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

2026, том 16, № 3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин, член-корреспондент РАН (главный редактор)
И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)
М. А. Плотникова (ответственный секретарь)

В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. С. Агеева (Симферополь, Россия), **А. А. Биркун** (Симферополь, Россия),
Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), **Л. ДуБаске** (Вашингтон, США),
Е. А. Захарьян (Симферополь, Россия), **Е. Ю. Зяблицкая** (Симферополь, Россия),
М. А. Кривенцов (Симферополь, Россия), **А. В. Матвеев** (Москва, Россия),
О. Матсуо (Осакасаяма, Япония), **В. Ю. Михайличенко** (Симферополь, Россия),
В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), **В. Б. Павленко** (Симферополь, Россия),
А. В. Петров (Симферополь, Россия), **А. Петросян** (Омаха, США),
И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), **Т. П. Сатаева** (Симферополь, Россия),
Спаллоне Альдо (Рим, Италия), **Г. М. Тарман** (Инсбрук, Австрия),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), **Ю. И. Шрамко** (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Первобытная медицина вне времени». Церемонии рисования песком у американских индейцев навахо — необычайно красивые примеры первобытной медицины, воплощающие все ее элементы: физиотерапию, психотерапию, религию, магию, пение и знания о лекарствах. «Певец» (знахарь) поет, молится и манипулирует магико-религиозными артефактами. Лечебные травы, которые дают пациенту, разделяют «певец» и зрители в этом первобытном обряде поиска здоровья.

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 № 4 от 27.05.2026 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», 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Губанова Е. В., Казакова Д. К., Краснова М. В., Гуреев В. В., Епифанов А. А., Исламова М. Н., Касьянов А. А., Зорин И. А., Матевосян А. Г., Максарова Д. Д.
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА 5

Gubanova E. V., Kazakova D. K., Krasnova M. V., Gureev V. V., Epifanov A. A., Islamova M. N., Kasianov A. A., Zorin I. A., Matevosian A. G., Maksarova D. D.
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UTERINE LEIOMYOMA DEPENDING ON AGE 5

Зурабов М. Б., Донцов И. Д., Маркаров А. И., Гусева А. А., Касьянов А. А., Самборская Е. А., Максарова Д. Д., Цибулевский А. Ю.
МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОНОИОДАЦЕТАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОАРТРИТА: ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 13

Zurabov M. B., Dontsov I. D., Markarov A. I., Guseva A. A., Kasyanov A. A., Samborskaya E. A., Maksarova D. D., Tsibulevsky A. Yu.
MODELING OF EXPERIMENTAL MONOIODOACETATE-INDUCED OSTEOARTHRITIS: HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS 13

Затолокина М. А., Тверской А. В., Мухина Т. С., Воронина А. А., Качмарская Л. М.
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СУСТАВНОГО ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА И СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ В ДИНАМИКЕ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА 20

Zatolokina M. A., Tverskoy A. V., Mukhina T. S., Voronina A. A., Kachmarskaya L. M.
MORPHOFUNCTIONAL REORGANIZATION OF ARTICULAR HYALINE CARTILAGE AND SUBCHONDRAL BONE DURING THE PROGRESSION OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC LESIONS OF THE KNEE JOINT 20

Колмакова Т. С., Акименко, М. А., Лосева Е. С.
ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ 27

Kolmakova T. S., Akimenko M. A., Loseva E. S.
THE INFLUENCE OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS ON THE INDIVIDUAL PROPERTIES OF THE NERVOUS SYSTEM OF ADOLESCENTS 27

Оксузян А. В.
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА 34

Oksuzyan A. V.
COMPARATIVE FEATURES OF SIALOGLYCOPROTEIN METABOLISM IN THE TISSUES OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE OF RATS IN VARIOUS MODELS OF FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF ADEMETIONINE ADMINISTRATION 34

Пашковская Д. В., Загулова Д., Ласукова Т. В., Позднякова Н. В., Горбунов А. В., Колобовникова Ю. В.
ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО ЧАСТОТЕ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ПРИ НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ТРЕВОЖНОСТИ И УТОМЛЕНИЯ 43
Pashkovskaya D. V., Zagulova D., Lasukova T. V., Pozdnyakova N. V., Gorbunov A.V., Kolobovnikova Yu. V.
THE EFFECT OF BIOFEEDBACK ON HEART RATE AUTONOMIC REGULATION IN A NORMAL ANXIETY AND FATIGUE 43

Филиппов А. И., Чернышев Г., Сазонова М. В., Пискунов А. А., Холдеенко В. Д., Кажуро Д. В., Седляров М. В., Талер А.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАНГИОМЫ КОЖИ 50
Filippov A. I., Chernyshev H., Sazonova M. V., Piskunov A. A., Holdeenko V. D., Kazhura D. V., Sedlyarov M. V., Thaler A.
COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF SKIN HEMANGIOMAS 50

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Gupta Nirupma, Shrivastava Avneesh, Gupta Naman, Ageeva E. S.
VITAMIN B12 DEFICIENCY: A REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT 56
Гупта Нирупма, Шривстава Авнееш, Гупта Наман, Агеева Е. С.
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B12: ОБЗОР ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ 56

Николенко В. Н., Жарикова Т. С., Шепелев И. Ф., Макаров И. В., Преображенская У. С., Дроздова М. В., Орлюк М. А., Баландин А. А., Жариков Ю. О., Крохмальная А. В.
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ОТ ТРАДИЦИОННОЙ АНАТОМИИ К 3D МОДЕЛИРОВАНИЮ 70
Nikolenko V. N., Zharikova T. S., Shepelev I. F., Makarov I. V., Preobrazhenskaya U. S., Drozdova M. V., Orlyuk M. A., Balandin A. A., Zharikov Yu. O., Krohmalnaya A. V.
PROSPECTS FOR USING MODERN TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED VISUALIZATION OF DIGESTIVE SYSTEM ORGANS: FROM TRADITIONAL ANATOMY TO 3D MODELING 70

Федуличев П. Н., Румянцева З. С., Шадчнева Н. А., Эседова А. Э., Радаева О. А., Матвеева Л. В., Идрисова М. А., Сыщикова О. В., Майлян Д. Э., Федуличев Д. П., Рожнов А. А.
ВИТАМИН D И ОСТЕОАРТРИТ 83
Fedulichev P. N., Rumyantseva Z. S., Shadchneva N. A., Esedova A. E., Radaeva O. A., Matveeva L. V., Idrisova M. A., Syshchikova O. V., Mailyan D. E., Fedulichev D. P., Rozhnov A. A.
VITAMIN D AND OSTEOARTHRITIS 83

Шурыгина О. В., Косорлукова О. А., Тугушев М. Т., Петрова А. А.
ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН КАК СИСТЕМНЫЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА РЕПРОДУКЦИИ 95
Shurygina O. V., Kosorlukova O. A., Tugushev M. T., Petrova A. A.
WOMEN'S OBESITY AS A SYSTEMATIC FACTOR IN REPRODUCTIVE DYSFUNCTION 95

УДК 618.14–006.36 DOI:10.5281/zenodo.23323716

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Губанова Е. В.[1], Казакова Д. К.[1], Краснова М. В.[1], Гуреев В. В.[2], Епифанов А. А.[3],

Исламова М. Н.[1], Касьянов А. А.[1], Зорин И. А.[1], Матевосян А. Г.[1], Максарова Д. Д.[1]

[1]Инженерно-физический институт биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), 115409, Каширское шоссе, д. 31, Москва, Россия

[2]ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», 119454, проспект Вернадского, д.78, Москва, Россия

[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Москва, Россия

Для корреспонденции: Губанова Евгения Владиславовна, кафедра фундаментальной медицины Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ, e-mail: gubanovajane@gmail.com

For correspondence: Evgeniia V. Gubanova, Department of Fundamental Medicine at the Engineering Physics Institute of Biomedicine at the MEPhI, e-mail: gubanovajane@gmail.com

Information about authors:

Gubanova E. V., https://orcid.org/0009-0001-5770-4303
Kazakova D. K., https://orcid.org/0009-0004-6375-8684
Krasnova M. V., https://orcid.org/0009-0006-3615-6789
Gureev V. V., https://orcid.org/0000-0003-1433-1225
Epifanov A. A., https://orcid.org/0000-0003-4111-6037
Islamova M. N., https://orcid.org/0000-0001-8447-2600
Kasianov A. A., https://orcid.org/0009-0004-0248-9126
Zorin I. A., https://orcid.org/0000-0002-1621-7015
Matevosian A. G., https://orcid.org/0009-0008-7896-2337
Maksarova D. D., https://orcid.org/0009-0005-9999-2277

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический анализ лейомиомы матки в зависимости от возраста пациенток, локализации узлов, их множественности и размеров, клинического течения, структуры жалоб и наличия сопутствующих заболеваний. Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациенток с лейомиомой матки (n=288), находившихся на оперативном лечении. Оценивали жалобы, гинекологический и соматический анамнез, данные клинико-морфологического исследований. Результаты. Среди жалоб и клинических проявлений наиболее частыми были аномальные маточные кровотечения, обильные менструации, болевой синдром, дисменорея; реже отмечались анемия и бесплодие. Субсерозная локализация узлов (тип 5-7 по FIGO) являлась наиболее распространенной (n=156, 57,2%). Однако субмукозные (тип 0-2 по FIGO, n=48, 16,7%) и интрамуральные узлы (тип 3-4 по FIGO, n=84, 29,2%) сопровождались более выраженной клинической симптоматикой в сравнении с клинической картиной у пациенток с субсерозными узлами миомы матки. Полученные данные показали особенности клинической картины лейомиомы в зависимости от локализации и размеров узлов в различных возрастных группах, что определяет выбор тактики ведения пациенток. Заключение. В ходе ретроспективного анализа пациенток с лейомиомой матки выявлена взаимосвязь возраста женщин с клиническим течением заболевания и морфологическими особенностями, что определяет дальнейшую тактику ведения пациенток.

Ключевые слова: лейомиома матки, локализация узлов, миомэктомия, морфотип лейомиомы.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UTERINE LEIOMYOMA DEPENDING ON AGE

Gubanova E. V.[1], Kazakova D. K.[1], Krasnova M. V.[1], Gureev V. V.[2], Epifanov A. A.[3],

Islamova M. N.[1], Kasianov A. A.[1], Zorin I. A.[1], Matevosian A. G.[1], Maksarova D. D.[1]

[1]Engineering Physics Institute MEPhI, Moscow, Russia

[2]«MIREA - Russian Technological University», Moscow, Russia

[3]«Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba» (RUDN), Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to conduct a comparative clinical and morphological analysis of uterine leiomyoma based on patient age, nodule location, multiplicity, and size, clinical course, pattern of complaints, and the presence of comorbidities. Material and Methods. A retrospective analysis of the medical records of patients with uterine leiomyoma (n=288) undergoing surgical treatment was conducted. Complaints, gynecological and somatic histories, and clinical and morphological examination data were assessed. Results. Among the complaints and clinical manifestations, the

most frequent were abnormal uterine bleeding, heavy menstruation, pain syndrome, dysmenorrhea; less common were anemia and infertility. Subserous localization of nodes (FIGO types 5-7) was the most common (n=156, 57.2%). However, submucosal (FIGO types 0-2, n=48, 16.7%) and intramural nodes (FIGO types 3-4; n=84, 29.2%) were accompanied by more pronounced clinical symptoms in comparison with the clinical picture in patients with subserous uterine fibroid nodes. The obtained data showed the features of the clinical picture of leiomyoma depending on the location and size of the nodes in different age groups, which determines the choice of patient management tactics. Conclusion. A retrospective analysis of patients with uterine leiomyoma revealed a relationship between the women's age, the clinical course of the disease, and its morphological features, which determines subsequent patient management.

