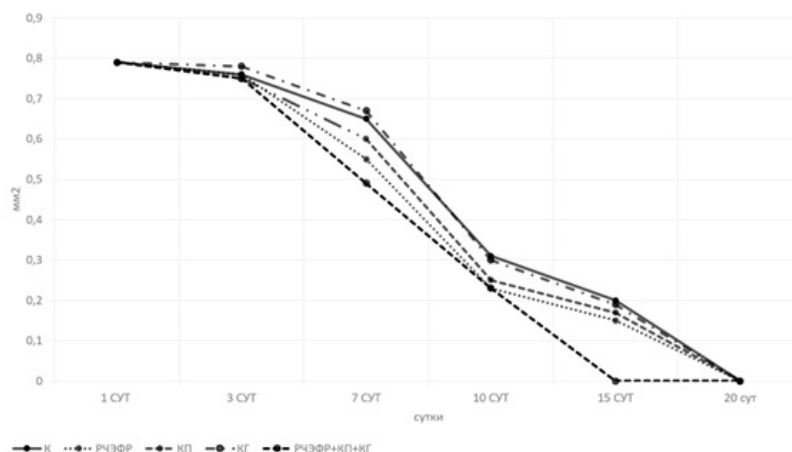


Рис. 2. Хронодинамика изменения площади ран в условиях эксперимента. Ось ординат – диаметр ран (мм²). Ось абсцисс – сроки наблюдения. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Fig. 2. Chronodynamic changes in wound area under experimental conditions. Y-axis – wound area (mm²). X-axis – observation time points. Legend: C – control, rhEGF – recombinant human epidermal growth factor, CP – clobetasol propionate, CG – collagen gel.

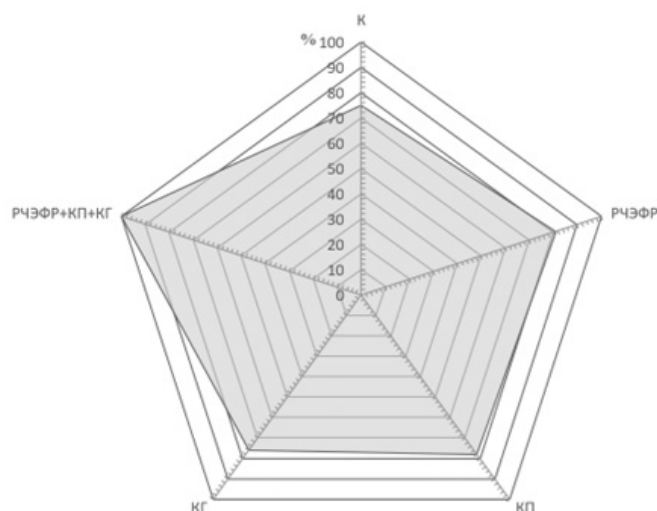


Рис. 3. Процент ранозаживления на 15 сутки на фоне применения биостимуляторов. Ось ординат – процент (%) заживления раны в группах. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Fig. 3. Wound healing percentage on day 15 under the influence of biostimulators. Axis – percentage (%) of wound closure in each group. Legend: C – control, rhEGF – recombinant human epidermal growth factor, CP – clobetasol propionate, CG – collagen gel.

Учитывая фазность процессов регенерации, были рассмотрены тучные клетки (ТК) относительно контрольных показателей и их динамики на фоне воздействия биостимуляторов репарации.

В контрольной группе крыс в условиях репаративной регенерации на третьи сутки общее число тучных клеток (ОЧТК) и их морфофункциональные типы в дерме кожи отразили фазовую динамику заживления ран в норме. Показатели ОЧТК составили $3,8 \pm 0,4$, при индексе дегрануляции (ИД) 68,4% и топографическим преимуществом их распределения в паравазальной зоне ближе к границе раны с преобладанием дегранулированных тучных клеток (ДГТК) на фоне недегранулированных тучных клеток (НДГТК), что являлось диагностическим критерием для фазы воспаления. В эксперименте при аппликационном применении на раны РЧЭФР отмечены признаки активизации регенеративного процесса при неизменной площади ран на третьи сутки с возрастанием ОЧТК – $4,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), ИД – 72,5% относительно контроля, особенно в области краёв ран и периваскулярной зоны. Преобладание ДГТК констатировало интенсификацию фазы воспаления на фоне модулирующего действия РЧЭФР. В экспериментальной группе с применением КП, выявлена закономерная иммуносупрессия воспалительного ответа на третьи сутки (ОЧТК – $2,7 \pm 0,3$; ИД – 49,2%). Было отмечено снижение ДГТК ($p < 0,05$) относительно контроля при возрастании числа НДГТК, локализовавшихся преимущественно в глубоких слоях дермы. Такая реакция свидетельствовала о характерном воздействии применяемого глюкокортикоидного препарата (КП), локально подавляющего воспаление. При раздельном использовании КГ не обнаружено статистически значимых изменений в динамике ОЧТК, их морфофункциональных типов и топографической позиции на третьи сутки (ОЧТК – $3,9 \pm 0,4$; ИД – 66,7%). В группе с применением РЧЭФР + КП + КГ на третьи сутки показатели ОЧТК были самыми высокими по отношению к контролю и относительно факторов, применяемых раздельных, составили $4,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); ИД – 78,6%. Отмечены гипертрофированные ТК вблизи краев раны в области лимфоидной инфильтрации.

На седьмые сутки репаративного процесса у контрольных крыс в дерме кожи были отмечены пиковые значения ОЧТК – $5,2 \pm 0,6$; ИД – 54,1%. Часть ТК сохранила дегрануляцию с преобладанием НДГТК. Была отмечена миграция ТК в зону развивающейся грануляционной ткани на фоне активизации ангиогенеза. В хронодинамике эксперимента на седьмые сутки при аппликационном применении на раны ЧРЭФР показатели

ОЧТК составили $5,0 \pm 0,6$; ИД – 60,2%. Топографически ТК визуализировались в области ангиогенеза и активного клеточного пролиферата фибробластического ряда клеток с преобладанием ДГТК. Применение КП на седьмые сутки констатировало изменение динамики снижением показателей ОЧТК до $3,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и ИД до 44,6% относительно контроля. ТК сохраняли топографическую позицию и единично были обнаружены в зоне грануляционного матрикса. На седьмые сутки после применения КГ исследуемые показатели были на уровне контроля: ОЧТК – $5,1 \pm 0,6$ при ИД – 53,4%. ТК группировались вблизи новообразованных сосудов и в субэпителиальной зоне, не отражая количественного дисбаланса между соотношением ДГТК и НДГТК. Был отмечен матрикс-модулирующий эффект КГ, благоприятствующий клеточной миграции, предполагая индуцированный воспалительный ответ. Комбинированный трехкомпонентный эффект применения РЧЭФР + КП + КГ на седьмые сутки констатировал максимальные показатели ОЧТК – $6,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$); ИД – 64,2% относительно контроля. Топографически ТК формировали скопления в зонах интенсивного ангиогенеза, обеспечивая равномерное заполнение дефекта грануляционной тканью на фоне преобладания ДГТК ($p < 0,05$).

В контрольной группе крыс на десятые сутки исследования показатели ОЧТК составили $4,3 \pm 0,4$; ИД – 39,5%. Топография ТК характеризовалась субэпителиальным распределением вдоль новообразованных сосудов на фоне снижения ДГТК, отражая процесс эпителизации и созревания грануляционной ткани. Воздействие РЧЭФР на десятые сутки определило снижение ОЧТК до $4,0 \pm 0,4$ и ИД до 37,8%. ТК располагались в зонах ремоделирующегося матрикса и под формирующимся эпителием на фоне снижения ДГТК. Топографическая плотность их распределения предполагала снижение активности процессов пролиферации. На десятые сутки после воздействия КП было отмечено снижение ОЧТК до $3,0 \pm 0,3$ и ИД до 31,8% относительно контроля с преобладанием НДГТК ($p < 0,05$), тормозящих стимуляцию восстановительных процессов на данном этапе. При воздействии КГ на десятые сутки показатели ОЧТК составили $4,2 \pm 0,4$, что соответствовало уровню контроля, однако ИД был снижен до 36,2%. ТК сохранялись в зоне ремоделирования матрикса, ближе к сосудистой сети. Роль ДГТК в этот период воспринималась как стабилизирующая, определяя условия для завершения фазового перехода от воспаления к созреванию образующихся тканей. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на десятые сутки привел к повышению ОЧТК до $5,2 \pm 0,5$; ИД – 42,9%.

ТК концентрировались под восстанавливающимся эпителием и между сосудистыми петлями с преобладанием ДГТК ($p < 0,05$) и сохранением активности при снижении уровня острого воспаления.

На 15 сутки показатели ОЧТК контрольных крыс составили $3,0 \pm 0,4$; ИД – 21,4% с преобладанием диффузно расположенных НДГТК в области соединительнотканной основы, что констатировало переход к формированию зрелой рубцовой ткани. После воздействия РЧЭФР на 15 сутки показатели ОЧТК составили $2,8 \pm 0,3$; ИД – 20,7% с топографией в глубокой дерме, определяющее стабилизацию сосудистой сети и грануляционной ткани. На 15 сутки после воздействия КП показатели ОЧТК были снижены до $2,1 \pm 0,3$; ИД до 16,4% относительно контроля. Концентрация ТК в регенерате была минимальна. После применения КГ на 15 сутки ОЧТК составило $2,9 \pm 0,3$; ИД – 20,4%. Наблюдалась топографическая разрозненность ТК с преобладанием мелких НДГТК ($p < 0,05$) в средних и глубоких участках дермы с разной степени зрелости без признаков скопления. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на 15 сутки определил: ОЧТК – $3,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); ИД – 26,8%, что отразило переход к фазе тканевой организации.

В контрольной группе крыс на 20 сутки показатели ОЧТК составили $1,8 \pm 0,3$; ИД – 12,1%. Единичные клетки сохранялись в составе зрелой, плотно-неоформленной соединительной ткани дермы. После воздействия РЧЭФР показатели ОЧТК на 20 сутки были $1,7 \pm 0,2$; ИД – 10,4%. ДГТК были единичны на фоне незначительного числа уплощенных ТК с плотной цитоплазмой. Эффект КП на 20 сутки определил показатель ОЧТК и составил $1,2 \pm 0$; ИД – 9,1%. Отмечены единичные ТК без признаков дегрануляции ($p < 0,05$) по отношению к контролю. При воздействии КГ показатели ОЧТК на 20 сутки составили $1,6 \pm 0,3$; ИД – 10,7%, что соответствовало завершению их активного участия в процессе заживления. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на 20 сутки определил показатели ОЧТК, составившие $2,1 \pm 0,3$; ИД – 13,7%, и констатировал незначительное количество НДГТК ($p < 0,05$), распределенных вдоль зрелых сосудов и пучков коллагеновых волокон.

Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимые связи между ИД и ОЧТК в контроле ($r = 0,77$), что подчёркивает их функциональную сопряжённость при естественном заживлении. Группа с применением КП, несмотря на иммуносупрессивный эффект препарата, продемонстрировала статистически значимую корреляцию между ОЧТК и ИД ($r = 0,99$), что определило прямую зависимость