Key words: uterine leiomyoma, node localization, myomectomy, leiomyoma morphotype.

Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин репродуктивного возраста и одной из частых причин аномальных маточных кровотечений, тазовой боли, дисменореи, анемии и снижения качества жизни [2; 8]. Современные данные свидетельствуют о том, что лейомиома матки представляет собой гетерогенную группу доброкачественных новообразований матки, различающихся по биологии роста и взаимодействию с элементами микроокружения [1; 4]. Учитывая значимую долю хирургических вмешательств при лечении лейомиомы, заболевание имеет существенное социально-экономическое значение [8].

Среди факторов риска лейомиомы матки можно выделить – генетические факторы, раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, перименопаузальный период, ожирение [4; 6; 10]. Существенную роль играют изменения иммунного микроокружения узла [1]. При этом, клиническая картина лейомиомы остается вариабельной: у одних пациенток крупные множественные узлы ассоциированы с бессимптомным течением, тогда как у других сопровождаются аномальными маточными кровотечениями, гиперменореей, дисменореей, анемией и нарушением репродуктивной функции [9; 13].

Клинический интерес представляет своевременность выявления лейомиомы матки, которые нередко диагностируются у подростков и женщин в возрастной группе до 30 лет [6; 10]. У пациенток данной когорты отмечены гиперменорея, дисменорея с сопутствующей анемией, при этом стандартные методы гормональной терапии часто могут быть недостаточно эффективными [2; 3; 6]. Детализация локализации узлов (тип узлов по FIGO, их размеры и количество), возраст, а также выраженность симптомов заболевания являются основополагающими для определения тактики лечения пациенток [11].

Таким образом, представляется целесообразным проведение сравнительного ретроспективного клинико-морфологического анализа лейомиомы матки у пациенток различных возрастных групп с учетом локализации узлов.

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический анализ лейомиомы матки в зависимости от возраста пациенток, локализации узлов, их множественности и размеров, клинического течения, структуры жалоб и наличия сопутствующих заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации и архивного материала (парафиновые блоки) пациенток (n=288), находившихся на оперативном лечении в гинекологическом отделении (учреждение) с диагнозом по ICD-11: Лейомиома матки (2E86.0 – Leiomyoma of uterus). Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», а также соответствовало требованиям Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013).

Все пациентки в зависимости о возраста были разделены на три группы:

- группа I (n = 12) – ранний репродуктивный возраст (≤ 30 лет; n=12);
- группа II (n = 216) – репродуктивный возраст (31-45 лет; n=216);
- группа III (n = 60) – пременопауза и постменопауза (≥ 46 лет; n=60).

При анализе клинических данных учитывали: возраст (M±SD); ИМТ; структуру жалоб (симптомное/бессимптомное); гинекологический анамнез (возраст менархе, паритет, гинекологические заболевания, внутриматочные манипуляции в анамнезе); локализацию лейомиоматозных узлов и их множественность (субмукозные – тип 0-2 по FIGO, интрамуральные – тип 3-4 по FIGO, субсерозные – тип 5-7 по FIGO); анамнез жизни; сопутствующие заболевания; 8) методы оперативного лечения.

Гистологическое исследование.

Фрагменты лейомиомы матки фиксировали в 10% формалине, заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Срезы окрашивали ге-

матоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM2000 с возможностью микрофотосъемки. С полученных цифровых изображений в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении ×400 проводили анализ морфометрических показателей с использованием программного обеспечения Leica Application Suite (версия 4.9.0) и ImageJ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 12.0 (IBM Analytics, США). Нормальность распределения количественных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение считали нормальным при p >0,05. Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические методы в зависимости от характера распределения данных: количественные данные, не противоречащие нормальному распределению, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения применяли U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе медицинской документации пациенток (n=288) с лейомиомой матки по локализации преобладали субсерозные узлы (типы 5, 6, 7 по FIGO), которые в 1,2 раза встречались чаще, чем интрамуральные (типы 3-4 по FIGO) и субмукозные (типы 0-2 по FIGO).

Клиническое течение в выборке напрямую зависело от типа лейомиоматозного узла. Субмукозные лейомиомы (тип 0, 1, 2 по FIGO), вне зависимости от размеров сопровождались аномальными маточными кровотечениями, дисменореей и нарушениями репродуктивной функции, что, вероятно, обусловлено локализацией узлов, деструктивными изменениями эндометрия и дисбалансом ключевых маркёров локального гемостаза. Интрамуральные лейомиомы, локализующиеся в толще миометрия (тип 4 по FIGO), чаще являлись бессимптомными, в то время как интрамуральные узлы 3-го типа по FIGO характеризовались вариабельным клиническим течением, схожим с узлами 0-2 типа по FIGO.

Клинические проявления у пациенток с субсерозными узлами лейомиомы (тип 5-7 по FIGO) в большинстве случаев отсутствовали. В то же время при больших размерах узла (более 5 см) возрастала частота выявления симптомов компрессии соседних органов – диспареунии, дизурии и боли внизу живота.

При анализе жалоб у пациенток отмечены: обильные менструации, межменстральные маточные кровотечения, болевой синдром, а также бесплодие, ассоциированное с миомой матки.

Анализ пациенток с лейомиомой матки показал вариабельность клинических проявлений опухоли: у большинства пациенток заболевание сопровождалось обильными менструациями, слабостью, головокружением и сонливостью на фоне анемии, болевым синдромом, включая дисменорею и диспареунию, что согласуется с данными литературы [2; 3; 6]. Обращает на себя внимание связь клинического проявления миоматозных улов с их локализацией и мноедсвтенным ростом. В нашей выборке субмукозная (тип 0-2 по FIGO) и интрамуральная лейомиомы (тип 3-4 по FIGO) чаще ассоциировалась с симптомным течением, тогда как при субсерозном расположении (тип 5-7 по FIGO) симптоматика встречалась существенно реже. Данные результаты сопоставимы с функциональными особенностями матки – нарушением сократительной активности миометрия при множественных узлах миомы и их субмукозной локализации [2; 12]. Важно отметить, что выраженное симптомное течение чаще отмечалось у женщин старшей возрастной группы.

Анализ медицинской документации показал, что в структуре сопутствующих состояний наиболее часто встречались рубец на матке после ранее перенесённых оперативных вмешательств (в том числе после кесарева сечения или миомэктомии) и анемия. Существенное место среди сопутствующих факторов также занимали повышенные значения ИМТ, что позволяет рассматривать особенности массы тела как один из компонентов общего клинического фона у пациенток с лейомиомой матки. Несколько реже отмечались внутриматочные манипуляции в анамнезе и полипы эндометрия с гиперплазией эндометрия. Кроме того, у части пациенток выявлялись артериальная гипертензия, тиреоидная патология и варикозное расширение вен нижних конечностей. Значительно реже регистрировались аденомиоз и доброкачественные образования молочной железы. В единичных наблюдениях отмечались воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, инфекции, передающиеся половым путём, и фиброзно-кистозная мастопатия (рис. 1).

Структура сопутствующих состояний коррелировала с возрастом женщин, отражая неоднородность клинического фона (рис. 2). В III-ей группе (≥ 46 лет; n=60) наблюдали высокую частоту обильных менструаций и, в следствие чего, у большинства пациенток отмечалась анемия. У пациенток II-ой группы (31-45 лет, n=216) отмечены 2 и более оперативных вмешательства на органах малого таза по поводу гиперпластических процессов эндометрия/полипов эндометрия, аденомиоза, и прерывания беременности (рубец на матке/внутриматочные операции). В этой же

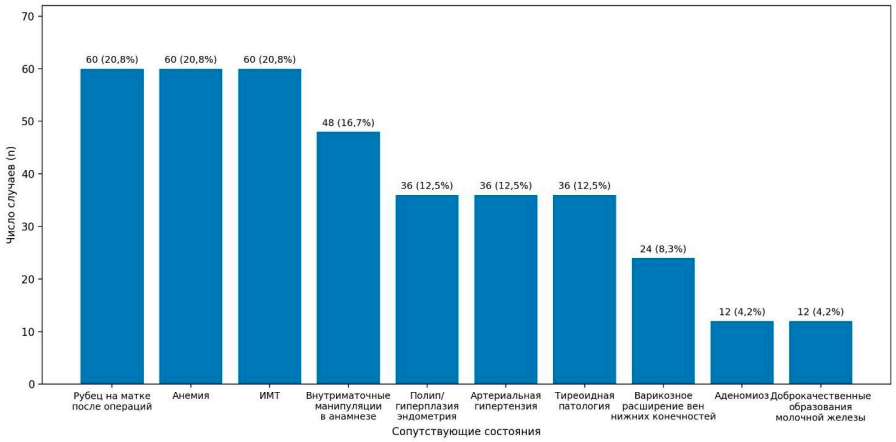


Рис. 1. Сопутствующие состояния у пациенток с лейомиомой матки.
Fig. 1. Comorbidities in patients with uterine leiomyoma.

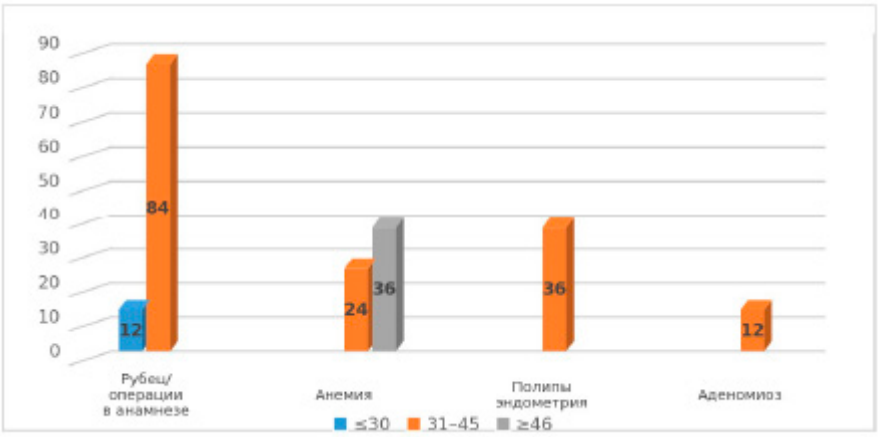


Рис. 2. Сопутствующие состояния по возрастным группам.
Fig. 2. Associated conditions by age group.

группе более высокая частота обильных менструаций, болевого синдрома и бесплодия. Менее всего сопутствующих заболеваний обнаружили у пациенток I-ой группы (≤30 лет, n=12), для которых были характерны прежде всего оперативные вмешательства. Все полученные данные статистически достоверны и отражают взаимосвязь возраста, локализацию и клинические проявления миоматозных узлов. Выявленные различия в структуре коморбидного фона между группами также определяют не только клиническую картину, но и тактику дальнейшего лечения пациенток.

Морфологическая картина в микропрепаратах пациенток (n=288) не зависела от возраста: лейомиоматозные узлы были представлены типичной доброкачественной гладкомышечной опухолью, построенной из пучков веретеновидных лейомиоцитов без признаков клеточной атипии и высокой митотической активности. Вместе с тем в части наблюдений выявлялись очаговые вторичные изменения в виде гиалиноза и фиброза, что требовало их сопоставления с возрастной принадлежностью пациенток. У пациенток I-ой группы морфологическая картина в большей степени соответствовала типичному строению лейомиомы без выраженных вторичных изменений. Во II-ой группе наряду с типичным строением узлов встречались очаговые дегенеративные изменения. У пациенток III-ей группы морфологическая картина также соответствовала доброкачественной лейомиоме, однако при наличии гиалиноза и фиброза такие изменения могли отражать более длительное развитие узла и возраст-ассоциированную тканевую перестройку. В целом полученные данные указывают на то, что гистологическое строение лейомиомы не отличается от возраста, но влияет на выраженность вторичных морфологических изменений (рис. 3).

При морфологическом исследовании особенно важно определить вариант лейомиомы, степень фиброза, особенности развития сосудистого компонента (индекс васкуляризации) и другие характеристики узла, необходимые для корректного сопоставления клинических проявлений с морфотипами лейомиом и дифференциальной диагностики редких вариантов [5]. Тем не менее, учитывая современную информацию о роли элементов микроокружения, ремоделирования вне-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток с лейомиомой матки по возрасту.
Table 1. Comparative characteristics of patients with uterine leiomyoma across age.

Критерий	≤30 лет (n=12)	31-45 лет (n=216)	≥46 лет (n=60)
Возраст, M±SD, лет	26,0 ± 0,0	38,9 ± 4,6	47,6 ± 2,6
Анатомическая локализация узлов			
Субмукозная, n (%)	0 (0,0)	48 (22,2)	0 (0,0)
Интрамуральная, n (%)	0 (0,0)	36 (16,7)	48 (80,0)
Субсерозная, n (%)	12 (100,0)	132 (61,1)	12 (20,0)
Клиническое течение			
Симптомное, n (%)	0 (0,0)	132 (61,1)	60 (100,0)
Бессимптомное, n (%)	12 (100,0)	84 (38,9)	0 (0,0)
Структура жалоб среди симптомных пациенток			
АМК/Обильные менструации, n/Nsym (%)	0/0 (-)	96/132 (72,7)	48/60 (80,0)
Болевой синдром /диспареуния/дисменорея, n/Nsym (%)	0/0 (-)	72/132 (54,5)	24/60 (40,0)
Бесплодие, связанное с наличием миомы матки, n/Nsym (%)	0/0 (-)	36/132 (27,3)	0/60 (0,0)
Сопутствующие состояния			
Доброкачественные образования молочной железы, n (%)	0 (0,0)	12 (5,6)	0 (0,0)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	0 (0,0)	24 (11,1)	0 (0,0)
Тиреоидная патология, n (%)	0 (0,0)	36 (16,7)	0 (0,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	0 (0,0)	12 (5,6)	24 (40,0)
Внутриматочные манипуляции в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	36 (16,7)	0 (0,0)
ИМТ, n (%)	12 (100,0)	36 (16,7)	12 (20,0)
Рубцы на матке/операции в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	60 (27,8)	0 (0,0)
Полип эндометрия и гиперплазия эндометрия, n (%)	0 (0,0)	24 (11,1)	0 (0,0)
Аденомиоз, n (%)	0 (0,0)	12 (5,6)	0 (0,0)
Способы лечения			
Миомэктомия, n (%)	12 (100,0)	156 (72,2)	24 (40,0)
Гистерорезектоскопия/Шейвинг, n (%)	0 (0,0)	60 (27,8)	12 (20,0)
Экстирпация матки/Надвлагалищная ампутация матки, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (20,0)

клеточного матрикса и иммунных механизмов в прогрессировании лейомиомы, расширение морфологического (иммуногистохимического) исследования и унификация патоморфологического описания представляются перспективными направлениями для дальнейшей работы [1; 4].

В структуре оперативного лечения лейомиомы матки преобладали органосохраняющие подходы, преимущественно миомэктомия лапароскопическим доступом, гистерорезектоскопическая миомэктомия, реже – лапароскопическая экстирпация матки или надвлагалищная ампутация матки. Выбор тактики оперативного вмешательства напрямую зависел от возраста пациентки и ее репродуктивных планов, а также от локализации и размеров доминирующих миоматозных узлов.

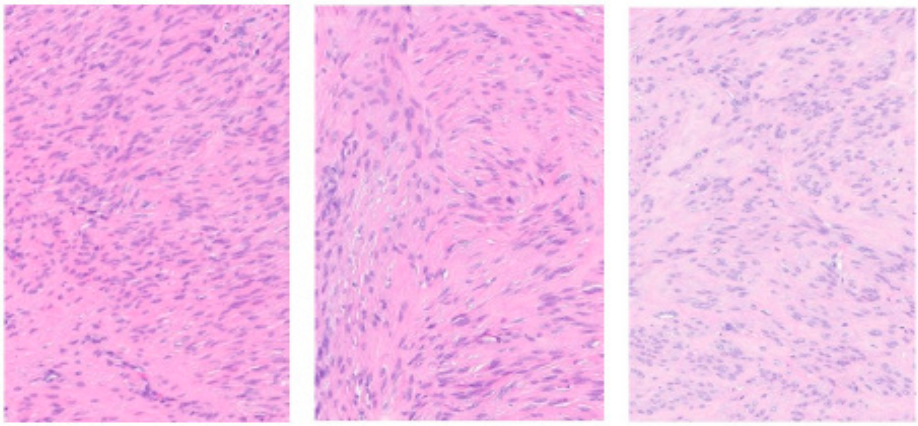


Рис. 3. Лейомиома матки. Окраска гематоксилином и эозином, увел. х10. Группы: слева - I-я, посередине - II-я, справа - III-я.
Fig. 3. Uterine leiomyoma. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×10. Groups: left – group I, middle – group II, right – group III.

При субсерозной и субмукозной формах выполнялась миомэктомия, реже – комбинированное лечение и гистероскопические вмешательства. При интрамуральной форме выполнялись миомэктомия и гистерэктомия. Комбинированное лечение включало миомэктомию в сочетании с гистерорезектоскопией; к гистероскопическим вмешательствам относили гистерорезектоскопию/ шейвинг; в категорию гистерэктомии были включены экстирпация матки и надвлагалищная ампутация матки (рис. 4).

Таким образом, полученные данные подчёркивают важность комплексного подхода к диагностике лейомиомы матки, который должен учитывать не только размер и множественность узлов, локализацию и морфологические характеристики, а также возраст и оценку репродуктивного потенциала для определения персонализированного подхода в лечении пациенток.

Таким образом, анализ пациенток с лейомиомой матки, распределённых на три возрастные группы позволил не только определить харак-



Рис. 4. Распределение способов лечения по локализации лейомиомы матки.
Fig. 4. Distribution of treatment methods by location of uterine leiomyoma.

теристики течения заболевания в зависимости от возраста, но и сопоставить эти параметры с анатомической локализацией лейомиоматозных узлов, клиническим течением заболевания, сопутствующими заболеваниями и методами оперативного лечения. Установлено, что основную часть выборки составляли пациентки репродуктивного возраста (цифра). Средний возраст обследованных женщин составил 40,21±6,24 года. Наиболее часто выявлялись субсерозные узлы, для которых чаще было характерно бессимптомное течение. Среди жалоб преобладали обильные менструации, а также болевой синдром. (Табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе ретроспективного анализа пациенток с лейомиомой матки выявлена взаимосвязь возраста женщин с клиническим течением заболевания

и морфологическими особенностями, что определяет дальнейшую тактику ведения пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Saad E. E., Michel R., Borahay M. A. Immunosuppressive tumor microenvironment and uterine fibroids: role in collagen synthesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2024;75:93-100. doi:10.1016/j.cytogfr.2023.10.002.

2. Vannuccini S., Petraglia F., Carmona F., Calaf J., Chapron C. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. Fertil Steril. 2024;122(1):20-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.04.041.

3. Barseghyan M., Chae-Kim J., Catherino W. H. The efficacy of medical management of leiomyoma-associated heavy menstrual bleeding: a mini review. F S Rep. 2023;5(1):4-8. doi:10.1016/j.xfre.2023.10.003.

4. Dolmans M. M., et al. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions. Fertil Steril. 2024;122(1):6-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.02.048.

5. Zhang X., Wang C., Shen D. The use of clinicopathological, immunohistochemistry and molecular detection in the diagnosis of fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas. Pathol Res Pract. 2024;253:154916. doi:10.1016/j.prp.2023.154916.

6. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M. V., Ali M., Elkafas H., Boyer T. G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719. doi:10.1210/endrev/bnab039.

7. Chen I., Kives S., Randle E., Rattray D., Sanders A., Vilos G. Guideline No. 461: The Management of Uterine Fibroids. J Obstet Gynaecol Can. 2025;47(8):102970. doi:10.1016/j.jogc.2025.102970.

8. Hazimeh D., Coco A., Casubhoy I., Segars J., Singh B. The Annual Economic Burden of Uterine Fibroids in the United States (2010 Versus 2022): A Comparative Cost-Analysis. Reprod Sci. 2024;31(12):3743-3756. doi:10.1007/s43032-024-01727-0.

9. Song S., Park S., Song B. M., Lee J. E., Cha C., Park H. Y. Risk of uterine leiomyomata with menstrual and reproductive factors in premenopausal women: Korea nurses' health study. BMC Womens Health. 2023;23(1):305. doi:10.1186/s12905-023-02447-4.

10. Murphy C. A., Zarudskaya O., Kakish C., Zoorob D., Seo-Patel S. Uterine Fibroid in a 16-Year-Old Adolescent Managed with a Fertility-Sparing Approach: A Case Report and Review of the Literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34(3):427-431. doi:10.1016/j.jpag.2020.12.016.

11. Демяшкин Г. А., Терлоев И. М., Касанова М. Н., Борисов Я. С. Иммуногистохимическая характеристика эндометриоза стенки толстой кишки. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017;7(4):5-13.

12. Donnez J., Taylor H. S., Marcellin L., Dolmans M. M. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management. Fertil Steril. 2024;122(1):31-39. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.02.049.

13. Оразов М. Р., Демяшкин Г. А., Хамошина М. Б., Закирова Я. Р., Жарков Н. В., Батов М. А. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе: варианты лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017;(3):117-125. doi:10.24411/2303-9698-2017-00044.

REFERENCES

1. Saad E. E., Michel R., Borahay M. A. Immunosuppressive tumor microenvironment and uterine fibroids: role in collagen synthesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2024;75:93-100. doi:10.1016/j.cytogfr.2023.10.002.

2. Vannuccini S., Petraglia F., Carmona F., Calaf J., Chapron C. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. Fertil Steril. 2024;122(1):20-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.04.041.

3. Barseghyan M., Chae-Kim J., Catherino W. H. The efficacy of medical management of leiomyoma-associated heavy menstrual bleeding: a mini review. F S Rep. 2023;5(1):4-8. doi:10.1016/j.xfre.2023.10.003.