ИД от ОЧТК. Сильная корреляция возникала между ОЧТК и ИД ($r = 0,89$ и $0,92$ соответственно), констатируя регулируемую роль КП фазы воспаления. Применение КГ констатировало статистически значимую корреляцию между ОЧТК и площадью ран ($r = 0,98$), а также с ИД ($r = 0,97$). Это свидетельствует об участии коллагена в ремоделировании внеклеточного матрикса. При использовании РЧЭФР выявлена статистически значимая корреляция между ИД и площадью ран ($r = 0,98$), свидетельствующей об интенсивной дегрануляции ТК; между площадью ран и ОЧТК ($r = 0,94$); между ОЧТК и ИД ($r = 0,89$), определяя комплексный ответ. Применение комбинации РЧЭФР+КП+КГ показало статистически значимое взаимодействие между площадью ран и ИД ($r = 0,98$), подчеркивая прогностическую значимость эффекта дегрануляции ТК. Корреляционная связь между ОЧТК и ИД была умеренной ($r = 0,78$), демонстрируя более сложный, фазозависимый механизм участия ТК. В целом, учитывая показатели коэффициента корреляции, можно отметить прогностическую значимость в оценки эффективности процесса репаративной регенерации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили фазозависимую активность ТК в репарации асептических полнослойных кожных ран [2; 3]. Выявлены сильные корреляции между динамикой площади ран, ОЧТК и ИД, отражающие сопряжённость клеточной активности с фазами воспаления, пролиферации и ремоделирования. В контрольной группе заживление происходило на фоне постепенного снижения ИД и ОЧТК. Аппликационный эффект РЧЭФР способствовало ускоренному заживлению с возрастанием ИД и ДГТК, особенно в ранние сроки, что подтверждает данные о митогенном эффекте факторов роста на компоненты кожи [10]. Применение КП как глюкокортикостероида, уменьшало воспалительную реакцию на фоне снижения числа ДГТК, однако эпителизация по срокам оставалась на уровне контроля. При использовании коллагена не наблюдалось изменений в динамике ранозаживления, показатели соответствовали уровню контроля. Комбинированный эффект вызвал полную эпителизацию на 15 сутки при максимальных значениях показателей ОЧТК и ИД, как эффект синергизма, определяющий тропную избирательность для каждого, ремоделируя матрикс и предопределяя смещение фаз [10]. Статистически значимая корреляция между площадью ран и показателями ТК подчёркивает возможность использования ИД и ОЧТК как прогностических маркеров эффективности репарации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое экспериментальное исследование продемонстрировало динамичность заживления асептических кожных ран с обоснованием морфологических эквивалентов функциональности, определивших перспективность комбинированного применения биостимуляторов, проявивших эффект синергизма с избирательным характером мишени на фоне смещения фазных процессов, ускоряющих репаративный гистогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Налогова И. В., Ляхова Н. П. Регенеративная активность кожного покрова и заживление ожоговой раны у взрослых и детей при ожогах второй степени. Реабилитационная и косметическая медицина. 2022. doi:10.33619/2414-2948/99/27.
2. Rabenhorst A., Oliveira-Neto P., et al. Mast cells in wound healing and tissue remodeling. *Front Immunol.* 2019;10:1277. doi:10.3389/fimmu.2019.01277.
3. Oliveira-Neto P., Almeida-Lopes L. Mast cell function in skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2021;29(3):439-448. doi: 10.1111/wrr.12879.
4. Никогосян В. В., Горбулич А. В. Клеточно-дифференциальный состав грануляционной ткани в репаративном гистогенезе. Регенеративная Медицина. 2020;39(1):118-120. doi:10.17816/rmmar43387.
5. Park H. Y., et al. Effect of Epidermal Growth Factor on Wound Healing in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10565. doi:10.3390/ijms221910565.
6. Andrade P., Ferreira J. A. Advances in topical delivery for skin wound healing. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3689-3702. doi:10.2174/1381612825666191028123851.
7. Zhang Y., Yu T., et al. Collagen-based biomaterials for tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2021;9(28):6326-6346. doi:10.1039/D1TB00645F.
8. Chodankar R., Rani A., et al. The immunological role of mast cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol.* 2022;31(5):711-725. doi:10.1111/exd.14560.
9. Носенко М. А., Амбарян С. Г., Друцкая М. С. Провоспалительные цитокины и заживление кожных ран у мышей. Молекулярная биология. 2019;53(5):741-754. doi:10.1134/S0026898419050136.
10. Rousselle P., Braye F., Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced*

Drug Delivery Reviews. 2019; 146:344-365. doi:10.1016/j.addr.2018.06.019.

11. Be S.-J., Ji J.-Y., Oh D.-Y., Won J., Ryu Y.-H., Lee H., Jhun H.-S., Park H.-J. The Role of Skin Mast Cells in Acupuncture Induced Analgesia in Animals: A Preclinical Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Pain.* 2021;22(12):1560-1577. doi:10.1016/j.jpain.2021.06.006.

REFERENCES

1. Nalogova I. V., Lyakhova N. P. Regenerative activity of the skin and healing of second-degree burns in adults and children. *Rehabilitational and Cosmetic Medicine.* 2022. doi:10.33619/2414-2948/99/27.
2. Rabenhorst A., Oliveira-Neto P., et al. Mast cells in wound healing and tissue remodeling. *Front Immunol.* 2019;10:1277. doi: 10.3389/fimmu.2019.01277.
3. Oliveira-Neto P., Almeida-Lopes L. Mast cell function in skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2021;29(3):439-448. doi:10.1111/wrr.12879.
4. Nikogosyan V. V., Gorbulich A. V. Regenerative histion of granulation tissue. *Regenerative Medicine.* 2020;39(1):118-120. doi: 10.17816/rmmar43387.
5. Park H. Y., et al. Effect of Epidermal Growth Factor on Wound Healing in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19):10565. doi:10.3390/ijms221910565.
6. Andrade P., Ferreira J. A. Advances in topical delivery for skin wound healing. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3689-3702. doi:10.2174/1381612825666191028123851.
7. Zhang Y., Yu T., et al. Collagen-based biomaterials for tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2021;9(28):6326-6346. doi:10.1039/D1TB00645F.
8. Chodankar R., Rani A., et al. The immunological role of mast cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol.* 2022;31(5):711-725. doi:10.1111/exd.14560.
9. Nosenko M. A., Ambaryan S. G., Drutskaya M. S. Pro-inflammatory cytokines and skin wound healing in mice. *Molecular Biology.* 2019;53(5):741-754. doi: 10.1134/S0026898419050136.
10. Rousselle P., Braye F., Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2019;146:344-365. doi:10.1016/j.addr.2018.06.019.
11. Be S.-J., Ji J.-Y., Oh D.-Y., Won J., Ryu Y.-H., Lee H., Jhun H.-S., Park H.-J. The Role of Skin Mast Cells in Acupuncture Induced Analgesia in Animals: A Preclinical Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Pain.* 2021; 22(12):1560-1577. doi:10.1016/j.jpain.2021.06.006.

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

Чеботарева Ю. Ю., Арндт И. Г., Котиева И. М., Петров Ю. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Чеботарева Ю. Ю., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

For correspondence: Yulia Yu. Chebotareva, MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Information about authors:

Chebotareva Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Arndt I. G., <https://orcid.org/0000-0001-8100-6241>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0001-7657-4762>

Petrov Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

РЕЗЮМЕ

Беременность связана с тревогой, что приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. Роль психоэмоционального стресса в генезе акушерских осложнений неоднозначна. Цель: изучить особенности нейрогормонального статуса, маточно-плацентарного кровотока у первобеременных женщин с повышенными уровнями тревожности. Материал и методы. 131 первобеременную стратифицировали на группы: 1 группа (n=68) – повышенный уровень тревожности с осложненным течением беременности; 2 группа (n=32) – повышенный уровень тревожности с физиологическим течением беременности; 3 группа (n=31) – низкий уровень тревожности с физиологическим течением беременности (контроль). Определяли уровни ситуативной и личностной тревожностей по Спилбергеру - Ханину; концентрации прогестерона, общего кортизола, адреналина, норадреналина, вазоинтестинального пептида, плацентарного лактогена, свободного кортизола; пульсационный индекс. Статистическая обработка проведена с использованием программ Statistica 10,0 и Excel. Результаты. У первобеременных женщин с повышенным уровнем тревожности и осложненным течением беременности в динамике гестации отмечалось повышение уровней прогестерона, свободного кортизола и адреналина, а в 31-32 недели беременности - снижение концентрации плацентарного лактогена ($p<0,05$). В 19-20 недель и 31-32 недели гестации отмечалось повышение PI маточных артерий, артерии пуповины, аорты плода и среднемозговой артерии. Обсуждение. Хронический психологический стресс может вызвать травму маточно-плацентарного комплекса. Поражение последнего происходит вследствие соматизации стресса, срыва адаптационных механизмов и развития плацентарной недостаточности. Заключение. У первобеременных с повышенным уровнем тревожности и осложненным течением гестации имеются неблагоприятные динамические колебания показателей нейрогормонального профиля и нарушение маточной перфузии, что может являться одним из ключевых факторов неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: психогенный стресс, тревожность, первобеременные

STRESS-INDUCED FEATURES OF THE FUNCTIONING OF THE UTERO-PLACENTAL COMPLEX IN FIRST-TIMING PREGNANT WOMEN WITH HIGH LEVELS OF ANXIETY

Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A.

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

SUMMARY

Pregnancy is associated with anxiety, which leads to unfavorable perinatal outcomes. The role of psychoemotional stress in the genesis of obstetric complications is ambiguous. Objective: to study the features of neurohormonal status, uteroplacental blood flow in pre-pregnant women with increased levels of anxiety. Material and methods. 31 pregnant women were stratified into groups: group 1 (n=68) – increased anxiety with complicated pregnancy; group 2 (n=32) – increased anxiety with the physiological course of pregnancy; group 3 (n=31) – low anxiety with the physiological course of pregnancy (control). The levels of situational and personal anxiety according to Spielberger-Khanin were determined; concentrations of progesterone, total cortisol, adrenaline, norepinephrine, vasointestinal peptide, placental lactogen, free cortisol; pulsation index. Statistical processing was performed using Statistica 10.0 and Excel programs. Results. In pre-pregnant women with increased anxiety and complicated pregnancy, increased levels of progesterone, free cortisol, and adrenaline were noted during gestation, and at 31-32 weeks of pregnancy, a decrease in placental lactogen concentration ($p<0.05$). At 19-20 weeks and 31-32 weeks of gestation, an increase in the RI of the uterine arteries, umbilical cord artery, fetal aorta, and medullary the arteries. Discussion. Chronic psychological stress can cause

injury to the uteroplacental complex. The latter is caused by the somatization of stress, the disruption of adaptation mechanisms, and the development of placental insufficiency. Conclusion. First-time pregnant women with increased anxiety and complicated gestation have unfavorable dynamic fluctuations in neurohormonal profile parameters and impaired uterine perfusion, which may be a key factor in adverse perinatal outcomes.

Key words: psychogenic stress, anxiety, pre-pregnancy

Беременность часто протекает на фоне тревоги и стресса. Фактором риска является отсутствие эмоциональной адаптации. Тревога – психофизиологическое сопровождение эмоций, негативно влияет на рост и развитие плода, повышая неблагоприятные перинатальные исходы [1-3]. Роль психоэмоционального (син. психогенного) стресса в генезе больших акушерских синдромов и неблагоприятных перинатальных исходов неоднозначна [4].

Во время гестации, родов, пуэрперии происходит последовательная смена механизмов адаптации на разных уровнях: функциональном, гормональном и молекулярно-генетическом. Однако не изучена взаимосвязь ряда плацентоспецифических гормональных показателей и функционирования системы «мать-плацента-плод», с учетом роли симпатoadреналовой системы. Считают, что изменения концентрации гестагенов, имеющих биологическую активность прогестерона, не влияют на нейрональные реакции, однако конкурируют с нейрональными эффектами эстрогенов, включая эстрадиол [5]. Ранее полагали, что гестагены конкурентно замещают рецепторы минералокортикоидов, снижая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом реализуется тканевой и центральный антистрессовые механизмы [6]. Однако для подтверждения последнего необходимы дополнительные исследования [7].

Продолжительный психологический стресс у беременных может вызвать нарушения функционирования маточно-плацентарного комплекса (МПК) [4]. Поражение последнего происходит при соматизации стресса, т.е. процесса эпигенетической дисрегуляции и срыва адаптационных механизмов [8]. Низкие уровни адаптации к беременности и стрессоустойчивости, не распознанные негативные стрессовые раздражители в начале беременности и отсутствие элементарных методов тестирования в руках врача акушера-гинеколога создают условия для неблагоприятных перинатальных исходов.

На фоне действия психогенных стрессоров активируется симпатoadреналовая система, повышается уровень моноаминов, в плацентарной ткани возникает микроциркуляторный спазм, ишемия, гипоксия и анаэробный катаболизм. Образуются промежуточные продукты метаболизма — эндотоксины, что приводит к развитию эндотоксикоза у матери и плода [9]. Кроме того,

формируется «порочный круг», когда повышение стрессорных гормонов ведет к психосоматике. Однако вопросы влияния психоэмоционального стресса на осложненное течение беременности и нарушения МПК остаются недостаточно изученными.

Считают, что плацентарные нарушения (ПН) связаны с повышением концентрации кортизола у беременной [4]. При физиологическом течении гестации материнский кортизол уравнивается ферментом 11-β-гидроксистероиддегидрогеназой 2 типа (11-β-HSD2), при этом понижается концентрация плацентарных глюкокортикоидов. Пренатальный стресс снижает концентрацию 11-β-HSD2 и на плод, включая его нервную систему, воздействуют высокие уровни материнского кортизола. Снижение плацентарного 11-β-HSD2 связана с задержкой роста плода, низким весом новорожденного [10].

Кроме того, на плодовой нейрогенез, влияет плацентарный кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Интересно, что повышение уровня КРГ во время гестации имеет место у женщин, с которыми жестоко обращались в детстве [11]. Психотравма в анамнезе потенцирует влияние хронического стресса на мать, плод, плаценту и психическое здоровье потомства [12].

Общепризнанно, что психогенный стресс влияет на внутриутробное развитие плода, снижая его адаптационные возможности [4]. У плода отмечается высокая распространенность внутриутробной гипоксии. У новорожденных - низкая масса тела. Большой процент преждевременных родов. Патофизиологический механизм ПН и задержки роста плода (ЗРП) на фоне психоэмоциональных нарушений не ясен [4]. Поэтому проблема, носящая междисциплинарный характер, не решена практически.