4. Dolmans M. M., et al. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions. Fertil Steril. 2024;122(1):6-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.02.048.

5. Zhang X., Wang C., Shen D. The use of clinicopathological, immunohistochemistry and molecular detection in the diagnosis of fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas. Pathol Res Pract. 2024;253:154916. doi:10.1016/j.prp.2023.154916.

6. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M. V., Ali M., Elkafas H., Boyer T. G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719. doi:10.1210/endrev/bnab039.

7. Chen I., Kives S., Randle E., Rattray D., Sanders A., Vilos G. Guideline No. 461: The Management of Uterine Fibroids. J Obstet

Gynaecol Can. 2025;47(8):102970. doi:10.1016/j.jogc.2025.102970.

8. Hazimeh D., Coco A., Casubhoy I., Segars J., Singh B. The Annual Economic Burden of Uterine Fibroids in the United States (2010 Versus 2022): A Comparative Cost-Analysis. Reprod Sci. 2024;31(12):3743-3756. doi:10.1007/s43032-024-01727-0.

9. Song S., Park S., Song B. M., Lee J. E., Cha C., Park H. Y. Risk of uterine leiomyomata with menstrual and reproductive factors in premenopausal women: Korea nurses' health study. BMC Womens Health. 2023;23(1):305. doi:10.1186/s12905-023-02447-4.

10. Murphy C. A., Zarudskaya O., Kakish C., Zoorob D., Seo-Patel S. Uterine Fibroid in a 16-Year-Old Adolescent Managed with a Fertility-Sparing Approach: A Case Report and Review of the Literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34(3):427-431. doi:10.1016/j.jpag.2020.12.016.

11. Demyashkin G. A., Terloev I. M., Kasanova M. N., Borisov Ya. S. Immunohistochemical characteristics of endometriosis of the colon wall. Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2017;7(4):5-13.

12. Donnez J., Taylor H. S., Marcellin L., Dolmans M. M. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management. Fertil Steril. 2024;122(1):31-39. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.02.049.

13. Orazov M. R., Demyashkin G. A., Khamoshina M. B., Zakirova Ya. R., Zharkov N.V., Batov M.A. Pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis: treatment options. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2017;(3):117-125. doi:10.24411/2303-9698-2017-00044.

УДК: 616.728.3-002 DOI: 10.5281/zenodo.23324206

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОНОИОДАЦЕТАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОАРТРИТА: ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Зурабов М. Б.[1,2], Донцов И. Д.[3], Маркаров А. И.[3], Гусева А. А.[3], Касьянов А. А.[2],

Самборская Е. А.[1], Максарова Д. Д.[1], Цибулевский А. Ю.[1]

[1]Инженерно-физический институт биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), 115409, Каширское шоссе, 31, Москва, Россия

[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119048, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117513, ул. Островитянова, д.1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Зурабов Мурат Багаудинович, кафедра фундаментальной медицины Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ; e-mail: murzurabov@gmail.com

For correspondence: Murat l. Zurabov, laboratory researcher at the Department of Fundamental Medicine at the Engineering Physics Institute of Biomedicine at the MEPhI; e-mail: murzurabov@gmail.com

Information about authors:

Zurabov M. B., https://orcid.org/ 0009-0002-6174-4428
Dontsov I. D., https://orcid.org/0009-0005-4942-5207
Markarov A. I., https://orcid.org/0009-0009-4651-2160
Guseva A. A., https://orcid.org/0009-0000-7944-7857
Kasianov A. A., https://orcid.org/0009-0004-0248-9126
Samborskaya E. A., https://orcid.org/0009-0000-1164-3747
Maksarova D. D., https://orcid.org/0009-0005-9999-2277
Tcibulevsky A. Yu., https://orcid.org/0000-0003-4449-7859

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – морфологическая оценка изменений структур коленного сустава в модели моноиодацетат-индуцированного остеоартрита у крыс. Материал и методы. Проведено экспериментальное исследование на крысах линии Вистар (n=20), которым выполняли однократное внутрисуставное введение моноиодацетата натрия (MIA) (1 мг в 50 мкл) в полость правого коленного сустава. Контрольной группе вводили эквивалентный объём 0,9% раствора натрия хлорида. На 58 сутки животных выводили из эксперимента. Проведено морфологическое исследование коленных суставов с окраской гематоксилином и эозином (общая структура) и сафранином О (содержание протеогликанов). Результаты. В контрольной группе суставной хрящ сохранял ровную поверхность, чёткую зональность и равномерное расположение хондроцитов; субхондральная кость имела нормальную архитектонику. В экспериментальной группе выявлены типичные признаки остеоартрита: нарушение целостности поверхности хряща с формированием эрозий и дефектов, истончение хрящевой пластинки, снижение клеточности хондроцитов с появлением пикнотичных ядер, а также ремоделирование субхондральной кости (уплотнение, неравномерность трабекулярной структуры). При окраске сафранином О отмечено выраженное снижение интенсивности окрашивания, особенно в поверхностных и промежуточных слоях, что указывает на значительную потерю протеогликанов. Заключение. Таким образом, MIA-индуцированная модель остеоартрита позволяет воспроизводить основные морфологические признаки заболевания и может рассматриваться как удобный и воспроизводимый инструмент для экспериментального изучения остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, экспериментальная модель, моноиодацетат натрия MIA, MIA-индуцированный остеоартрит, суставной хрящ, субхондральная кость, крысы.

MODELING OF EXPERIMENTAL MONOIODOACETATE-INDUCED OSTEOARTHRITIS: HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS

Zurabov M. B.[1,2], Dontsov I. D.[3], Markarov A. I.[3], Guseva A. A.[3], Kasyanov A. A.[1],

Samborskaya E. A.[1], Maksarova D. D.[1], Tsibulevsky A. Yu.[1]

[1]Engineering Physics Institute MEPhI, Moscow, Russia

[2]Sechenov University, Moscow, Russia

[3]Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to conduct a morphological characterization of changes in the knee joint in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. Material and Methods. An experimental study was conducted

on Wistar rats (n=20), which received a single intra-articular injection of monosodium iodoacetate (MIA) (1 mg in 50 μl) into the right knee joint. The control group received an equivalent volume of 0.9% sodium chloride solution. On day 58, the animals were sacrificed. A morphological examination of the knee joints was performed with hematoxylin and eosin staining (general structure) and Safranin O staining (proteoglycan content). Results. In the control group, the articular cartilage retained a smooth surface, clear zonality, and uniform distribution of chondrocytes; the subchondral bone had normal architectonics. In the experimental group, typical signs of osteoarthritis were revealed: disruption of the cartilage surface integrity with the formation of erosions and defects, thinning of the cartilage plate, reduced chondrocyte cellularity with the appearance of pyknotic nuclei, as well as subchondral bone remodeling (thickening, uneven trabecular structure). Safranin O staining showed a marked decrease in staining intensity, especially in the superficial and intermediate layers, indicating a significant loss of proteoglycans. Conclusion. The MIA-induced model of osteoarthritis reproduces the main morphological features of the disease and can be considered a convenient and reproducible tool for the experimental study of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, OA, experimental model, sodium monoiodoacetate, MIA, MIA-induced osteoarthritis, articular cartilage, subchondral bone, rats.

Остеоартрит является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и ведущей причиной боли, ограничения подвижности и снижения качества жизни у пациентов среднего и пожилого возраста [1; 2]. По современным представлениям остеоартрит представляет собой сложный мультифакторный патологический процесс, затрагивающий все компоненты сустава, включая суставной хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связочный аппарат и периартикулярные ткани [3; 4]. Дегенерация гиалинового хряща сопровождается нарушением метаболизма хондроцитов, деградацией межклеточного матрикса, изменениями субхондральной кости и развитием хронического низкоинтенсивного воспаления [4]. В совокупности эти процессы приводят к прогрессирующему разрушению суставных структур и формированию стойкого болевого синдрома [3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза остеоартрита, многие аспекты его развития остаются недостаточно изученными. Одной из ключевых причин этого является ограниченная возможность исследования ранних стадий заболевания у человека. Морфологический материал суставных тканей чаще всего становится доступным только на поздних стадиях заболевания при проведении эндопротезирования суставов. В связи с этим значительную роль в изучении механизмов развития остеоартрита, а также в разработке и доклинической оценке потенциальных терапевтических подходов играют экспериментальные модели заболевания [5].

В настоящее время разработано несколько типов экспериментальных моделей остеоартрита, которые позволяют воспроизводить различные аспекты патологического процесса. Условно их можно разделить на спонтанные, хирургические и химически индуцированные модели [5]. Спонтанные модели основаны на естественном развитии дегенеративных изменений в суставе, связанных с возрастом или генетической предрасположенностью животных. К таким моделям относятся, например, некоторые линии лабораторных мышей, у которых остеоартрит развивается по мере старения [5]. Основным преимуществом спонтанных моделей является их относительная физиологичность, однако они характеризуются длительным временем формирования патологических изменений и высокой вариабельностью морфологических проявлений [6; 7].

Широкое распространение получили хирургические модели остеоартрита, основанные на искусственном создании механической нестабильности сустава [6-8]. Наиболее известными из них являются модели пересечения передней крестообразной связки [9], дестабилизации медиального мениска [10] и частичной или полной менискэктомии [11]. Нарушение стабильности сустава приводит к изменению биомеханической нагрузки на суставные поверхности, что со временем вызывает прогрессирующее разрушение суставного хряща и ремоделирование субхондральной кости [6; 8]. Хирургические модели позволяют воспроизводить посттравматический остеоартрит и широко используются для изучения механических факторов патогенеза заболевания [10; 12]. Вместе с тем они требуют выполнения сложных оперативных вмешательств, сопровождаются определённой вариабельностью результатов и характеризуются относительно длительным периодом формирования выраженных морфологических изменений [6; 9].

Альтернативным подходом являются химически индуцированные модели остеоартрита, основанные на внутрисуставном введении веществ, вызывающих повреждение хрящевой ткани и нарушение метаболизма хондроцитов [7; 13]. Среди них наибольшее распространение полу-

чили модели, индуцированные папаином [14], коллагеназой [15] и моноиодацетатом натрия [16]. Данные модели позволяют воспроизводить дегенеративные изменения суставного хряща в относительно короткие сроки и отличаются высокой воспроизводимостью. При этом выраженность патологических изменений может контролироваться за счёт дозы вводимого вещества и условий проведения эксперимента.

Особое место среди химических моделей занимает модель остеоартрита, индуцированная моноиодацетатом натрия (MIA). Моноиодацетат является ингибитором гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что приводит к нарушению энергетического метаболизма хондроцитов и их последующей гибели. Однако, в специализированной литературе мало данных, включающих комплексный подход анализа данной модели, который учитывал бы не только гистологическую картину, но и распределение протеогликанов [16].

Цель исследования: морфологическая оценка изменений структур коленного сустава в модели моноиодацетат-индуцированного остеоартрита у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В экспериментальном исследовании использовали крыс линии Вистар (n=25; 9-10 недель). Животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре окружающего воздуха 20-24 °С, относительной влажности 45-65 %, со сменой светового периода и имели свободный доступ к корму и воде. Они были распределены на две экспериментальные группы:

I группа (n=10) – контрольная (плацебо). В коленный сустав ничего не вводили, он оставался без воздействия (интактным).

II группа (n=15) – модель остеоартрита, введение моноиодацетата натрия в суставную полость правого коленного сустава. В полость правого коленного сустава вводили стерильный 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объёме с целью контроля травматического воздействия, обусловленного процедурой внутрисуставной инъекции.

Моделирование остеоартрита

Экспериментальный остеоартрит моделировали у животных II группы путем однократного внутрисуставного введения моноиодацетата натрия в суставную полость правого коленного сустава. Инъекцию выполняли под седацией (Золетил + Ксилазин). Раствор вводили с помощью иглы G31 через сухожилие надколенника. В полость сустава вводили 1 мг моноиодацетата натрия, растворенного в 50 мкл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. После введения индуктора сустав подвергали последовательным движениям сгибания и разгибания задней конечности 5 раз для равномерного распределения раствора в суставной полости. Место инъекции обрабатывали 70% раствором спирта.

Морфологическое исследование

Животных выводили из эксперимента на 58 сутки, после этого выполняли резекцию коленных суставов, которые фиксировали в растворе нейтрального формалина, после чего проводили декальцинацию костной ткани. Далее материал подвергали стандартной гистологической обработке с последующей заливкой в парафин и приготовлением серийных срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей структуры и сафранином О для выявления протеогликанов в хрящевой ткани при гистохимическом исследовании. Полученные препараты исследовали с использованием световой микроскопии.

При морфологическом анализе оценивали состояние суставного хряща, клеточность хондроцитов, структуру межклеточного матрикса, изменения субхондральной кости, нарушение архитектоники и снижение содержания протеогликанов.

Статистический анализ

Математический анализ полученных данных осуществляли в программной среде STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Оценку характера распределения количественных признаков проводили с применением критерия Шапиро-Уилка (W-тест). Дальнейшая тактика межгрупповых сравнений определялась типом распределения: при нормальном распределении применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими попарными сравнениями по методу Тьюки; в случаях отклонения от нормального распределения данных использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с пост-хок сравнениями по критерию Данна. Сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критическим уровнем статистической значимости считали значение $p \leq 0{,}05$ (критерий был задан до начала математического анализа).

Соответствие принципам этики

Планирование исследования, выполнение всех экспериментальных процедур, регистрацию полученных данных и представление результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями ARRIVE 2.0 (от англ. Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждёнными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от

03.11.2016 № 81, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (под редакцией А. Н. Миронова, 2012), а также Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под редакцией Р. У. Хабриева, 2005). Содержание лабораторных животных, условия их размещения, кормления, ветеринарного наблюдения и ухода соответствовали требованиям ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Проведение экспериментальной работы одобрено Комиссией по биоэтике при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (протокол № 19 от 06.03.2025).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании коленного сустава в контрольной группе отмечалась сохранная структура суставного хряща. Поверхность хряща была ровной, без признаков эрозии или дефектов. Зональная организация (поверхностная, промежуточная и глубокая зоны) четко прослеживалась. Хондроциты располагались равномерно, преимущественно в виде изогенных групп, без признаков деструкции или выраженной клеточной гибели. Субхондральная кость имела нормальную архитектонику, без признаков склероза или ремоделирования (рис. 1).

В экспериментальной группе с MIA-индуцированным остеоартритом выявлялись выраженные дегенеративные изменения суставного хряща. Отмечалось нарушение целостности поверхности хряща с формированием неровностей, эрозий и участков дефекта. В ряде случаев наблюдалось значительное истончение хрящевой пластинки вплоть до ее частичной утраты (рис. 1)

Клеточный состав хряща был изменен: количество хондроцитов снижалось, отмечались признаки их дезорганизации, формирование участков гипоцеллюлярности, а также появление пикнотичных ядер, что может свидетельствовать о дегенеративных процессах и гибели клеток. Нарушалась типичная зональность хряща, границы между слоями становились размытыми.

Субхондральная кость в экспериментальной группе демонстрировала признаки ремоделирования: уплотнение костной ткани, неравномерность трабекулярной структуры, местами – утолщение субхондральной пластинки.

Окраска сафранином О в контрольной группе характеризовалась интенсивным и равномерным окрашиванием межклеточного матрикса суставного хряща, что свидетельствует о высоком содержании протеогликанов. Наибольшая интен-

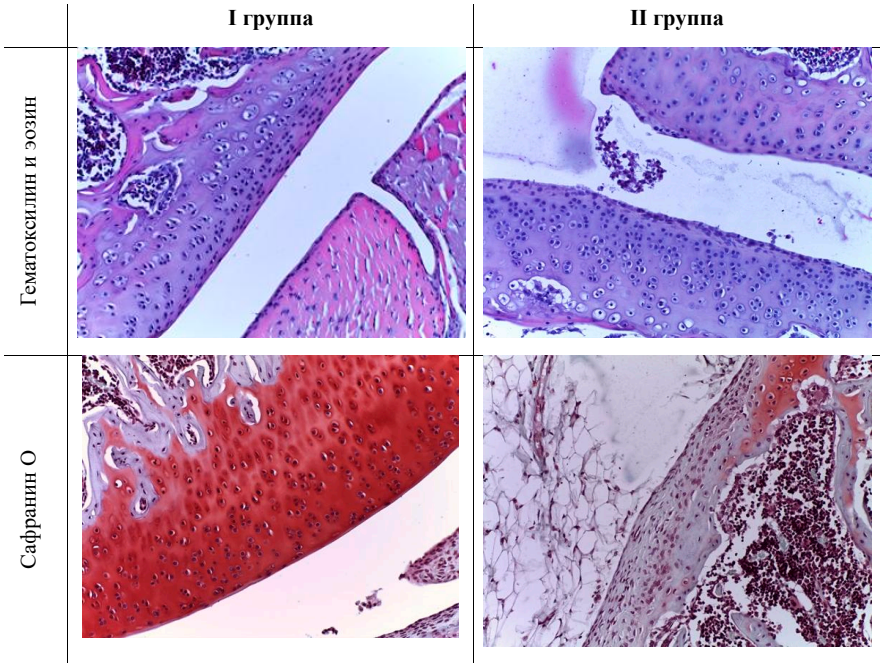


Рис. 1. Гистологические микропрепараты коленного сустава, область гиалинового хряща (суставные поверхности) животных I и II группы. Увеличение ×100.
Fig. 1. Histological sections of the knee joint, hyaline cartilage area (articular surfaces) of animals in I and II groups. Magnification ×100.

сивность окрашивания наблюдалась в глубокой зоне хряща, что соответствует нормальному распределению матриксных компонентов.

В группе с индуцированным остеоартритом отмечалось выраженное снижение интенсивности окрашивания сафранином О. Окраска становилась неравномерной, с участками резкого обесцвечивания, особенно в поверхностных и промежуточных слоях хряща. Эти изменения указывают на значительную потерю протеогликанов и деградацию внеклеточного матрикса.

В наиболее выраженных случаях наблюдалась практически полная утрата окрашивания в зонах разрушенного хряща, что коррелировало с морфологическими признаками эрозии и истончения ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало характерные морфологические изменения суставного хряща при моделировании остеоартрита с использованием моноиодацетат-индуцированной модели. Имеющиеся данные о нарушенной структуре хряща, сниженной клеточности и массивной потере протеогликанов указывают на основные признаки дегенеративного процесса, подобного остеоартриту.

Выбор MIA в качестве модели исследования был сделан на основании её преимуществ перед другими экспериментальными методиками. MIA-модель имеет высокую воспроизводимость при достаточной простоте реализации [3; 8]. Интраартикулярное введение моноиодацетата натрия приводит к скорому и предполагаемому развитию дегенеративных изменений из-за гликолиза в хондроцитах, из-за чего происходит их гибель и следует разрушение внеклеточного матрикса.

Весомым преимуществом стала четкая хронологическая динамика вышеуказанных изменений. В сравнении со спонтанными или возрастными моделями, где формирование патологии занимает длительное время и сопровождается высокой вариабельностью результатов, MIA-модель даёт выраженные изменения в сравнительно краткие сроки, чем она особенно удобна для доклинических исследований [12; 17]. Помимо этого, MIA-индуцированный остеоартрит воспроизводит главные особенности заболевания – деградацию хряща, потерю протеогликанов и изменения субхондральной кости, что подтверждается в нашем исследовании: сниженная интенсивность окрашивания сафранином О указывает на разрушение матрикса и даёт прямую связь с глубиной структурных повреждений.

В отличие от хирургических моделей, MIA-модель малоинвазивна, вследствие чего уменьшается риск возникновения дополнительного воспалительного компонента, влияющего на качество исследования. При этом она позволяет изолированно изучить процессы дегенерации хряща.

Однако важно учитывать ограничения выбранной модели. Конкретнее, она в основном отражает химически индуцированное повреждение и не полностью воспроизводит все тонкости многофакторного патогенеза остеоартрита у человека, например, компоненты механической нагрузки, метаболические факторы и системное воспаление. Но в контексте морфологического анализа и оценки деградации хряща MIA-модель остается одним из наиболее удобных и ратифицированных инструментов.

Резюмируя, MIA-модель обеспечивает надежную и воспроизводимую симуляцию остеоартрита для изучения структурных изменений и выраженности дегенеративных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании была применена модель моноиодацетат-индуцированного остеоартрита и зафиксированы характерные изменения хряща: дезорганизация архитектоники, снижена клеточность, истончена хрящевая пластинка и значительная потеря протеогликанов. Развитие дегенеративного процесса подтверждается при окраске гематоксилином и эозином, а также сафранином О. MIA-модель обеспечила воспроизводимое формирование структурных изменений в краткие сроки, что указывает на удобство её применения как инструмента для морфологических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hawker G. A., King L. K. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):181-192. doi:10.1016/j.cger.2021.11.005.

2. Vincent T. L., Alliston T., Kapoor M., et al. Osteoarthritis Pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):193-219. doi:10.1016/j.cger.2021.11.015.

3. Grässel S., Aszodi A. Osteoarthritis and Cartilage Regeneration: Focus on Pathophysiology and Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2019;20(24):6156. doi:10.3390/ijms20246156.

4. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;64(2):222-238. doi:10.1007/s12016-022-08941-1

5. Zaki S., Blaker C. L., Little C. B. OA foundations - experimental models of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2022;30(3):357-380. doi:10.1016/j.joca.2021.03.024.

6. Teeple E., Jay G. D., Elsaid K. A., Fleming B. C. Animal Models of Osteoarthritis: Challenges of Model Selection and Analysis. AAPS J. 2013;15(2):438-446. doi:10.1208/s12248-013-9454-x.

7. Kuyinu E. L., Narayanan G., Nair L. S., Laurencin C. T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. J Orthop Surg Res. 2016;11(1):19. doi:10.1186/s13018-016-0346-5.

8. Britzman D., Igah I., Eftaxiopoulou T., Macdonald W., Bull A. M. J. Tibial Osteotomy as a Mechanical Model of Primary Osteoarthritis in Rats. Sci Rep. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-23405-3.

9. Glasson S. S., Blanchet T. J., Morris E. A. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(9):1061-1069. doi:10.1016/j.joca.2007.03.006.

10. Janusz M. J., Bendele A. M., Brown K. K., Taiwo Y. O., Hsieh L., Heitmeyer S. A. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(10):785-791. doi:10.1053/joca.2002.0823.