Цель исследования: изучить особенности нейрогормонального статуса, маточно-плацентарного кровотока в динамике гестации у первобеременных женщин с повышенными уровнями ситуативной и личностной тревожности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На кафедрах патологической физиологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. И.М. Котиева), акушерства и гинекологии №2 (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Ю.А. Петров) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, акушерском отделении ГОУ РО «Городская больница № 6» в период 2022-2024

гг.. проведено рандомизированное проспективное, «случай-контроль» исследование. 131 первобеременную стратифицировали на следующие группы: 1 группа (n=68) – повышенный уровень тревожности (ПУТ) с осложненным течением беременности (ОГ); 2 группа (n=32) – ПУТ с физиологическим течением беременности (ФГ); 3 группа (n=31) – низкий уровень тревожности (НУТ) с физиологическим течением беременности (ФГ) (контроль).

Критерии включения в исследование: 1 группа – первая одноплодная беременность, повышенный уровень тревожности по шкале самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (шСХ $\geq$ 31), выявленный до 12 недель беременности, гестационные осложнения, включая плацентарные нарушения, задержку роста плода (ЗРП); 2 группа – первая одноплодная беременность, шСХ $\geq$ 31, выявленный до 12 недель гестации, физиологическая гестация; 3 группа – первая одноплодная беременность, шСХ $\leq$ 30 баллов, выявленный до 12 недель гестации, физиологическая гестация.

Критерии не включения в 1, 2 группах: резус-конфликтная гестация, экстрагенитальная патология (психиатрические заболевания, инфекции, эндокринопатии, генетические проблемы, наличие антифосфолипидного синдрома, системную красную волчанку), многоплодную беременность, врожденные пороки развития у плода.

Критерии исключения: беременные, которые пропустили хотя бы одно из обследований и не предоставили информированное согласие на участие в исследовании; в 1 и 2 группах, если баллы по шС-Х снижались менее 31 балла в динамике беременности, женщина исключалась из обследования; в 3 группе – если баллы по шС-Х повышались более 30 баллов в динамике беременности, женщина исключалась из обследования.

Определяли уровни ситуативной (син. реактивной) и личностной тревожностей по шСХ [13, 14]. Суммарный показатель по каждой из двух шкал находился в параметрах от 20 до 80 баллов. Оценка уровня тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 – 44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

В 12-13 недель, 20-22 недели, 31–32 недели гестации определяли в сыворотке крови концентрации прогестерона, общего кортизола, адреналина (А), норадреналина (НА), вазоинтестинального пептида (ВИП), плацентарного лактогена (ПЛ) путем иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ИФА «Вектор-Бест-Юг», DRG International, Inc., IBL (HAMBURG), ЗАО «БиоХимМак». Кортизол в слюне определяли при помощи электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). В те же сроки беременности измеряли пульсационный индекс плацен-

тарного кровотока с использованием аппарата для ультразвуковых исследований «РуСкан 65М» с мультимодальным конвексным трансабдоминальным (1,8-5,0 МГц) датчиком.

Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022).

Статистическая обработка проведена с использованием программ Statistica 10,0 и Excel. Заполняли Valid N (число случаев), Mean (среднее), m (ошибку среднего), Используя тест Колмогорова-Смирнова, устанавливали соответствие выборки нормальному распределению. Применяли критерий Стьюдента в случае нормального распределения, а критерий Уитни-Манна – при ненормальном. Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ, с оценкой коэффициента корреляции (r) Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены средние уровни гормонов, моноаминов и ВИП в 11-12 недель беременности в зависимости от уровня тревожности.

Представленные данные свидетельствуют, что у первобеременных женщин с ПУТ+ОГ 1 группы, по сравнению с беременными 2 и 3 групп, отмечались повышенные уровни прогестерона, свободного кортизола в слюне вечером, адреналина, сниженные – общего кортизола, норадреналина, ВИП. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями свободного кортизола и прогестерона ($r = 0,72$; $p < 0,05$); свободного кортизола и А ($r = 0,67$; $p < 0,05$), свободного кортизола и ВИП ($r = 0,59$; $p < 0,05$) и обратная – между концентрациями прогестерона и общего кортизола ($r = -0,89$; $p < 0,05$); свободного кортизола и НА ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

В таблице 2 показаны характерные особенности нейрогормонального статуса в 16-17 недель беременности.

В 16-17 недель гестации у первобеременных с ПУТ+ОГ, в сравнении с женщинами 2 и 3 групп, показатели общего кортизола, норадреналина и ВИП были достоверно ниже, при этом отмечалось повышение уровней прогестерона, свободного кортизола и адреналина. Установлены следующие корреляции: положительная – между концентрациями прогестерона и А ($r = 0,68$; $p < 0,05$); прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,88$; $p < 0,05$); отрицательная – между концентрациями прогестерона и общего кортизола ($r = -0,54$; $p < 0,05$); прогестерона и ВИП ($r = -0,60$; $p < 0,05$); прогестерона и НА ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов в 11-12 недель беременности у первобеременных 1, 2 и 3 групп клинического исследования, М±m.**Table 1. Average concentrations of hormones and neurotransmitters at 11-12 weeks of pregnancy in the first-time pregnant women of the 1st, 2nd and 3rd groups of the clinical trial, M±m.**

Гормоны	1 группа n=38 ПУТ+ОГ шСХ ≥31	2 группа n=32 ПУТ+ФГ шСХ ≤31	3 группа n=31 НУТ+ФГ шСХ ≥31	P
Прогестерон, нмоль/л	64,7±9,2	30,0±4,7	37,9±6,3	P ³⁻⁴ =0,0360 P ³⁻⁵ =0,0011 P ⁴⁻⁵ =0,101
Общий кортизол, нмоль/л	125,4±12,1	356,4±60,1	376,4±32,1	P ³⁻⁴ =0,0440 P ³⁻⁵ =0,060 P ⁴⁻⁵ =0,05
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	22,6±2,8	7,6±1,1	6,6±1,3 2,7 - 7,8	P ³⁻⁴ =0,0311 P ³⁻⁵ =0,0410 P ⁴⁻⁵ =0,05
Адреналин, мкг/л	106,4±28,0	77,2±11,2	55,2±8,2	P ³⁻⁴ =0,032 P ³⁻⁵ =0,001 P ⁴⁻⁵ =0,43
Норадреналин, мкг/л	39,8±5,5	85,6±8,9	89,8±9,7	P ³⁻⁴ =0,001 P ³⁻⁵ =0,006 P ⁴⁻⁵ =0,11
ВИП, нг/мл	8,4±0,6	23,2±2,9	21,2±2,0	P ³⁻⁴ =0,01 P ³⁻⁵ =0,018 P ⁴⁻⁵ =0,44

Таблица 2. Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов в 16-17 недель беременности в 16-17 недель беременности, М ± m.**Table 2. Average concentrations of hormones and neurotransmitters at 16-17 weeks of pregnancy, M ± m.**

Гормоны	1 группа n=38 ПУТ+ОГ шСХ ≥31	2 группа n=32 ПУТ+ФГ шСХ ≤31	3 группа n=31 НУТ+ФГ шСХ ≥31	P
Прогестерон, нмоль/л	98,2±11,6	76,2±9,1	59,2±9,6	P ³⁻⁴ =0,0480 P ³⁻⁵ =0,047 P ⁴⁻⁵ =0,051
Общий кортизол, нмоль/л	250,7±46,1	497,8±40,1	445,8±36,1	P ³⁻⁴ =0,0311 P ³⁻⁵ =0,0410 P ⁴⁻⁵ =0,0600
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	16,4±1,3	7,8±1,0	5,4±0,3	P ³⁻⁴ =0,0111 P ³⁻⁵ =0,0310 P ⁴⁻⁵ =0,0510
Адреналин, мкг/л	126,1±11,0	78,1±8,1	75,4±7,0	P ³⁻⁴ =0,0031 P ³⁻⁵ =0,0065 P ⁴⁻⁵ =0,1114
Норадреналин, мкг/л	98,8±9,1	144,8±11,0	166,9±12,4	P ³⁻⁴ =0,011 P ³⁻⁵ =0,026 P ⁴⁻⁵ =0,311
ВИП, нг/мл	8,1±0,5	22,6±1,0	23,1±0,8	P ³⁻⁴ =0,014 P ³⁻⁵ =0,026 P ⁴⁻⁵ =0,311

В таблице 3 показаны характерные особенности нейрогормонального статуса в 31-32 недели беременности.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что на 31-32 неделях гестации у первобеременных с ПУТ+ОГ, в сравнении с первоберемен-

Таблица 3. Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов у первобеременных 1, 2 и 3 групп клинического наблюдения в 31-32 недели, $M \pm m$

Table 3. Average concentrations of hormones and neurotransmitters in pre-pregnant women in groups 1, 2 and 3 of clinical observation at 31-32 weeks, $M \pm m$

Гормоны	1 группа n=38 ПУТ+ОГ шСХ ≥ 31	2 группа n=32 ПУТ+ФГ шСХ ≤ 31	3 группа n=31 НУТ+ФГ шСХ ≥ 31	P
Прогестерон, нмоль/л	194,9 $\pm$ 38,6*	118,9 $\pm$ 31,6	120,7 $\pm$ 33,6	P ³⁻⁴ =0,0420 P ³⁻⁵ =0,042 P ⁴⁻⁵ =0,071
Общий кортизол, нмоль/л	207,9 $\pm$ 63,4	534,2 $\pm$ 33,1	587,2 $\pm$ 54,5	P ³⁻⁴ =0,0431 P ³⁻⁵ =0,0232 P ⁴⁻⁵ =0,0767
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	21,4 $\pm$ 1,8	7,1 $\pm$ 0,06	6,4 $\pm$ 0,5	P ³⁻⁴ =0,0012 P ³⁻⁵ =0,0310 P ⁴⁻⁵ =0,0633
ПЛ, мг/л	2,6 $\pm$ 0,05	5,8 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,7	P ³⁻⁴ =0,0111 P ³⁻⁵ =0,0132 P ⁴⁻⁵ =0,0887
Адреналин, мкг/л	111,2 $\pm$ 12,9	60,3 $\pm$ 5,3	61,7 $\pm$ 6,9	P ³⁻⁴ =0,0012 P ³⁻⁵ =0,0154 P ⁴⁻⁵ =0,0753
Норадреналин, мкг/л	90,3 $\pm$ 13,0	174,1 $\pm$ 37,1	170,3 $\pm$ 27,0	P ³⁻⁴ =0,0010 P ³⁻⁵ =0,0100 P ⁴⁻⁵ =0,0653
ВИП, нг/мл	8,2 $\pm$ 0,1	20,2 $\pm$ 0,6	18,9 $\pm$ 0,6	P ³⁻⁴ =0,0022 P ³⁻⁵ =0,0053 P ⁴⁻⁵ =0,0753

ными 2 и 3 групп, уровни прогестерона и адреналина были значимо выше, при снижении общего кортизола, плацентарного лактогена, норадреналина и вазоинтестинального пептида ($p < 0,05$). Установлены положительные корреляционные взаимосвязи между концентрациями прогестерона и свободного кортизола ($r=0,89$; $p < 0,05$); свободного кортизола и А ($r=0,66$; $p < 0,05$) и отрицательная - концентрации кортизола и ВИП ($r=-0,78$; $p < 0,05$).

В Таблице 4 приведен пульсационный индекс (PI) в 19-20 недель беременности гестации у первобеременных 1, 2, 3 групп.

Представленные результаты демонстрируют, что у первобеременных с ПУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, имеет место повышение PI маточных артерий, артерии пуповины, аорты плода и среднемозговой артерии. Выявлена положительная взаимосвязь между значениями PI маточных артерий и уровнями адреналина ($r=0,53$, $p < 0,05$),

свободного кортизола ($r=0,56$, $p < 0,05$); отрицательная - ВИП ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

В Таблице 5 представлен PI в 31-32 недели гестации у первобеременных клинических групп.