11. Vääräniemi J., et al. Differences in knee osteoarthritis between surgically and chemically induced rat models. Bone Rep. 2022;16:101452. doi:10.1177/19476035241292322.

12. Guingamp C., Gegout-Pottie P., Philippe L., Terlain B., Netter P., Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1670-1679. doi:10.1002/art.1780400917.

13. Kobayashi K., Imaizumi R., Sumichika H., Tanaka H., Goda M., Fukunari A., Komatsu H. Sodium Iodoacetate-Induced Experimental Osteoarthritis and Associated Pain Model in Rats. J Vet Med Sci. 2003;65(11):1195-1199. doi:10.1292/jvms.65.1195.

14. Kopp S., Mejersjö C., Clemensson E. Induction of osteoarthrosis in the guinea pig knee by papain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983;55(3):259-266. doi:10.1016/0030-4220(83)90325-0.

15. Kikuchi T., Sakuta T., Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6(3):177-186. doi:10.1053/joca.1998.0110.

16. Takahashi I., Matsuzaki T., Kuroki H., Hoso M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. PLoS O. N. E. 2018;13(4):e0196625. doi:10.1371/journal.pone.0196625.

17. Демяшкин Г. А., Дурасов М. Ю., Мураев А. А. и др. Иммуногистохимическая характеристика реакций местных тканей при имплантации высокопористых имплантатов на основе полиэфирэфиркетона и полиметилметакрилата. Клиническая стоматология. 2026;29(1):178-186. doi:10.37988/1811-153X_2026_1_178.

18. Шаповалова Е. Ю., Демяшкин Г. А., Маланичев М. Ю. и др. Иммунофенотипическая характеристика пролиферации и апоптоза интактных кератиноцитов при системном воспалении. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(2):48-52.

REFERENCES

1. Hawker G. A., King L. K. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):181-192. doi:10.1016/j.cger.2021.11.005.

2. Vincent T. L., Alliston T., Kapoor M., et al. Osteoarthritis Pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):193-219. doi:10.1016/j.cger.2021.11.015.

3. Grässel S., Aszodi A. Osteoarthritis and Cartilage Regeneration: Focus on Pathophysiology and Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2019;20(24):6156. doi:10.3390/ijms20246156.

4. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;64(2):222-238. doi:10.1007/s12016-022-08941-1

5. Zaki S., Blaker C. L., Little C. B. OA foundations - experimental models of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2022;30(3):357-380. doi:10.1016/j.joca.2021.03.024.

6. Teeple E., Jay G. D., Elsaid K. A., Fleming B. C. Animal Models of Osteoarthritis: Challenges of Model Selection and Analysis. AAPS J. 2013;15(2):438-446. doi:10.1208/s12248-013-9454-x.

7. Kuyinu E. L., Narayanan G., Nair L. S., Laurencin C. T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. J Orthop Surg Res. 2016;11(1):19. doi:10.1186/s13018-016-0346-5.

8. Britzman D., Igah I., Eftaxiopoulou T., Macdonald W., Bull A. M. J. Tibial Osteotomy as a Mechanical Model of Primary Osteoarthritis in Rats. Sci Rep. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-23405-3.

9. Glasson S. S., Blanchet T. J., Morris E. A. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv

mouse. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(9):1061-1069. doi:10.1016/j.joca.2007.03.006.

10. Janusz M. J., Bendele A. M., Brown K. K., Taiwo Y. O., Hsieh L., Heitmeyer S. A. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(10):785-791. doi:10.1053/joca.2002.0823.

11. Vääräniemi J., et al. Differences in knee osteoarthritis between surgically and chemically induced rat models. Bone Rep. 2022;16:101452. doi:10.1177/19476035241292322.

12. Guingamp C., Gegout-Pottie P., Philippe L., Terlain B., Netter P., Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1670-1679. doi:10.1002/art.1780400917.

13. Kobayashi K., Imaizumi R., Sumichika H., Tanaka H., Goda M., Fukunari A., Komatsu H. Sodium Iodoacetate-Induced Experimental Osteoarthritis and Associated Pain Model in Rats. J Vet Med Sci. 2003;65(11):1195-1199. doi:10.1292/jvms.65.1195.

14. Kopp S., Mejersjö C., Clemensson E. Induction of osteoarthrosis in the guinea pig knee by papain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983;55(3):259-266. doi:10.1016/0030-4220(83)90325-0.

15. Kikuchi T., Sakuta T., Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6(3):177-186. doi:10.1053/joca.1998.0110.

16. Takahashi I., Matsuzaki T., Kuroki H., Hoso M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. PLoS O. N. E. 2018;13(4):e0196625. doi:10.1371/journal.pone.0196625.

17. Demyashkin G. A., Durasov M. Yu., Muraev A. A., Silakov K. A., Milyukova D. Yu., Ivanov S. Yu., Dzhendzhera G. E., Ushakov Immunohistochemical A. A. characterization of local tissue reactions to the implantation of highly porous implants based on polyetheretherketone and polymethylmethacrylate. Clinical Dentistry. 2026;29(1):178-186. (In Russ.). doi:10.37988/1811-153X_2026_1_178.

18. Immunophenotypic characteristics of proliferation and apoptosis of intact keratinocytes in systemic inflammation / Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Malanichev M. Yu., et al. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2020;10(2):48-52. (In Russ.).

УДК: 616.728.3-003.8-091.8 DOI:10.5281/zenodo.23324448

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СУСТАВНОГО ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА И СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ В ДИНАМИКЕ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Затолокина М. А.[1,2], Тверской А. В.[3], Мухина Т. С.[3], Воронина А. А.[3], Качмарская Л. М.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия

[2]ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева (ФГБОУ ВО ОГУ имени И. С. Тургенева), Медицинский институт, 302026, ул. Комсомольская, 95, Орел, Россия

[3]ГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава РФ, 308015, ул. Победы, 85, Белгород, Россия

Для корреспонденции: Затолокина М. А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии имени В. И. Ноздрина ФГБОУ ВО ОГУ имени И. С. Тургенева, Медицинский институт, e-mail: marika1212@mail.ru

For correspondence: Maria A. Zatolokina, MD, professor, Kursk State Medical University; Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology named after V. I. Nozdrina, Oryol State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute, e-mail: marika1212@mail.ru

Information about authors:

Zatolokina M. A., https://orcid.org/0000-0002-9553-1597
Tverskoy A. V., https://orcid.org/0000-0003-1537-6564
Mukhina T. S., https://orcid.org/0009-0001-60-98-2988
Voronina A. A., https://orcid.org/0009-0009-9462-9988
Kachmarskaya L. M., https://orcid.org/0000-0003-2335-2829

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику морфофункциональной реорганизации суставного хряща и субхондральной кости при экспериментальном остеоартрозе и оценить терапевтическую эффективность локального применения актовегина. Материал и методы. Экспериментальное исследование было выполнено на 40 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5-3,0 кг, которые были распределены на 4 группы (n=10 в каждой): интактные, модель остеоартроза, коррекция хондропротектором (препарат гиалуроновой кислоты), местная терапия актовегином. Морфометрический анализ (толщина хряща, плотность хондроцитов и оценка по шкале Mankin) проводили с использованием ImageJ, статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при p≤0,05. Результаты. В группе моделирования остеоартроза наблюдались выраженные дегенеративно-дистрофические изменения в хондро-синовиальном блоке. В гиалиновом хряще наблюдались неровности поверхности, выраженные клеточные изменения, приводящие к нарушению визуализации линии Тидемарка. В подлежащей субхондральной кости наблюдались микрокисты, утолщение и дезориентация трабекул, прорастание кровеносных сосудов. В группе с классическим хондропротектором наблюдалась компенсаторная структурная перестройка, замедляющая прогрессирование заболевания, проявляющаяся в появлении большого количества изогенных групп и формировании пануса. В группе с местным применение актовегина наблюдалось достоверное уменьшение деструктивных изменений в суставном хряще и субхондральной кости. Поверхность суставного хряща не содержала глубоких трещин или эрозий. Наблюдалось восстановление зональной организации хряща и отсутствие признаков склерозирования субхондральной кости. Основным результатом явилось предотвращение прорастания кровеносных сосудов из костной ткани в хрящевой слой, что способствовало сохранению бессосудистой структуры хряща и его функциональной полноценности. Заключение. Применение актовегина при локальном введении способствует стабилизации метаболизма в хондро-синовиальном блоке. Препарат не только замедляет деградацию гиалинового хряща, но и предотвращает патологическую реорганизацию субхондральной кости, что в свою очередь позволяет рекомендовать его как эффективный компонент комплексной терапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов.

Ключевые слова: гиалиновый хрящ, субхондральная кость, остеоартрит, морфометрия, неоангиогенез.

MORPHOFUNCTIONAL REORGANIZATION OF ARTICULAR HYALINE CARTILAGE AND SUBCHONDRAL BONE DURING THE PROGRESSION OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC LESIONS OF THE KNEE JOINT

Zatolokina M. A.[1,2], Tverskoy A. V.[3], Mukhina T. S.[3], Voronina A. A.[3], Kachmarskaya L. M.[3]

[1]Kursk State Medical University, Kursk, Russia
[2]Oryol State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute, Oryol, Russia
[3]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

SUMMARY

The aim – to study the dynamics of morphofunctional reorganization of articular cartilage and subchondral bone in experimental osteoarthritis and to evaluate the therapeutic efficacy of local application of actovegin. Material and Methods. An experimental study was performed on 40 mature male Chinchilla rabbits weighing 2.5-3.0 kg, which were divided into 4 groups (n = 10 each): intact, osteoarthrosis model, chondroprotector correction (hyaluronic acid preparation), topical actovegin therapy. Morphometric analysis (cartilage thickness, chondrocyte density and assessment according to the Mankin scale) was performed using ImageJ, statistical data processing was performed using the Mann-Whitney test (U). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. Results. In the osteoarthrosis modeling group, pronounced degenerative-dystrophic changes in the chondro-synovial unit were observed. Surface irregularities and pronounced cellular changes, making Tidemark difficult to detect, were observed in the hyaline cartilage. Microcysts, thickening and disorientation of trabeculae, and vascular invasion were observed in the underlying subchondral bone. In the group receiving a classic chondroprotector, compensatory structural changes were observed, slowing disease progression and manifested by the appearance of a large number of isogenic groups and the formation of panus. In the group receiving topical Actovegin, destructive changes in the articular cartilage and subchondral bone were significantly reduced. The articular cartilage surface did not contain deep cracks or erosions. Zonal organization of the cartilage was restored, and there were no signs of sclerosis of the subchondral bone. The primary outcome was the prevention of blood vessel growth from bone tissue into the cartilage layer, which contributed to the preservation of the avascular structure of the cartilage and its functional integrity. Conclusion. The use of Actovegin with local administration promotes the stabilization of metabolism in the chondro-synovial unit. The drug not only slows the degradation of hyaline cartilage but also prevents pathological reorganization of the subchondral bone, which in turn allows it to be recommended as an effective component of complex therapy for degenerative-dystrophic joint lesions.

Key words: hyaline cartilage, subchondral bone, osteoarthritis, morphometry, neoangiogenesis.