У первобеременных с ПУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлено повышение PI маточных артерий и артерии пуповины. PI аорты плода и среднемозговой артерии были в нормативном пределе. Выявлены положительная корреляция между PI пуповинной артерии и уровнем свободного кортизола ($r=0,84$, $p < 0,05$), концентрацией адреналина ($r=0,66$, $p < 0,05$), отрицательная - PI в пуповинной артерии и концентрацией ВИП ($r=-0,58$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нередко зачатие, беременность и роды происходят на фоне психогенного стресса, при этом у 1/3 беременных женщин есть его клинические признаки [4]. Гестационный

Таблица 4. Значение пульсационного индекса в 19-20 недель гестации
Table 4. The value of the pulsation index at 19-20 weeks of gestation

Гормоны	1 группа n=38 ПУТ+ОГ шСХ ≥ 31	2 группа n=32 ПУТ+ФГ шСХ ≤ 31	3 группа n=31 НУТ+ФГ шСХ ≥ 31	P
PI маточных артерий	1,88 $\pm$ 0,02	0,90 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,02	P ³⁻⁴ =0,041 P ³⁻⁵ =0,040 P ⁴⁻⁵ =0,100
PI артерий пуповины	0,85 $\pm$ 0,01	0,71 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,03	P ³⁻⁴ =0,032 P ³⁻⁵ =0,011 P ⁴⁻⁵ =0,112
PI аорты плода	1,58 $\pm$ 0,02	1,70 $\pm$ 0,05	1,69 $\pm$ 0,04	P ³⁻⁴ =0,022 P ³⁻⁵ =0,0131 P ⁴⁻⁵ =0,10
PI среднемозговой артерии	1,91 $\pm$ 0,03	2,12 $\pm$ 0,07	2,10 $\pm$ 0,01	P ³⁻⁴ =0,042 P ³⁻⁵ =0,044 P ⁴⁻⁵ =0,211

Таблица 5. Показатели PI в 31-32 недели гестации
Table 5. PI values at 31-32 weeks of gestation

Гормоны	1 группа n=38 ПУТ+ОГ шСХ ≥ 31	2 группа n=32 ПУТ+ФГ шСХ ≤ 31	3 группа n=31 НУТ+ФГ шСХ ≥ 31	P
PI маточных артерий	0,98 $\pm$ 0,01	0,62 $\pm$ 0,02	0,61 $\pm$ 0,02	P ³⁻⁴ =0,041 P ³⁻⁵ =0,048 P ⁴⁻⁵ =0,101
PI артерий пуповины	0,79 $\pm$ 0,08	0,63 $\pm$ 0,05	0,60 $\pm$ 0,01	P ³⁻⁴ =0,032 P ³⁻⁵ =0,011 P ⁴⁻⁵ =0,192
PI аорты плода	1,76 $\pm$ 0,01	1,83 $\pm$ 0,02	1,81 $\pm$ 0,02	P ³⁻⁴ =0,022 P ³⁻⁵ =0,0111 P ⁴⁻⁵ =0,10
PI среднемозговой артерии	1,87 $\pm$ 0,03	2,11 $\pm$ 0,01	2,10 $\pm$ 0,03	P ³⁻⁴ =0,049 P ³⁻⁵ =0,045 P ⁴⁻⁵ =0,219

психологический стресс вызывает осложнения беременности, развитие экстрагенитальной патологии, неблагоприятные перинатальные исходы [4].

Симптомы тревоги повышают перинатальный риск, включая невынашивание и ЗРП [15]. Однако связь между психоэмоциональным стрессом и осложненным течением гестации неоднозначна.

В организме беременной женщины имеются адаптивные механизмы, сохраняющие гомеостаз при негативном воздействии внешних и внутренних факторов, физических, метаболических или, как в нашем случае, психологических [4]. Фактором риска является отсутствие у женщины психо-социальной и эмоциональной адаптации.

Однако, если имеет место хронический психологический стресс, то его избыточное по силе или продолжительное по времени воздействие может вызвать травму МПК. Подчеркивают специфику биологического и психологического стресса во время беременности, при этом рассмотрена концепция перинатального стресса как общего синдрома, а также проблема материнского стресса как одного из частных проявлений стресса в период беременности [16].

Низкие уровни адаптации к беременности и стрессоустойчивости, не распознанные негативные стрессовые раздражители в начале беременности и отсутствие элементарных методов тестирования в руках врача акушера-гинеколога

создают условия для неблагоприятных перинатальных исходов. Все вышеперечисленное свидетельствует о многогранности и актуальности проблемы изучения механизмов развития осложненного течения гестации у первобеременных с повышенным уровнем тревожности.

Хотелось бы отметить, что при психоэмоциональном стрессе развивается общий адаптационный синдром, при этом данное состояние не зависит от специфичности стрессора, а заключается в симпатoadренальной активации, включая периферический ангиоспазм, ишемию, гипоксию МПК [16]. Все вышеперечисленное может привести к анаэробному катаболизму и появлению эндотоксинов в ишемизированных органах, включая плаценту.

В практической работе врача акушера-гинеколога недостаточно используются элементы перинатальной психологии [17]. Необходимость психологического тестирования во время беременности и послеродовом периоде необходимы из-за высокой частоты психологических проблем, включая послеродовую депрессию, послеродовое стрессорное травматическое расстройство, послеродовой психоз и суицидальную опасность.

Расстройство функционирования МПК, связанные с нарушениями нейрогормонального статуса и маточно-плацентарного кровообращения, выявленные корреляции между уровнем прогестерона и общего кортизола, прогестерона и свободного кортизола, уровнем свободного кортизола и значением пульсационного индекса маточных артерий, возможно, лежат в основе механизмов, приводящих к развитию плацентарной недостаточности и ЗРП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У первобеременных с повышенным уровнем тревожности и осложненным течением гестации имеются неблагоприятные динамические колебания показателей нейрогормонального профиля и нарушение маточной перфузии, что может являться одним из ключевых факторов неблагоприятных перинатальных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plana-Ripoll O., Parner E., Olsen J., Li J. Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70 (5):424-433. doi:10.1136/jech-2015-206241.
2. Roy-Matton N., Moutquin J. M., Brown C., Carrier N. et al. The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complications. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011;33(4):344-396. doi:10.1016/s1701-2163(16)34852-6.
3. Williams A., Saizy S., Mendola P., Grobman W., et al. Prenatal exposure to perceived stress, maternal asthma, and placental size. *Placenta*. 2023; 139:127-133. doi:10.1016 /j.placenta.2023.06.012.
4. Зефирова Т. П., Мухаметова Р. Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. *Доктор.Ру*. 2023;22(5):34-39. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39/.
5. Bolay H., Berman N. E., Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine Headache. *Headache*. 2011;14:891-904.
6. Machado R. B., Politano C. A. Progestogen-only oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):442-448. doi:10.1055/s-0042-1748754.
7. Sacco S., Merki-Feld G. S., Egidius K. L. et al.. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19:76.
8. Кубасов Р. В., Барачевский Ю. Е., Лупачев В. В. Функциональные изменения гипоталамо-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(5):1010-1014.
9. Салехов С. А. Влияние стресса во время беременности на формирование предрасположенности к развитию психосоматики. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2020;117(1): 71-74.
10. Răchită A., Strete G. E., Suciu L. M., et al. Psychological stress perceived by pregnant women in the last trimester of pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8315. doi:10.3390/ijerph19148315.
11. Moog N., Wadhwa P. D., Entringer S., Heim C. M., et al. The challenge of ascertainment of exposure to childhood maltreatment: Issues and considerations. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;125:105102. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.105102.
12. Bush N. R., Noroña-Zhou A., Coccia M., Rudd K. L. Intergenerational transmission of stress: multi-domain stressors from maternal childhood and pregnancy predict children's mental health in a racially and socioeconomically diverse, multi-site cohort. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(11):1625-1636. doi:10.1007/s00127-022-02401-z.

13. Спилбергер Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. Тревога и тревожность. Под ред. В. М. Астапова. СПб.: Питер; 2001:88-103.

14. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИИФК, 1976.

15. Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Кривчик Г. В. Факторы риска формирования задержки роста плода. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 81(2):4-9.

16. Сабиров Т., Джиенбекова Ч. М. Особенности переживания стресса в перинатальный период. Вестник Бишкекского государственного университета. 2022;59(1):112-114.

17. Шабалов Н. П. Перинатальная психология: не видна, но существует. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2021;100(1):297-304.

REFERENCES

1. Plana-Ripoll O., Parner E., Olsen J., Li J. Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(5): 424-433. doi:10.1136/jech-2015-206241.

2. Roy-Matton N., Moutquin J. M., Brown C., Carrier N. et al. The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complications. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(4):344-396. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34852-6.

3. Williams A., Saizy S., Mendola P., Grobman W., et al. Prenatal exposure to perceived stress, maternal asthma, and placental size. *Placenta*. 2023;139: 127-133. doi:10.1016/j.placenta.2023.06.012.

4. Zefirova T. P., Mukhametova R. R. What is the danger of psychological stress for pregnant women and how to reduce its impact on pregnancy and perinatal outcomes. *Doctor.ru*. 2023;22(5):34-39. (In Russ.). doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39.

5. Bolay H., Berman N. E., Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine Headache. *Headache*. 2011;14: 891-904.

6. Machado R. B., Politano C. A. Progestogen-only oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):442-448. doi:10.1055/s-0042-1748754.

7. Sacco S., Merki-Feld G. S., Egidius K. L. et al.. Effect of exogenous estrogens and progestogens

on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19:76.

8. Kubasov R. V., Barachevsky Yu. E., Lupachev V. V. Functional changes in the pituitary-gonadal and thyroid endocrine systems in response to stress factors. *Fundamental Research*. 2014;10(5):1010-1014. (In Russ.).

9. Salekhov S. A. The Influence of Stress During Pregnancy on the Formation of Predisposition to the Development of Psychosomatics. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2020;117(1):71-74. (In Russ.).

10. Răchită A., Strete G. E., Suciu L. M., et al. Psychological stress perceived by pregnant women in the last trimester of pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8315. doi:10.3390/ijerph19148315.

11. Moog N., Wadhwa P. D., Entringer S., Heim C. M., et al. The challenge of ascertainment of exposure to childhood maltreatment: Issues and considerations. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;125:105102. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.105102.

12. Bush N. R., Noroña-Zhou A., Coccia M., Rudd K. L. Intergenerational transmission of stress: multi-domain stressors from maternal childhood and pregnancy predict children's mental health in a racially and socioeconomically diverse, multi-site cohort. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(11):1625-1636. doi:10.1007/s00127-022-02401-z.

13. Spielberger C. Conceptual and methodological problems in the study of anxiety. *Anxiety and Anxiousness*. Edited by V. M. Astapov. St. Petersburg: Peter, 2001:88-103. (In Russ.).

14. Hanin Yu. L. A brief guide to the use of the Spielberger's scale of reactive and personal anxiety. *Leningrad: LNIIFK*, 1976. (In Russ.).

15. Kravchenko E. N., Kuklina L. V., Krivchik G. V. Risk factors for fetal growth retardation. *Mother and child in Kuzbass*. 2020;81(2):4-9. (In Russ.).

16. Sabirov T., Dzhienbekova Ch. M. Peculiarities of experiencing stress in the perinatal period. *Bulletin of Bishkek State University*. 2022;59(1):112-114. (In Russ.).

17. Shabalov N. P. Perinatal psychology: not visible, but it exists. *Pediatrics*. The G. N. Speransky Journal. 2021;100(1):297-304. (In Russ.).

УДК: 616.831-009.11:615.838

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-73-78

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЛАНШЕТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ САНАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП

Щербинина Т. Н.

ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, ул. Маяковского, 6, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Щербинина Татьяна Николаевна, научный сотрудник ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», e-mail: tn9512@mail.ru

For correspondence: Tatiana N. Shcherbinina, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail: tn9512@mail.ru

Information about author:

Shcherbinina T. N., <https://orcid.org/0000-0003-3786-3195>

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность включения гидродинамической планшетной терапии и интерференцтерапии в комплексном санаторно-курортном лечении у детей с детским церебральным параличом (ДЦП). Материал и методы. В исследование включено 63 ребенка с ДЦП в форме спастической диплегии в возрасте от 7 до 14 лет с уровнем двигательных нарушений II–III по шкале GMFCS. Пациенты были случайным образом распределены на основную группу (ОГ, n = 33), получавшую санаторно-курортное лечение с включением гидропланшетной терапии и интерференцтерапии, и контрольную группу (КГ, n = 30), получавшую только стандартный комплекс процедур. До и после лечения проводилась клиническая оценка, оценка мышечного тонуса по модифицированной шкале Ашворт, электромиография мышц нижних конечностей и оценка по категориям Международной классификации функционирования (МКФ). Результаты. В обеих группах отмечалась положительная динамика, более выраженная в ОГ. В ОГ зафиксировано достоверное снижение мышечного тонуса и улучшение амплитудных характеристик ЭМГ (наиболее значимое по m. gastrocnemius caput mediale справа: $p < 0,001$). По шкале МКФ в ОГ выявлено статистически значимое улучшение по доменам b730 (мышечная сила) и b735 (мышечный тонус), чего не наблюдалось в КГ. Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют преимущество комбинированного многофакторного воздействия с включением акватерапии и миостимуляции в восстановлении двигательной функции у детей со спастической диплегией. Использование МКФ позволяет количественно отразить динамику функционального состояния, а методы ЭМГ служат объективными маркерами эффективности. Заключение. Санаторно-курортное лечение с включением гидропланшетной и интерференцтерапии приводит к улучшению двигательной активности и снижению спастичности у детей с ДЦП.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, акватерапия, гидропланшетная терапия, интерференцтерапия, реабилитация

CLINICAL EFFICACY OF HYDRODYNAMIC TABLET THERAPY IN COMBINATION WITH INTERFERENCE THERAPY IN COMPREHENSIVE SANATORIUM REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Shcherbinina T. N.

Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, Evpatoria, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the effectiveness of including hydrodynamic therapy and interferential therapy into the sanatorium rehabilitation program for children with cerebral palsy (CP). Material and methods. The study included 63 children aged 7 to 14 years diagnosed with spastic diplegia and classified as GMFCS levels II–III. Patients were randomly assigned to the intervention group (IG, n = 33), which received standard sanatorium treatment combined with hydrodynamic tablet therapy and interferential therapy, and the control group (CG, n = 30), which received standard procedures only. Before and after the treatment course, all patients underwent clinical evaluation, assessment of muscle tone using the Modified Ashworth Scale, surface electromyography (EMG) of the lower limb muscles, and functional evaluation based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Results. Both groups demonstrated positive clinical dynamics, with more pronounced improvement observed in the IG. The IG showed a statistically significant reduction in muscle tone and improved EMG amplitude characteristics (most notably in the right gastrocnemius muscle, $p < 0.001$). According to ICF analysis, the IG exhibited significant improvement in domains b730 (muscle power) and b735 (muscle tone), which was not observed in the CG. Discussion. The findings demonstrate the advantage of a multimodal rehabilitation approach involving aquatic therapy and myostimulation in restoring motor function in children with spastic diplegia. The use of ICF enables quantitative tracking of functional improvements, while EMG serves as an objective tool for assessing treatment outcomes. Conclusion. Sanatorium based

rehabilitation incorporating hydrodynamic tablet therapy and interferential therapy leads to improved motor activity and reduced spasticity in children with cerebral palsy.

Key words: cerebral palsy, aquatic therapy, hydrodynamic therapy, interferential therapy, rehabilitation.

Детский церебральный паралич (ДЦП) остаётся ведущей причиной детской инвалидизации с формированием устойчивых двигательных, распространённость данного заболевания составляет по разным данным от 1,6 до 2,5 случаев на 1000 живорождённых [1]. Ограничение активности при ДЦП формируется, в том числе, за счёт формирования вторичных осложнений: спастичности, нарушения постурального мышечного контроля и координации, быстрой мышечной утомляемости [2-4].

Санаторно-курортная реабилитация в России традиционно включает использование различных лечебных физических факторов, таких как климатолечение, пеллоидотерапия, водные процедуры, магнитотерапия и другие для коррекции морбидных изменений. Различные процедуры включают занятия в бассейне, купания в морской воде, а также использование различных методик гидромассажа, таких как циркулярный душ и гидропланшетная терапия. Акватерапия благодаря уникальным физическим свойствам воды, снижает статико-динамическую нагрузку на опорно-двигательный аппарат и усиливает процессы функциональной перестройки нервной системы, а также способствует уменьшению спастичности [5; 6].

Гидродинамическая планшетная терапия представляет собой метод локального воздействия, основанный на использовании направленных тонких струй воды под контролируемым давлением [7]. Благодаря сочетанному механико-термическому действию водных импульсов достигается глубокая стимуляция мягких тканей без перегрузки опорно-двигательного аппарата, что способствует улучшению трофики и микроциркуляции и снижению мышечного напряжения. тогда как интерференцтерапия обладает миостимулирующим действием и способствует формированию новых двигательных связей [6; 8-10]. Сочетание гидропланшетной терапии и интерференционной терапии представляет собой патогенетически обоснованный подход к реабилитации детей с детским церебральным параличом, направленный на одновременное улучшение трофики тканей и проприоцепции, а также на снижение мышечного тонуса и улучшение моторной функции.

Цель исследования – оценить эффективность санаторно-курортного лечения с включением гидропланшетной терапии и интерференцтерапии

у детей с детским церебральным параличом по динамике ЭМГ, моторной функции, мышечного тонуса и показателей международной классификации функционирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование на базе ГБУ РК санаторий для детей и детей с родителями «Искра» в период с 2023 по 2025 год. Исследование проводилось соответствовало этическим нормам и одобрено комитетом по биоэтике. Заключение комиссии по биоэтике ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации» от 14.12.2022, протокол № 7. В исследование включено 63 ребёнка в возрасте от 7 до 14 лет, страдающих детским церебральным параличом, клиническая форма – спастическая диплегия и соответствующих уровням II–III по классификации GMFCS.

Критериями включения являлись: клинически подтверждённый диагноз ДЦП, наличие двигательных нарушений в пределах указанных уровней тяжести, отсутствие выраженных когнитивных нарушений, обеспечивающих сотрудничество при выполнении двигательных заданий. Критерии исключения: пациенты с острыми респираторными вирусными инфекциями на момент обследования, с декомпенсацией соматических заболеваний, установленной эпилепсией или индивидуальной непереносимостью водных и электрических процедур. Пациенты были случайным образом распределены в две группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ) методом слепой выборки группы были сопоставимы по основным показателям (возрастно-половые характеристики групп представлены в таблице 1).

КГ (n=30) получала стандартное санаторно-курортное лечение, включающее климатотерапию, лечебную физкультуру, массаж с добавлением пелоидотерапии на нижние конечности. ОГ (n = 33) получала идентичный базовый комплекс, дополнительно включавший курс гидродинамической планшетной терапии и интерференцтерапии. При проведении гидропланшетной терапии воздействие проводилось на нижние конечности через день, продолжительность одной процедуры составляла 15 минут, курс – 10 процедур. Температура воды составляла 36-38°C, давление струй подбиралось индивидуально, не более 2

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп.
Table 1. Characteristics of the study groups.

	ОГ	КГ
Количество (чел.)	33	30
Пол		
Мужской	15	11
Женский	18	19
Возраст		
Средний (года)	10,52 ± 0,56	9,7 ± 0,68

атмосфер. Интерференцтерапия выполнялась на аппарате «Интердин 1079М» на область нижних конечностей. Частота тока варьировала от 20 до 50 Гц. Длительность процедур составляла от 5-7 минут в начале курса лечения с постепенным увеличением длительности до 15-20 минут, в зависимости от переносимости. Всего на курс приходилось 12-14 процедур.

В начале и в конце курса терапии проводилась клиническая оценка состояния пациентов, которая включала неврологический и ортопедический осмотр, проведение суммарной интерференционной электронейромиографии (ЭМГ) на аппарате Neuropack «МЕВ-3102» (Япония), а также оценку по шкалам: модифицированная шкала Ашфорта, для оценки степени спастичности и оценка доменов Международной классификации функционирования (ICF) — b730 «Функции мышечной силы», b735 «Мышечный тонус», b710 «Подвижность суставов», d410 «Изменение положения тела», d415 «Поддержание положения тела».

Для анализа данных использовались методы описательной и непараметрической статистики. Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Сравнение показателей между группами осуществлялось с применением критерия Манна-Уитни, внутри групп – с использованием парного критерия Вилкоксона. Категориальные данные анализировались при помощи критерия χ^2 . Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения в обеих группах отмечены положительные изменения показателей амплитудной ЭМГ мышц нижних конечностей. Однако выраженность эффекта и его статистическая значимость различались между группами.

В основной группе ($n = 33$), где к стандартному санаторно-курортному лечению была добавлена гидропланшетная терапия и интерференцтерапия, достоверное улучшение зафиксировано по всем исследованным мышцам. Наиболее выраженная динамика выявлена по m. gastrocnemius, caput mediale справа: средняя амплитуда ЭМГ увеличилась с $264,3 \pm 23,7$ мкВ до $332,4 \pm 24,0$ мкВ ($p = 0,0008$). Также статистически значимые изменения наблюдались и в других мышцах (см.таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателей функциональной мышечной активности по данным турно-амплитудного анализа интерференционной электронейромиографии ($M \pm m$) до и после лечения в основной группе.

Table 2. Indicators of functional muscle activity in patients with cerebral palsy in control group according to turn-amplitude analysis of surface EMG ($M \pm m$)

Мышца	До лечения $M \pm m$	После лечения $M \pm m$
m. tibialis anterior справа	427,0 ± 32,6	463,5 ± 32,9 *
m. tibialis anterior слева	236,9 ± 24,5	266,9 ± 23,9*
m. gastrocnemius, caput mediale справа	264,3 ± 23,7	332,4 ± 24,0 **
m. gastrocnemius, caput mediale слева	207,0 ± 20,7	231,9 ± 21,1 *

Примечание. Достоверность отличий с показателями в группах до и после лечения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, здесь и в таблице 3.

В контрольной группе ($n = 30$), получавшей только стандартное санаторно-курортное лечение, достоверные изменения амплитуды ЭМГ выявлены только по медиальной головке икронож-

ной мышце слева: среднее значение увеличилось с $290,0 \pm 23,3$ до $327,2 \pm 24,2$ мкВ ($p = 0,0002$). Изменения по другим мышцам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей функциональной мышечной активности по данным турн-амплитудного анализа интерференционной электронейромиографии ($M \pm m$) до и после лечения в контрольной группе.

Table 3. Indicators of functional muscle activity in patients with cerebral palsy in control group according to turn-amplitude analysis of surface EMG ($M \pm m$).

Мышца	До лечения $M \pm m$	После лечения $M \pm m$
m. tibialis anterior справа	$395,6 \pm 33,2$	$443,0 \pm 43,0$
m. tibialis anterior слева	$368,8 \pm 26,8$	$398,0 \pm 34,8$
m. gastrocnemius, caput mediale справа	$317,5 \pm 21,3$	$310,8 \pm 21,5$
m. gastrocnemius, caput mediale слева	$290,0 \pm 23,3$	$327,2 \pm 24,2^*$

Также в обеих группах отмечено снижение выраженности мышечного тонуса по модифицированной шкале Ашфорта, что отражает положительную динамику в рамках реабилитационного курса. Однако, в основной группе эффект был более выраженным: если в контрольной группе доля пациентов с лёгкой или отсутствующей спастичностью увеличилась с 16,6% до 25%, то в основной группе — с 20,7% до 32,5%. Среднее

значение по шкале Ашфорта в основной группе снизилось на 0,7 балла ($p < 0,05$), в контрольной — на 0,2 балла ($p > 0,05$).

Таким образом, комплексное лечение с включением гидропланшетной терапии и интерференцстимуляции показало более выраженный и достоверный эффект в улучшении биоэлектрической активности мышц нижних конечностей по сравнению с базовым лечением.

Таблица 4. Показатели до и после лечения в зависимости от степени нарушения домена по МКФ (в %).
Table 4. Indicators before and after treatment depending on the degree of impairment in the ICF domain (%).

Категория МКФ	Группа	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)	p-значение
b730 Функции мышечной силы	КГ	$50,5 \pm 1,0$	$49,7 \pm 1,1$	0,216
	ОГ	$51,7 \pm 0,9$	$42,0 \pm 1,0$	$<0,001$
b735 Мышечный тонус	КГ	$46,9 \pm 1,1$	$45,8 \pm 1,2$	0,138
	ОГ	$47,6 \pm 1,0$	$36,9 \pm 0,9$	$<0,001$
b710 Подвижность суставов	КГ	$43,2 \pm 1,2$	$42,5 \pm 1,3$	0,298
	ОГ	$44,0 \pm 1,1$	$40,1 \pm 1,2$	0,061
d410 Изменение положения тела	КГ	$51,4 \pm 1,2$	$49,9 \pm 1,4$	0,154
	ОГ	$52,3 \pm 1,1$	$46,7 \pm 1,2$	0,071
d415 Поддержание положения тела	КГ	$47,8 \pm 1,3$	$46,2 \pm 1,5$	0,244
	ОГ	$48,5 \pm 1,2$	$43,6 \pm 1,3$	0,069

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка динамики нарушений по категориям Международной классификации функционирования (МКФ) позволила количественно отразить изменения функционального состояния пациентов с ДЦП в результате проведенного лечения. Наиболее выраженные различия между группа-

ми наблюдались в доменах b730 «Функции мышечной силы» и b735 «Мышечный тонус». Во второй группе, получавшей комплексную акватерапию с использованием гидропланшетной и интерференцтерапии, отмечено достоверное снижение степени нарушения по b730 с $51,7 \pm 0,9\%$ до $42,0 \pm 1,0\%$ ($<0,001$), и по b735 – с $47,6 \pm 1,0\%$

до $36,9 \pm 0,9\%$ ($<0,001$), тогда как в контрольной группе статистически значимых изменений не зафиксировано.

Кроме того, положительная, хотя и статистически незначимая динамика отмечена по категориям b710 (подвижность суставов), d410 (изменение положения тела) и d415 (поддержание положения тела). Эти домены отражают активность ребёнка и его участие в повседневной жизни, и их улучшение даже при отсутствии полной статистической значимости имеет клиническое значение. Эти результаты подчеркивают преимущество применения многофакторного физического воздействия в реабилитации детей с двигательными нарушениями на фоне спастической диплегии (GMFCS II–III). Эти результаты согласуются с данными о возможностях активации проприоцептивных и ноцицептивных афферентов при сочетании воздействии физических факторов [11].