В структуре патологий опорно-двигательного аппарата, поражая более 15% взрослого населения планеты, лидирующее место занимают дегенеративно-дистрофические поражения коленного сустава, в частности остеоартрит [1-5]. Согласно данным литературных источников ключевую патогенетическую роль в развитии остеоартроза играет взаимодействие между гиалиновым хрящом и субхондральной костью [1; 3; 5]. Морфофункциональная перестройка субхондральной кости в большинстве случаев предшествует выраженной деструкции хряща. При этом, несмотря на обилие хондропротекторных средств, вопросы сочетанной коррекции изменений как в хрящевой, так и в костной ткани на ранних стадиях заболевания остаются открытым [6-10]. Понимание динамики морфофункциональной реорганизации этих структур в условиях экспериментального моделирования и последующей терапии является основой для разработки патогенетически обоснованных методов раннего лечения, способных замедлить прогрессирование инвалидизирующих изменений сустава.

Цель данной работы – изучить динамику морфофункциональной реорганизации суставного хряща и субхондральной кости при экспериментальном остеартрозе и оценить терапевтическую эффективность локального применения актовегина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было выполнено на 40 половозрелых кроликах-самцах породы Новозеландская белая массой 3,0-3,5 кг, выбор которых обусловлен сходством биомеханики коленного сустава кролика и человека. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Данное исследование было одобрено РЭК №4 от 24.11.2023 г. при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животные были распределены на 4 группы (n=10 в каждой): 1 группа – интактные кролики, 2 группа – модель остеоартроза, 3 группа – фармакологическая коррекция стандартным хондропротектором (препарат гиалуроновой кислоты), 4 группа – экспериментальное лечение (местная терапия актовегином). Моделирование остеоартроза проводили по методу Hulth A. и Telhag H. (1970), являющегося «золотым стандартом» для хирургического создания артроза. Под общим обезболиванием выполняли артротомию правого коленного сустава, проводили резекцию передней крестообразной связки и частичную медиальную менискэктомию. Данные манипуляции приводили к дестабилизации сустава и развитию вторичного остеоартроза, морфологически схожим с остеоартрозом у человека. Фармакологическую коррекцию начинали через 14 суток после оперативного вмешательства – в период формирования первичных деструктивных изменений. Эталонный хондропротектор (препарат гиалуроновой кислоты) в 3 группе вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл в течении 15 дней, в 4 группе - актовегин внутрисуставно в дозе 0,5 мл раствора 1 раз в три дня, курсом 5 инъекций.

Все хирургические манипуляции проводились под глубоким наркозом (ксилазан+кетамин). Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 30-е сутки методом воздушной эмболии краевой вены уха, что полностью соответствует принципам биоэтики. Полученный биоматериал (область коленного сустава) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, далее в декальцинирующем растворе «трилон В» при pH 7.4. Затем материал обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы, толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и сафранином О. Морфометрический анализ (толщина хряща, плотность хондроцитов и оценка по шкале Mankin) проводили с использованием ImageJ, статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе контроля (группа 1) суставные поверхности гладкие без деформаций и выростов, покрыты слоем гиалинового хряща, толщина которого варьирует от 0,28 мм до 0,39 мм (большие значения со стороны бедренной кости). Суставной хрящ интактный без признаков дегенеративно-дистрофических изменений, характерных для остеоартроза. Матрикс хряща дает интенсивную метахромазию. Хондроциты упорядочены по зонам. В структурной организации хряща хорошо визуализируется 4 зоны: поверхностная – тонкая, граничит с суставной полостью, содержит уплощенные хондроциты и коллагеновые волокна, ориентированные параллельно суставной поверхности. Переходная или промежуточная зона имеет большую толщину и содержит более крупные хондроциты округлой или овоидной формы и располагающиеся небольшими группами в виде изогенных групп без четкой ориентации. Плотность клеток здесь несколько выше чем в поверхностной зоне. Коллагеновые волокна расположены хаотично, под разными углами. Радиальная или глубокая зона самая широкая, состоит из вертикальных колонок хондроцитов, ориентированных перпендикулярно суставной поверхности. Матрикс вокруг хондроцитарных колонок гомогенный, плотный, визуализируемые коллагеновые волокна расположены перпендикулярно. При окраске сафранином О интенсивность возрастает в глубоком слое, что свидетельствует о большей концентрации в нем гликозаминогликанов. Линия Тидемарка, расположенная на границе между неминерализованным радиальным хрящом и кальцинированным хрящом темно-базофильная, тонкая, волнистая. Хондроциты мелкие, субхондральная кость, состоящая из трабекулярной кости с костными трабекулами и костным мозгом, без видимых очагов некроза, кистозных изменений и склероза. Губчатое вещество имеет правильную ориентацию, соответствующую линиям механической нагрузки. Кровеносные сосуды ограничены костью, в гиалиновый хрящ не проникают. Описанные морфологические особенности представлены на рис.1.

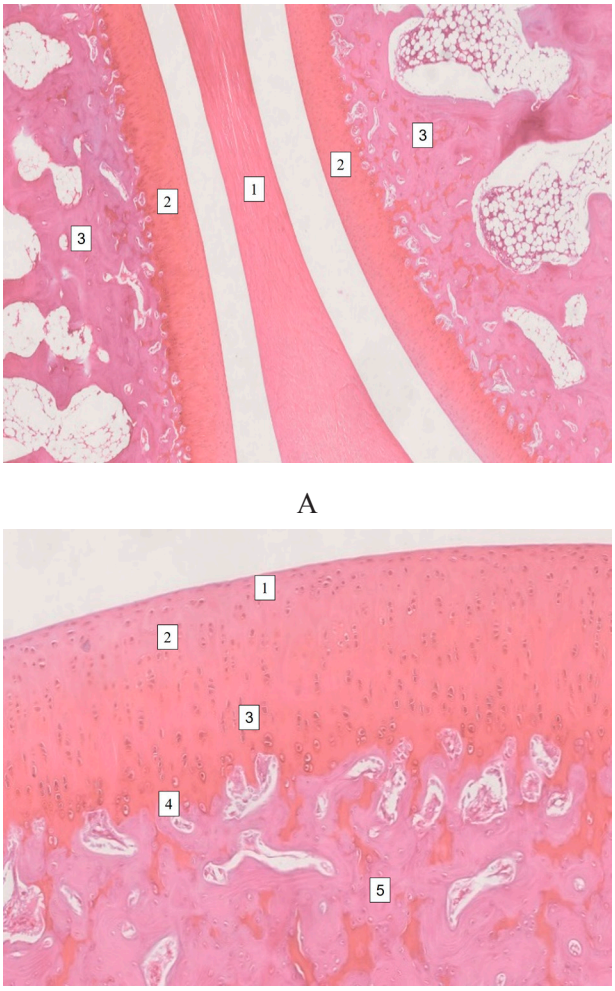
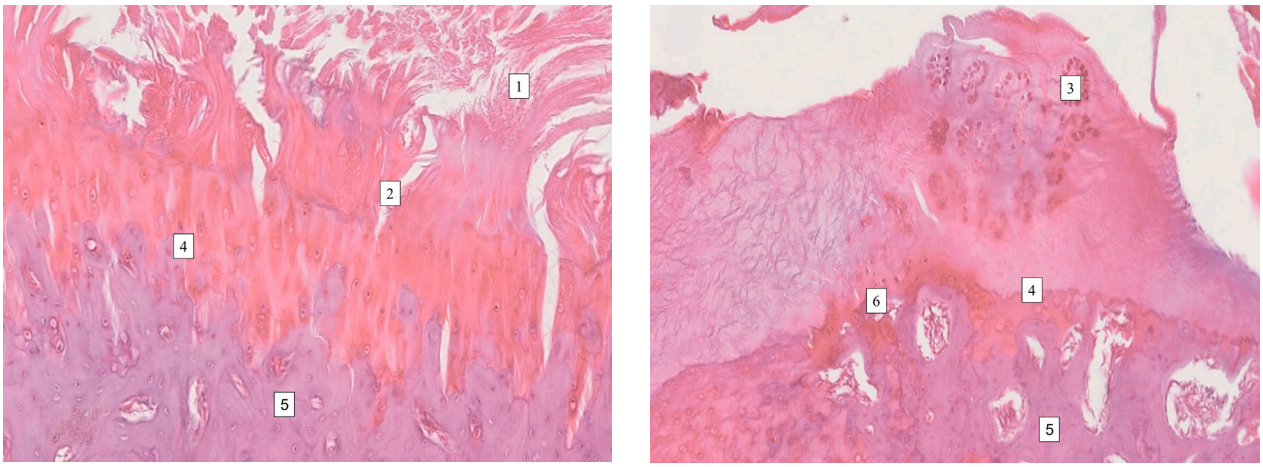


Рис.1. Микрофотография коленного сустава (гиалинового хряща и субхондральной кости) кролика в группе контроля (1 группа). Окрашено сафранином О. Ув. х 200. Обозначения: А – связка (1), гиалиновый хрящ (2), энхондральная кость (3); Б – поверхностная зона (1), переходная зона (2), глубокая зона (3), линия Тидемарка (4), энхондральная кость (5).

Fig.1. Micrograph of the rabbit knee joint (hyaline cartilage and subchondral bone) in the control group (group 1). Stained with safranin O. Magnification x 200. Designations: A - ligament (1), hyaline cartilage (2), enchondral bone (3); B - superficial zone (1), transition zone (2), deep zone (3), Tiedemark line (4), enchondral bone (5).

В группе с остеоартрозом (группа 2) поверхность суставного хряща выглядит поврежденной, выражены признаки глубокой фибрилляции и частичной потери поверхностного слоя, визуализируется панус и трещины в радиальной зоне (рис. 2). Наблюдается увеличение количества хондроцитов, организованных в крупные изогенные группы с большим количеством клеток в каждой, что свидетельствует о значительной клеточной пролиферации. Линия Тидемарка в некоторых областях трудноразличима из-за выраженных клеточных изменений и неровности на границе с субхондральной костью. Подлежащая субхондральная кость подвергается значительной перестройке, наблюдаются микрокисты, утолщаются трабекулы и нарушается их правильная ориентация. Яркое красное/оранжевое окрашивание сафранином О присутствует в некоторых остаточных очагах хрящевой ткани, что указывает на сохранение некоторого количества протеогликанов в этих деградирующих участках. Наблюдается прорастание кровеносных сосудов из костной ткани в хрящевой слой.