По результатам электромиографического обследования у большинства детей с детским церебральным параличом (97.4%) были выявлены признаки нарушений центральной регуляции мышечного тонуса. Это проявлялось в виде повышенной биоэлектрической активности мышц в покое и дискоординации между агонистами и антагонистами при выполнении активных произвольных движений. Именно поэтому при клиническом осмотре у исследуемых пациентов выявлены различные по степени выраженности нарушения двигательного паттерна, что оценивалось в рамках доменов: ходьба, поддержание и изменение положения тела. Эти данные подтверждают наличие супрасегментарной дисфункции, характерной для спастической диплегии, и отражают не только структурные, но и функциональные нарушения в системе двигательного контроля [12]. После курса лечения в основной группе наблюдалась нормализация распределения активности между синергистами и антагонистами, что указывает на активацию регуляторных механизмов и восстановление координации движений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реабилитационный эффект акватерапии с применением гидродинамической планшетной терапии и интерференционной терапии реализуется через многокомпонентное воздействие на функции тела, активность и участие, подтверждая целесообразность применения данной методики в санаторно-курортной практике при ДЦП. Отдельное значение имеет интерпретация результатов через призму МКФ, поскольку позволяет описывать клинические изменения с позиций комплексной оценки функционирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xiang A., Fu Y., Wang C., Huang D., Qi J., Zhao R., et al. Aquatic therapy for spastic cerebral palsy: a scoping review. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):569. doi:10.1186/s40001-024-02171-1.
2. Rose J., Papadelis C., Gaebler-Spira D. Editorial: Neurologic Correlates of Motor Function in Cerebral Palsy: Opportunities for Targeted Treatment. *Front Hum Neurosci.* 2020; 14:615397. doi:10.3389/fnhum.2020.615397.
3. Miller F. Motor Control and Muscle Tone Problems in Cerebral Palsy. In: *Cerebral Palsy.* Springer, Cham; 2020:559–583. doi:10.1007/978-3-319-74558-9_39.
4. Salomon I. Neurobiological Insights Into Cerebral Palsy: A Review of the Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Brain Behav.* 2024;14(10):e70065. doi:10.1002/brb3.70065.
5. Fatima Z., Rashaquat Y. Effect of Hydrotherapy on Spasticity And Gross Motor Functions Among Spastic CP Children. *Pak J Rehabil.* 2019;8(1):13-18. doi:10.36283/pjr.zu.8.1/004.
6. Nakatani M., Kanejima Y., Ishihara K., Koo H., Izawa K.P. The Impact of Aquatic Exercise on Walking Ability, Quality of Life, and Enjoyment in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatr Rep.* 2025;17(1):2. doi:10.3390/pediatric17010002.
7. Озеров И. А., Креслов А. И., Голубова Т. Ф., Михайлова О. В., Братский А. А. Саногенетические эффекты гидропланшетной терапии при лечении больных с ортопедической патологией. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2010;1:88.
8. Lai C. J., Liu W. Y., Yang T. F., Chen C. L., Wu C. Y., Chan R. C. Pediatric aquatic therapy on motor function and enjoyment in children diagnosed with cerebral palsy of various motor severities. *J Child Neurol.* 2014;30(2):200-208. doi:10.1177/0883073814535491.
9. Khalaji M., Kalantari M., Shafiee Z., Hosseini M. A. The effect of hydrotherapy on health of cerebral palsy patients: An integrative review. *Iran Rehabil J.* 2017;15(2):173-180. doi:10.18869/nrip.irj.15.2.173.
10. Некрасова А. М., Бодрова Р. А., Нефедьева Д. Л. Магнитная и электромиостимуляция в комплексной реабилитации при миелодисплазии у детей: клиническое рандомизированное исследование. *Вестник восстановительной медицины.* 2024;23(5):87-96. doi:10.38025/2078-1962-2024-23-5-87-96.

11. Gbonjubola Y. T., Muhammad D. G., Elisha A. T. Physiotherapy management of children with cerebral palsy. *Adesh Univ J Med Sci Res.* 2021;3(2):64–68. doi:10.25259/AUJMSR_29_2021.

12. Власенко С. В., Павленко В. ., Орехова Л. С., Бирюкова Е. А., Османов Э. А., Власенко Ф. С., Бабанов Н. Д. Динамика стабилметрических показателей у детей с детским церебральным параличом (спастическая диплегия) после санаторно-курортного лечения. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* 2023;9(4):15–25.

REFERENCES

1. Xiang A., Fu Y., Wang C., Huang D., Qi J., Zhao R., et al. Aquatic therapy for spastic cerebral palsy: a scoping review. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):569. doi:10.1186/s40001-024-02171-1.

2. Rose J., Papadelis C., Gaebler-Spira D. Editorial: Neurologic correlates of motor function in cerebral palsy: opportunities for targeted treatment. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:615397. doi:10.3389/fnhum.2020.615397.

3. Miller F. Motor Control and Muscle Tone Problems in Cerebral Palsy. In: *Cerebral Palsy.* Springer, Cham; 2020:559–583. doi:10.1007/978-3-319-74558-9_39.

4. Salomon I. Neurobiological Insights Into Cerebral Palsy: A Review of the Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Brain Behav.* 2024;14(10):e70065. doi:10.1002/brb3.70065.

5. Fatima Z., Rashaquat Y. Effect of Hydrotherapy on Spasticity And Gross Motor Functions Among Spastic CP Children. *Pak J Rehabil.* 2019;8(1):13–18. doi:10.36283/pjr.zu.8.1/004.

6. Nakatani M., Kanejima Y., Ishihara K., Koo H., Izawa K. P. The Impact of Aquatic Exercise on Walking Ability, Quality of Life, and Enjoyment

in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatr Rep.* 2025;17(1):2. doi:10.3390/pediatric17010002.

7. Ozerov I. A., Kreslov A. I., Golubova T. F., Mikhailova O. V., Bratskii A. A. Sanogenetic effects of hydro-tablet therapy in patients with orthopedic pathology. *Vestnik Fizioterapii i Kurortologii.* 2010;1:88. (In Russ.).

8. Lai C. J., Liu W. Y., Yang T. F., Chen C. L., Wu C. Y., Chan R. C. Pediatric aquatic therapy on motor function and enjoyment in children diagnosed with cerebral palsy of various motor severities. *J Child Neurol.* 2014;30(2):200–208. doi:10.1177/0883073814535491.

9. Khalaji M., Kalantari M., Shafiee Z., Hosseini M. A. The effect of hydrotherapy on health of cerebral palsy patients: An integrative review. *Iran Rehabil J.* 2017;15(2):173–180. doi:10.18869/nrip.irj.15.2.173.

10. Nekrasova A. M., Bodrova R. A., Nefedyeva D. L. Magnetic and electromyostimulation in complex rehabilitation for myelodysplasia in children: a randomized clinical study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2024;23(5):87–96. (In Russ.). doi:10.38025/2078-1962-2024-23-5-87-96.

11. Gbonjubola Y. T., Muhammad D. G., Elisha A. T. Physiotherapy management of children with cerebral palsy. *Adesh Univ J Med Sci Res.* 2021;3(2):64–68. doi:10.25259/AUJMSR_29_2021.

12. Vlasenko S. V., Pavlenko V. B., Orekhova L. S., Biryukova E. A., Osmanov E. A., Vlasenko F. S., Babanov N. D. Dynamics of stabilometric indicators in children with cerebral palsy (spastic diplegia) after sanatorium-resort treatment. *Uchenye Zapiski Krymskogo Federal'nogo Universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biology. Chemistry.* 2023;9(4):15–25. (In Russ.).

УДК 616.379-008.64:612.396-004.14

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-79-84

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА УРОВЕНЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Яцков И. А., Белоглазов В. А., Агеева Е. С., Кумельский Е. Д., Репинская И. Н., Садиков А. Р.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кумельский Евгений Дмитриевич, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ekum.rk@yandex.ru

For correspondence: Eugeny D. Kumelsky, senior teacher of department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Information about authors:

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Ageeva E. S., <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Kumelsky E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

Repinskaya I. N., <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Sadikov A. R., <https://orcid.org/0009-0000-6733-3625>

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина и хронической гипергликемии. Помимо классических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия, у пациентов с СД1 наблюдается повышенный риск системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что связывают с эндотоксией — повышенным уровнем липополисахарида (ЛПС) в крови. Цель. Оценить влияния контроля гликемии и липидного профиля на уровни основных липополисахарид-связывающих систем, а именно липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) у пациентов с СД1. Материал и методы. В исследование включено 92 пациента с верифицированным диагнозом СД1 (45 мужчин, 47 женщин, средний возраст — 34 ± 8 лет), находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н.А. Семашко». Оценку уровня ЛСБ и BPI проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов для ИФА (Cloud Clone Corp; Китай). Для оценки влияния контроля гликозилированного гемоглобина и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) на уровни ЛСБ и BPI применен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом η^2 (доля объясненной дисперсии). Статистическая значимость установлена при $p < 0,05$. Результаты. Многофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимое влияние контроля гликозилированного гемоглобина на уровни ЛСБ ($\eta^2 = 10,3\%$, $p = 0,008$) и BPI ($\eta^2 = 37,1\%$, $p < 0,001$). Контроль ЛПНП также продемонстрировал значимую связь с ЛСБ ($\eta^2 = 8,2\%$, $p = 0,019$) и BPI ($\eta^2 = 35,2\%$, $p < 0,001$). Взаимодействие факторов объясняло 9,9–34,8% дисперсии показателей. Заключение. Полученные данные подтверждают, что достижение целевых значений гликозилированного гемоглобина и ЛПНП усиливает активность липополисахарид-связывающих систем, что может снижать риск эндотоксинемии и системного воспаления. Результаты подчеркивают необходимость комплексного управления СД1 с акцентом на коррекцию гипергликемии и дислипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, гликозилированный гемоглобин, липопротеины низкой плотности, липополисахарид, эндотоксинемия, липополисахарид-связывающий белок.

EFFECT OF HBA1C AND LDL CONTROL ON THE LEVEL OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Ageeva E. S., Kumelsky E. D., Repinskaya I. N., Sadikov A. R.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by autoimmune destruction of pancreatic β -cells leading to absolute insulin deficiency and chronic hyperglycemia. In addition to classical complications, patients with DM1 have an increased risk of systemic inflammation and endothelial dysfunction, which is attributed to endotoxemia - increased levels of lipopolysaccharide (LPS) in the blood. The aim. To evaluate the effects of glycemic control and lipid profile on the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and bactericidal permeability-increasing protein (BPI) levels in DM1 patients. Material and Methods. The study included 92 patients with verified diagnosis of DM1 (45 men, 47 women,

mean age - 34 ± 8 years), who were hospitalized in the endocrinology department of the Republican Hospital named after N.A. Semashko. The levels of LBP and BPI were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay kits (Cloud Clone Corp; China). Multivariate analysis with calculation of η^2 (proportion of variance explained) was used to evaluate the effect of glycosylated hemoglobin and LDL (low density lipoproteins) control on LBP and BPI levels. Results. Multivariate analysis revealed a statistically significant effect of glycosylated hemoglobin control on levels of LBP ($\eta^2=10.3\%$, $p=0.008$) and BPI ($\eta^2=37.1\%$, $p<0.001$). LDL control showed a significant association with LBP ($\eta^2=8.2\%$, $p=0.019$) and BPI ($\eta^2=35.2\%$, $p<0.001$). Factor interactions explained 9.9-34.8% of the variance in the indices. Conclusion. Achieving target values of glycosylated hemoglobin and LDL enhances the activity of LPS-binding systems, which may reduce the risk of endotoxemia and systemic inflammation. The results emphasize the need for comprehensive management of DM1 with a focus on correction of hyperglycemia and dyslipidemia.

Key words: type 1 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, low density lipoproteins, lipopolysaccharide, endotoxemia, lipopolysaccharide-binding protein.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина и хронической гипергликемии [1]. Помимо классических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия, у пациентов с СД1 наблюдается повышенный риск системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что связывают с эндотоксинемией — повышенным уровнем липополисахарида (ЛПС) в крови [2; 3]. ЛПС, компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, активирует врожденный иммунный ответ через Toll-подобные рецепторы (TLR4), что способствует выработке провоспалительных цитокинов и оксидативному стрессу [4; 5].

У пациентов с СД1 нарушение барьерной функции кишечника и печени приводит к повышенной транслокации ЛПС в системный кровоток [6]. При этом ключевую роль в нейтрализации ЛПС играют липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) и бактерицидный белок, повышающий проницаемость (ВРП). ЛСБ связывает ЛПС, облегчая его перенос к рецепторам иммунных клеток, а ВРП обладает прямой антимикробной активностью [3]. Однако хроническая гипергликемия и дислипидемия, характерные для СД1, могут нарушать функции этих белков, усиливая эндотоксинемию и ее последствия [7; 8].

Целью данного исследования явилась оценка влияния достижения целевых значений HbA_{1c} (гликозилированного гемоглобина) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на показатели ЛСБ и ВРП у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 92 пациента с верифицированным диагнозом СД1 (45 мужчин, 47 женщин, средний возраст — 34 ± 8 лет), находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н. А. Семашко». Критерии включения: острые инфекции, беременность, хроническая почечная недостаточность ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²), онкологические заболевания.

Исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, протокол №10 от 10 октября 2024 г. Предварительно ознакомившись с ходом исследования и изучив информацию о нем, все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

Оценку уровня ЛСБ и ВРП проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на базе центра коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», оснащенного прибором для проведения высокочувствительного иммуноферментного анализа с использованием теста ИФА (Cloud Clone Corp; Ухань, провинция Хубэй, Китай). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27. Для оценки влияния контроля HbA_{1c} и ЛПНП на уровни ЛСБ и ВРП применен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом η^2 (доля объясненной дисперсии). Статистическая значимость установлена при $p<0,05$. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 92 пациентов целевых значений HbA_{1c} ($<7\%$) достигли 16 (18%), а ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л) — 20 (21,7%). Как видно из данных, представленных в таблице 2, контроль HbA_{1c} ассоциирован с повышением уровня ЛСБ ($\eta^2=10,3\%$, $p=0,008$). Контроль ЛПНП также значимо влиял на ЛСБ, но в меньшей степени ($\eta^2=8,2\%$, $p=0,019$). Взаимодействие факторов ($HbA_{1c} \times$ ЛПНП) объясняло 9,9% дисперсии ($p=0,010$) (Рис. 1). Контроль HbA_{1c} оказывал наибольшее влияние на ВРП ($\eta^2=37,1\%$, $p<0,001$). Контроль ЛПНП также значимо коррелировал с ВРП ($\eta^2=35,2\%$, $p<0,001$). Взаимодействие факторов объясняло 34,8% дисперсии ($p<0,001$) (Рис. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Признаки		СД1 (n=92)
		1
Пол	Муж. абс. (%)	45 (48,91)
	Жен. абс. (%)	47 (51,09)
Возраст, полных лет Me (Q1;Q3)		34,5 (23,0;47,0)
ИМТ, кг/м ² Me (Q1;Q3)		23,0 (21,0;26,7)
Достижение целевых цифр HbA1c, абс. (%)		16 (18,0)
Достижение целевых цифр ЛПНП, абс. (%)		20 (21,7)
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)		6 (6,52)
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)		38 (41,3)
АГ, абс. (%)		32 (34,78)
Нефропатия, абс. (%)		73 (79,3)
Ретинопатия, абс. (%)		68 (73,9)
Полинейропатия, абс. (%)		66 (71,7)
Стаж заболевания, полных лет Me (Q1;Q3)		9,0 (4,0;19,0)
Прием статинов, абс. (%)		3 (3,3)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)		15 (16,3)
Прием антагонистов кальция, абс. (%)		7 (7,6)
Прием диуретических препаратов, абс. (%)		11 (12,0)
Прием бета-блокаторов, абс. (%)		7 (7,6)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 2. Влияние факторов на значения ЛСБ и ВРІ.
Table 2. Influence of factors on the values of LBP and BPI.

Факторы	Оценка влияния факторов на ЛСБ		Оценка влияния факторов на ВРІ	
	η^2 , %	p	η^2 , %	p
Контроль ЛПНП	8,2	0,019*	35,2	<0,001*
Контроль HbA1c	10,3	0,008*	37,1	<0,001*
Взаимосвязь факторов	9,9	0,010*	34,8	<0,001*

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; HbA1c – гликозилированный гемоглобин
* - влияние фактора на значения ЛСБ статистически значимы (p<0,05)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что достижение целевых значений HbA1c (<7%) и ЛПНП (<2,6 ммоль/л) значимо ассоциировано с повышением активности липополисахарид-связывающих систем (ЛСБ и ВРІ) у пациентов

с СД1. Эти данные согласуются с современными представлениями о роли метаболического контроля в модуляции системного воспаления и эндотоксинемии при диабете. Как показано в исследовании, контроль HbA1c объясняет 10,3% дисперсии уровня ЛСБ и 37,1% – ВРІ, что подтверждает ключевую роль гипергликемии в на-

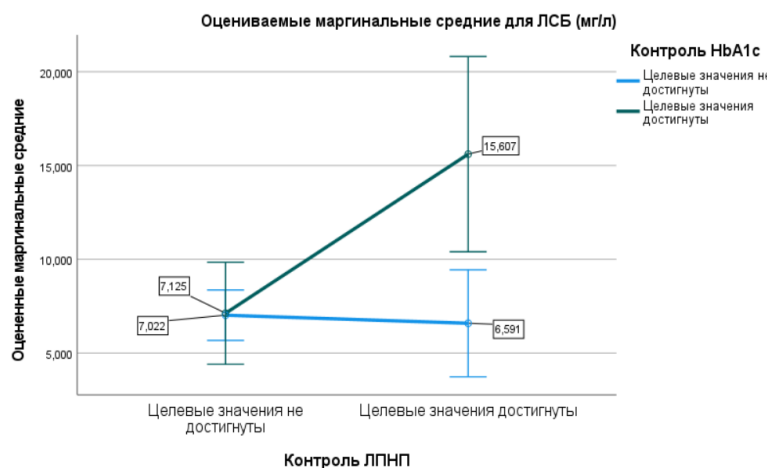


Рис. 1. Влияние факторов на значения липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ).
Fig.1. Effect of factors on lipopolysaccharide-binding protein (LBP) values.

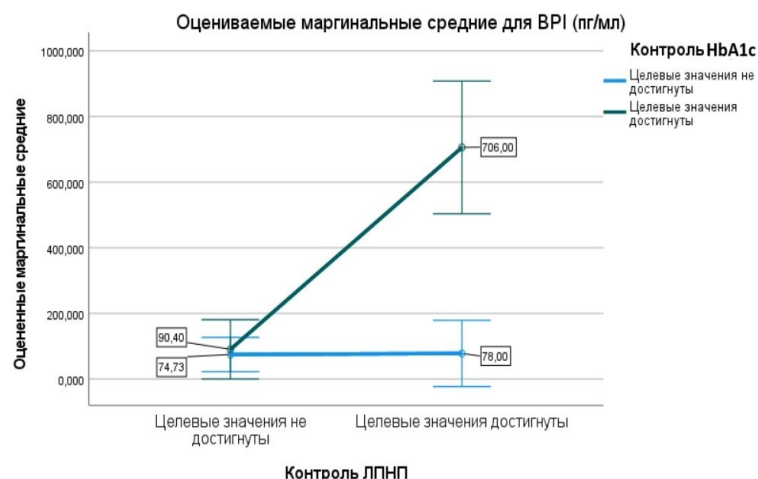


Рис. 2. Влияние факторов на значения бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI).
Fig. 2. Effect of factors on bactericidal permeability-increasing protein (BPI) values.

рушении функций белков, нейтрализующих ЛПС [8]. Известно, что хроническая гипергликемия повреждает эндотелий и усиливает окислительный стресс, что способствует транслокации бактериальных эндотоксинов через кишечный барьер [9]. Снижение HbA1c, вероятно, улучшает целостность барьеров и усиливает синтез ЛСБ и BPI, что подтверждается значимым взаимодействием факторов (HbA1c $\times$ ЛПНП) в нашем анализе ($\eta^2=9,9-34,8\%$, $p<0,05$). Механизм может быть связан с подавлением активации TLR4, которые, как показано в исследованиях, стимулируются гипергликемией через образование конечных продуктов гликирования (AGEs) [4]. Это, в свою очередь, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , что косвенно поддерживает функцию ЛСБ и BPI [2].

Контроль ЛПНП также продемонстрировал значимое влияние на исследуемые показатели ($\eta^2=8,2-35,2\%$), что подчеркивает важность

коррекции дислипидемии. ЛПНП, особенно в условиях их избытка, могут усиливать воспаление через активацию TLR4-зависимых путей и подавление антимикробных белков [7]. Это согласуется с данными о том, что статины, снижающие ЛПНП, уменьшают системное воспаление и эндотоксинемию у пациентов с диабетом [8]. Однако в нашем исследовании лишь 3,3% пациентов получали статины, что ограничивает оценку их вклада. Тем не менее, достижение целевых значений ЛПНП независимо от медикаментозной терапии связано с улучшением функций ЛСБ и BPI, что может быть обусловлено снижением окислительного стресса и восстановлением иммунного ответа [3]. Интересно, что в исследовании Aravindhan et al. (2015) было показано, что даже умеренное снижение ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению уровня ЛПС в крови на 15%, что косвенно подтверждает нашу гипотезу [3]. Кроме того, окисленные ЛПНП, харак-

терные для дислипидемии, способны напрямую ингибировать связывание ЛСБ с ЛПС, что объясняет наблюдаемую корреляцию [10].

Клиническая значимость работы заключается в обосновании необходимости комплексного подхода к управлению СД1, сочетающего контроль гликемии и липидного профиля. Рекомендации по строгому метаболическому контролю, представленные в алгоритмах специализированной помощи [1], получают дополнительное подтверждение в контексте профилактики эндотоксинемии. Усиление активности ЛПС-связывающих систем может снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, которые остаются ведущей причиной смертности при СД1 [1, 8]. Это подчеркивает потенциальную роль контроля HbA1c и ЛПНП не только в управлении диабетом, но и в профилактике его системных осложнений.

Ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки ($n=92$) и преобладание пациентов с длительным стажем заболевания (медиана — 9 лет), что может влиять на обобщаемость результатов. Например, у пациентов с ранними стадиями СД1 метаболические нарушения могут быть менее выражены, а влияние контроля гликемии на ЛСБ — более значимо, что требует отдельного изучения [14]. Кроме того, низкая доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c (18%) и ЛПНП (21,7%), указывает на необходимость оптимизации терапевтических стратегий в реальной клинической практике. Согласно данным международных регистров, такие показатели соответствуют среднемировым значениям, что подчеркивает глобальную проблему недостаточного контроля диабета [10]. Для подтверждения выводов требуются многоцентровые исследования с включением пациентов на ранних стадиях СД1, а также оценкой динамики ЛСБ и ВР1 на фоне интенсивной терапии.

Еще одним ограничением является отсутствие данных о составе микробиоты кишечника, которая играет ключевую роль в транслокации ЛПС [6]. Известно, что дисбиоз усугубляет эндотоксинемия при СД1, а пробиотики могут частично восстановить барьерную функцию [11]. Включение таких параметров в будущие исследования позволит уточнить механизмы наблюдаемых эффектов. Также стоит отметить, что в работе не учитывались диетические факторы, хотя доказано, что потребление жиров и углеводов влияет на уровень ЛПНП и постпрандиальную гликемию [9].

Несмотря на указанные ограничения, работа вносит вклад в понимание взаимосвязи между метаболическим контролем и врожденным иммунитетом при СД1, подчеркивая важность многофакторного подхода в профилактике системного

воспаления и его осложнений. Полученные данные согласуются с концепцией «метаболической памяти», согласно которой длительная гипергликемия программирует устойчивые воспалительные реакции даже после нормализации уровня глюкозы [12]. Это подтверждает необходимость раннего и агрессивного контроля HbA1c, особенно у молодых пациентов. Кроме того, выявленная связь между ЛПНП и ВР1 открывает новые перспективы для использования гиполипидемической терапии в качестве адъювантного метода снижения эндотоксинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение целевых значений HbA1c и ЛПНП значимо улучшает показатели ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, что может снижать риск эндотоксинемии и системного воспаления. Полученные результаты подчеркивают важность строгого контроля гликемии и липидного профиля в рамках комплексного ведения пациентов с СД1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Сухаревой О. Ю. М.; 2025.
2. Lassenius M. I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15. doi:10.2337/dc10-2197.
3. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., et al. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
4. Pan S., Guan Y., Ma Y., et al. Advanced glycation end products correlate with breast cancer metastasis by activating RAGE/TLR4 signaling. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002697. doi:10.1136/bmjdr-2021-002697.
5. Bartels Y. L., van Lent P. L. E. M., van der Kraan P. M. et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493.
6. Okorokov P. L., Anikhovskaia I. A., Volkov I. E., Iakovlev M. Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol Cheloveka*. 2011;37(2):138-41.

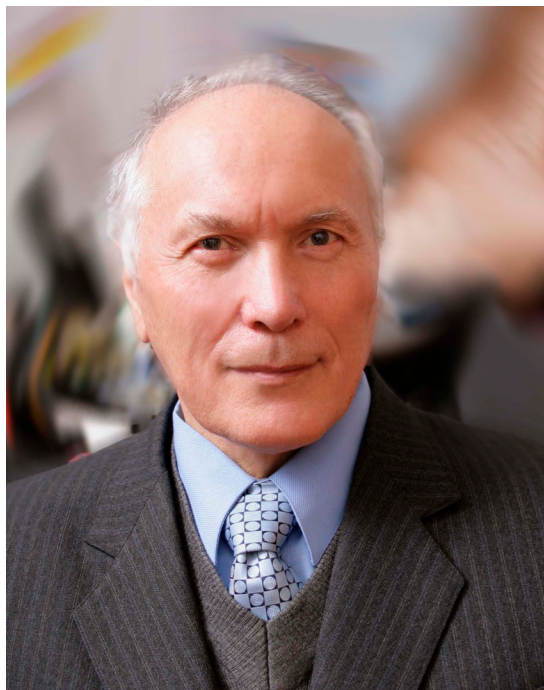
7. Li X., Zhou W., Guo D., et al. Roles of MDA-LDL/OX-LDL/LOX-1 and TNF- α /TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in Myocardial Damage by Implantations of Cardiac Pacemakers in Elderly Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(4):251-265. doi:10.2174/0115701611260215231221072709.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491.
10. Teleb M., Popp Switzer M., Elhanafi S. et al. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):29. doi:10.1007/s11886-016-0700-6.
11. Dovi K. S., Bajinka O., Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081-1094. doi:10.1007/s40200-022-01006-2.
12. Crasto W., Patel V., Davies M. J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005.
- 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
4. Pan S., Guan Y., Ma Y., et al. Advanced glycation end products correlate with breast cancer metastasis by activating RAGE/TLR4 signaling. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002697. doi:10.1136/bmjdr-2021-002697.
5. Bartels Y. L., van Lent P. L. E. M., van der Kraan P. M. et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493.
6. Okorokov P. L., Anikhovskaia I. A., Volkov I. E., Iakovlev M. Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol Cheloveka*. 2011;37(2):138-41.
7. Li X., Zhou W., Guo D., et al. Roles of MDA-LDL/OX-LDL/LOX-1 and TNF- α /TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in Myocardial Damage by Implantations of Cardiac Pacemakers in Elderly Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(4):251-265. doi: 10.2174/0115701611260215231221072709.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491.
10. Teleb M., Popp Switzer M., Elhanafi S. et al. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):29. doi:10.1007/s11886-016-0700-6.
11. Dovi K. S., Bajinka O., Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081-1094. doi:10.1007/s40200-022-01006-2.
12. Crasto W., Patel V., Davies M. J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005.

REFERENCES

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. Dedov I. I., Shestakova M. V., Sukhareva O. Y., eds. Moscow; 2025.
2. Lassenius M. I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15. doi:10.2337/dc10-2197.
3. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N. et al. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
4. Pan S., Guan Y., Ma Y., et al. Advanced glycation end products correlate with breast cancer metastasis by activating RAGE/TLR4 signaling. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002697. doi:10.1136/bmjdr-2021-002697.
5. Bartels Y. L., van Lent P. L. E. M., van der Kraan P. M. et al. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493.
6. Okorokov P. L., Anikhovskaia I. A., Volkov I. E., Iakovlev M. Iu. Intestinal endotoxin in induction of type 1 diabetes. *Fiziol Cheloveka*. 2011;37(2):138-41.
7. Li X., Zhou W., Guo D., et al. Roles of MDA-LDL/OX-LDL/LOX-1 and TNF- α /TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in Myocardial Damage by Implantations of Cardiac Pacemakers in Elderly Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(4):251-265. doi: 10.2174/0115701611260215231221072709.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491.
10. Teleb M., Popp Switzer M., Elhanafi S. et al. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):29. doi:10.1007/s11886-016-0700-6.
11. Dovi K. S., Bajinka O., Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081-1094. doi:10.1007/s40200-022-01006-2.
12. Crasto W., Patel V., Davies M. J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431-455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005.

БАРСУКОВ НИКОЛАЙ ПЕТРОВИЧ

(К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В августе 2025 года исполняется 85 лет видному учёному, доктору медицинских наук, профессору кафедры гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского КФУ им. В. И. Вернадского Барсукову Николаю Петровичу.

Среди многих учёных Медицинского института им. С. И. Георгиевского, а также Крымского государственного сельскохозяйственного института имени М. И. Калинина, как в советское время, так и на современном этапе развития медицинской и ветеринарной науки Николай Петрович Барсуков является одним из самых уникальных представителей Крымской эмбриологической школы, созданной поколениями советских гистологов, который талантливо продолжает научные исследования, руководя и направляя молодых учёных и студентов в гистологических исследованиях морфологии человека и млекопитающих. Опытный педагог высшей школы профессор Н. П. Барсуков увлекает гистологией всё большее число студентов и это позволяет ему выявлять среди них наиболее способных и творческих представителей молодого поколения и планомерно вести их к научным открытиям, способных к написанию

тезисов докладов и статей и представлять их на Всероссийских научных конференциях и съездах.

Николай Петрович родился 9-го августа 1940 года в селе Подосиновка Новохопёрского района Воронежской области. С 1948-го по 1953 годы обучался в Подосиновской неполной средней школе, а с 1953 года в связи с переездом семьи в Крымскую область – в Кольчугинской средней школе, по окончании которой в 1958 году поступил и успешно закончил в 1960 году Ялтинское медицинское училище по специальности помощник провизора. После службы в Советской Армии (1960-1963) поступил в Крымский государственный медицинский институт, который окончил в 1969 году с отличием и был рекомендован для поступления в аспирантуру при кафедре гистологии и эмбриологии (1969-1972), продолжив работу на этой кафедре в качестве ассистента по 1988 год. В 1973 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Развитие стенки желудка человека в пренатальном периоде онтогенеза».

Уже тогда в далекие 70-е годы оформилось основное научное направление исследований Николая Петровича Барсукова – закономерности гисто- и органогенеза человека и животных. Бар-

суковым Н. П. совместно с профессором Шаповаловым Ю. Н. впервые в мире изучена морфология 17-суточного зародыша человека с использованием комплекса гистологических, цитохимических и морфометрических методов исследования.

В 1988 году Николай Петрович был избран по конкурсу на должность доцента кафедры анатомии, гистологии и физиологии факультета ветеринарной медицины, созданного на базе Крымского государственного сельскохозяйственного института им. М. И. Калинина. Работая в этой должности, организовал учебный процесс по дисциплине «Цитология, гистология и эмбриология», участвовал в создании материальной и научной базы кафедры и факультета.

Параллельно с этим он совмещал работу на кафедре гистологии и эмбриологии в медицинском институте, продолжая научные изыскания, итогом которых стала защита в 1996 году диссертации на степень доктора медицинских наук на тему «Индивидуальная и онтогенетическая изменчивость гисто- и органогенезов с учетом общих закономерностей пренатального периода развития человека».

Закономерно с этими процессами в 1990 году Николаю Петровичу Барсукову присвоено учёное звание доцента, а в 2000 году – звание профессора. В 1997 г. избран действительным членом Украинской академии наук национального прогресса. На протяжении многих лет профессор Н. П. Барсуков активно сотрудничает с учеными других морфологических и клинических кафедр: нормальной и патологической анатомии, фармакологии, хирургии, кожных болезней и др., расширяя междисциплинарные связи морфологической науки. Одновременно профессор Н. П. Барсуков освещает историю Крымской эмбриологической школы, созданной профессором Б. П. Хватовым и его учениками – Е. Ю. Шаповаловым, В. А. Королевым, Б. В. Троценко, А. И. Брусиловским. В соавторстве с другими сотрудниками кафедры по этому вопросу Николаем Петровичем опубликован ряд работ.

С 1996-го года Николай Петрович работал в должности профессора кафедры анатомии, гистологии и физиологии Крымского государственного агротехнологического университета, а с сентября 1997 года по декабрь 2015 года заведовал кафедрой охраны труда и безопасности жизнедеятельности с курсами гистологии и радиобиологии Крымского государственного агротехнологического университета.

В январе 2016 года в связи с реорганизацией кафедр его переводят на должность профессора кафедры анатомии и физиологии животных Академии биоресурсов и природопользования, а с октября 2019 года – профессора кафедры ги-

стологии и эмбриологии института Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (структурные подразделения КФУ им. В. И. Вернадского).

Изобретательный ум профессора Н. П. Барсукова привлекает к научным исследованиям новые группы обучающихся и предлагает им актуальные темы исследования, например, изучение видовых особенностей строения слизистой оболочки мочевого пузыря человека и некоторых домашних животных. Доклад группы студентов по этой теме на Международном научном форуме молодых учёных (г. Воронеж, 2025) отмечен дипломом Первой степени.

Свой юбилей профессор Николай Петрович Барсуков встречает с новыми научными разработками и идеями, которым наверняка суждено дать начало новым научным направлениям работы Крымской эмбриологической школы, что отражается в очередных научных статьях.

Можно с гордостью отметить, что профессор Н. П. Барсуков является автором и соавтором более 300 публикаций, среди которых 8 учебных пособий (5 из них с грифом МинАПК Украины), двух республиканских учебных программ, 4-х авторских свидетельств на изобретения.

Профессор Н. П. Барсуков – неоднократный участник ряда Всесоюзных съездов анатомов, гистологов и эмбриологов, международных (Чехословакия, Румыния, Болгария, США) научных форумов и конференций стран ближнего зарубежья (Казахстан, Литва, Молдова, Эстония). Его научные достижения в области эмбриологии являются общепризнанными, включены в ряд монографий и руководств, в том числе иностранных. Многие научные разработки и открытия профессора Н. П. Барсукова включены в учебник «Гистология, цитология, эмбриология» для медицинских вузов (Москва, 1983; 1989; 2000, 2021 / ред. Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина).

В 2021 году вышло в свет 7-е издание этого учебника для студентов медицинских вузов, соавтором и одним из научных редакторов которого является профессор Н. П. Барсуков. Этот учебник успешно используется и для подготовки специалистов и ветеринарной медицины.

В 2022 году 7-е издание этого учебника вышло в свет на английском языке. В 2025 году в издательстве Лань вышло 7-е издание учебного пособия «Цитология, гистология, эмбриология», автором которого является профессор Н. П. Барсуков.

Следует отметить, что профессор Н. П. Барсуков, разрабатывая учебные материалы для учебных пособий и учебников по гистологии и эмбриологии создал уникальные структурные схемы одной из которых является схема строения плацент различных морфологических типов.

Зарисовку и конструирование таких схем профессор проводит лично, используя собственные художественные и аналитические способности, что придаёт оригинальность его учебным материалам и высоко ценится обучающимися.

Барсуков Н. П. подготовил 4-х кандидатов наук. В настоящее время является научным консультантом по докторской диссертации и научным руководителем по кандидатской диссертации.

Наряду с научной деятельностью Н. П. Барсуков – активный участник общественной жизни вузов и города Симферополя. В разные годы он являлся председателем студенческого профкома и членом партийного комитета Крымского медицинского института, секретарём партийной организации факультета ветеринарной медицины Крымского сельскохозяйственного института, членом Крымского областного комитета профсоюза медицинских работников, членом Крымского Республиканского совета по безопасности жизни и деятельности населения и чрезвычайным ситуациям, членом редакционной коллегии научных изданий Крымского медицинского института и по ветеринарной медицине Крымско-

го агротехнологического университета, редактором журнала «Студенческий вестник аграрных наук». Многие годы профессор Н. П. Барсуков редактирует научные статьи, журналы, учебники и в этой работе всегда отличается высоким профессионализмом, принципиальностью, выверяя и исправляя ошибки молодых авторов и направляя их к эталонам современной научной медицинской номенклатуры, орфографии и грамматике русского языка.

Сегодня профессор Н. П. Барсуков является членом специализированного учёного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского. Ему присвоено почётное звание «Заслуженный профессор» и ветеран труда Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Он награждён двумя почётными грамотами Министерства агропромышленного комплекса Украины, грамотами Крымского обкома профсоюзов, ЦК ВЛКСМ, ЦК ЛКСМУ, многочисленными грамотами вузов, в которых он плодотворно трудился и продолжает работать в настоящее время.

Коллективы кафедр гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского (зав. кафедрой профессор Шаповалова Е. Ю.), анатомии и физиологии животных Агротехнологической академии (зав. кафедрой профессор Лемещенко В. В.), заслуженный работник науки и техники Республики Крым, профессор кафедры патологической физиологии Харченко В.З., студенты, учёные и сотрудники ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» от всей души поздравляют профессора Николая Петровича Барсукова с юбилейной датой, желают ему крепкого здоровья, долголетия и дальнейших творческих успехов.

Подписано в печать: 27.06.2025 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60х84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7