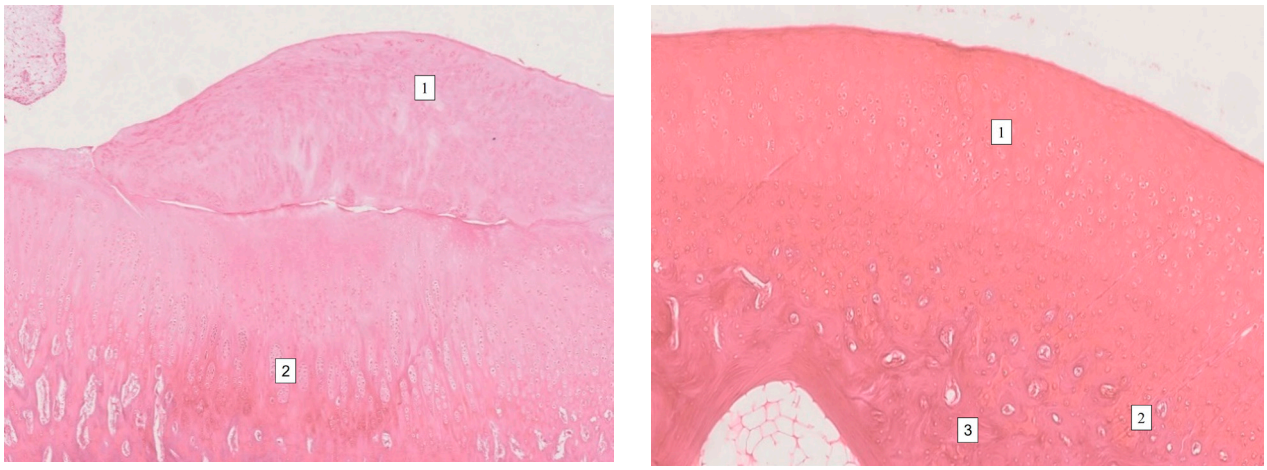
А Б

Рис.2. Микрофотография коленного сустава (гиалинового хряща и субхондральной кости) кролика в группе с остеоартрозом (2 группа). Окрашено сафранином О. Ув. х 200. Обозначения: панус (1), трещины (2), изогенные группы (3), линия Тидемарка (4), субхондральная кость (5), кровеносные сосуды (6).
Fig. 2. Micrograph of the knee joint (hyaline cartilage and subchondral bone) of a rabbit in the group with osteoarthritis (group 2). Stained with safranin O. Magnification x 200. Designations: panus (1), fissures (2), isogenic groups (3), Tiedemark line (4), subchondral bone (5), blood vessels (6).

В группе 3 – с лечением эталонным хондропротектором наблюдалась компенсаторная структурная перестройка, способствующая замедлению прогрессированию заболевания и улучшающая функцию сустава, которая заключалась в образовании изогенных групп (позитивный регенераторный признак) и поверх суставного хряща - пануса, что свидетельствовало о процессе замещения дефекта менее функциональной, но наиболее доступной тканью (рис. 3А).

В группе с применением актовегина местно (внутрисуставное введение) (группа 4) наблюдалось достоверное снижение степени выраженности деструктивных изменений в суставном хряще и субхондральной кости. Визуализируемый гиалиновый хрящ в локальных участках имел неровности поверхности, при этом, глубоких трещин или эрозий, достигающих субхондральной кости, не наблюдалось. На фоне появляющихся признаков дезорганизации и кластеризации хондроцитов, зональная организация хряща была сохранена. На нижней границе с субхондральной костью явного прорастания костной ткани в хрящ не наблюдалось. В средней и глубоких зонах количество хондроцитов имело тенденцию к увеличению, с формированием многочисленных изогенных групп. При окраске сафранином О отмечалось равномерное и интенсивное окрашивание, свидетельствующее о хорошей сохранности протеогликанов. При этом, в самой поверхностной зоне визуализировалось некоторое снижение интенсивности окрашивание матрикса хряща. Следует так же отметить, что наблюдаемое увеличение изогенных групп свидетельствует о позитивном регенераторном признаке, а делящиеся хондроциты и образующие кластеры, компенсируют потерю матрикса и оптимизируют восстановление хряща (рис. 3Б).

Данные морфометрического исследования представлены в таблице 1.



А Б

Рис. 3. Микрофотография коленного сустава (гиалинового хряща и субхондральной кости) кролика в группе 3 (А), группе 4 (Б) (экспериментальная с актовегином). Окрашено сафранином О. Ув. х 200. Обозначения: А - панус (1), изогенные группы (2); Б – гиалиновый хрящ с хорошо визуализируемыми зонами (1), линия Тидемарка (2), энхондральная кость (3).

Fig.3. Micrograph of the knee joint (hyaline cartilage and subchondral bone) of a rabbit in group 3 (A), group 4 (B) (experimental with actovegin). Painted with safranin O. Magnification x 200. Designations: A - panus (1), isogenous groups (2); B - hyaline cartilage with well-visualized zones (1, Tiedemark line (2), enchondral bone (3).

Таблица 1. Морфометрические показатели состояния суставного хряща и субхондральной кости коленного сустава (M+ m).

Table 1. Morphometric parameters of the joint cartilage and subchondral bone of the knee joint (M+ m).

п/н	Показатель	группа 1 (контроль)	группа 2 (модель остеоартроза)	группа 3 (стандартный хондропротектор)	группа 4 (внутрисуставной актовегин)
гиалиновый хрящ					
1	Общая толщина хрящевого пласта, мкм	215±12,3	142,8±10,5*	168,2±9,4*#	195,6±11,2#^
2	Плотность хондроцитов (на 1 мм^2)	450,0±25,0	280,0±18,0*	340,0±22,0*#	410,0±20,0#^
3	Индекс изогенных групп, ед	1,2±0,2	5,8±0,6*	4,2±0,4*#	2,1±0,3#^
субхондральная зона					
4	Толщина субхондральной костной пластинки, мкм	110,2±8,4	185,6±12,4*	155,4±10,2*#	128,5±9,1#^
5	Количество сосудов, прободающих Tidemark (на 1 мм)	0,1±0,05	4,2±0,5*	2,8±0,4*#	0,8±0,2#^
6	Суммарный балл по шкале Манкин	0,5±0,2	9,4±0,8*	6,2±0,5*#	2,8±0,4#^

Примечание: *- $p<0,05$ – в сравнении с контрольной группой; #- $p<0,05$ – в сравнении с группой остеоартроза; ^- $p<0,05$ – в сравнении с группой стандартного лечения

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной концепции патогенеза остеоартроза акцентируется внимание на доминирующей роли комплексного нарушения всех структурных компонентов коленного сустава, а не только реорганизации и перестройки гиалинового хряща. Данные, полученные в группе 2

(модель остеоартроза), полностью подтверждают существующую концепцию, согласно которой, механическая перегрузка, возникающая при дестабилизации сустава, вызывает микроповреждения субхондральной кости, ее склероз и патологический ангиогенез. Особое значение имеет выявленное нами явление роста микрососудов из субхондральной кости через линию Тидемарка в гиалиновый хрящ. Появление кровеносных сосудов является морфологическим маркером необратимой реорганизации хряща, а транспортируемые ими клетки и медиаторы воспаления способствуют минерализации хрящевого матрикса.

В данном исследовании степень васкуляризации была наибольшей в группе без лечения и коррелировала с наличием эрозивных повреждений на поверхности хряща и потерей метахромазии матрикса. Проведенный сравнительный анализ разных терапевтических подходов выявил наличие отличий в механизмах регенерации суставов. В частности, применение стандартного хондропротектора (группа 3) привело к частичной структурной стабилизации, морфологически проявляемой образованием в области дефекта фиброхрящевого паннуса. При этом, следует отметить, что наблюдаемая заместительная регенерация фиброзной тканью, в силу ее наименьшей эластичности и неспособности эффективно «поглощать» механические нагрузки, в долгосрочной перспективе приводит к рецидивирующим болям и деструкции сустава.

Наиболее оптимальная регенерация хряща была выявлена при внутрисуставном введении актовегина (группа 4). Наблюдаемые положительные морфологические изменения, вероятнее всего, обусловлены механизмом действия данного препарата. Актовегин, являясь депротеинизированным гемодиализатом, содержит широкий спектр низкомолекулярных компонентов, стимулирующих потребление кислорода и транспорт глюкозы в условиях тканевой гипоксии, характерной для артроза. В результате, улучшение метаболических процессов в хондроцитах, позволило не только сохранить их жизнеспособность, но и активность синтеза компонентов межклеточного матрикса, о чем свидетельствовало интенсивное окрашивание сафранином О и восстановление метахромазии. Основным морфологическим достижением в данной группе стала стабилизация субхондральной зоны, проявляющаяся отсутствием повышенного склероза и почти полной блокировкой патологического роста сосудов (0,8±0,2 против 4,2±0,5 в контрольной группе). Наблюдаемая оптимизация обмена кислорода в субхондральной кости при внутрисуставном введении актовегина, вероятнее всего, устраняет стимул для высвобождения ангиогенных факторов, способствуя таким образом сохранности бессосудистого и функционально неповрежденного хряща.

Таким образом, местное применение (внутрисуставное введение) актовегина устраняет патогенетическую связь между остеоартрозом, клеточной гипоксией и метаболическим дисбалансом в хондро-синовиальном комплексе, что, в свою очередь, не только замедляет разрушение, но и восстанавливает гиалиновую структуру хряща и нормализует структурную организацию субхондральной кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдаемая позитивная динамика в группе с местным (внутрисуставным) применением актовегина, проявляющаяся сохранностью столбчатой организации хондроцитов, стимуляцией пролиферативной активности в изогенных группах, достаточной трофикой субхондральной кости, имела, так же, достоверно значимое подтверждение в группе морфометрических показателей в сравнении с контрольной и группой сравнения. Внутрисуставное введение актовегина способствовало стабилизации метаболизма в тканях, образующих сустав, замедляло разрушение гиалинового хряща, патологическую реорганизацию субхондральной кости, что, в свою очередь, позволяет рекомендовать данный препарат при назначении комплексной терапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kabalyk M. A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. Pacific Medical Journal. 2017;(1):36-41.

2. Gladkova E. V., Karyakina E. V, Tsareva E. E., et al. The peculiarities of bone and cartilage tissue remodeling in patients after hip joint replacement. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017;13 (3):723-727.

3. Shevela E. Ya., Nitsa N. A., Starostina N. M., et al. Preliminary clinical results with lipoaspirate stromal vascular cell fraction in treatment of patients with knee osteoarthritis. Medical Immunology. 2017;19(6):779-788.

4. Котельников Г. П., Ларцев Ю. В., Махова А. Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза. Казанский медицинский журнал. 2006;87(1):31-35.

5. Johnson C. I., Argyle D. J., Clements D. N. In vitro models for the study of osteoarthritis. Vet. J. 2016; 20(9):40-49.

6. Демкин С. А., Маланин Д. А., Рогова Л. Н., Снигур Г. Л., Григорьева Н. В., Байдова К. В. Морфогенез гиалинового хряща коленного сустава на фоне внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и/или препарата гиалуроновой кислоты у крыс с экспериментальным остеоартрозом. Травматология и ортопедия России. 2016;22(4):76-87. doi:10.21823/2311-2905-2016-22-4-76-87.

7. Guner S., Buyukbebeci O. Analyzing the effects of platelet gel on knee osteoarthritis in the rat model. Clin Appl Thromb Hemost. 2013;19(5):494-498. doi:10.1177/1076029612452117.

8. Filardo G., Kon E., Roffi A., Di Matteo B., Merli M. L., Marcacci M. Platelet-rich plasma:why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015;23(9):2459-2474.

9. Malfait A. M., Little C. B., McDougall J. J. A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1316-1326. doi:10.1016/j.joca.2013.06.003.

10. Oliveira M. Z., Albano M. B., Namba M. M., Cunha L. A. M., gonçalves R.R.L., Trindade E.S., Andrade L.f., Vidigal L. Effect of hyaluronic acids as chondroprotective in experimental model of osteoarthrosis. Rev Bras Ortop. 2014;49(1):62-68. doi:10.1016/j.rboe.2014.01.007.

REFERENCE

1. Kabalyk M. A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. Pacific Medical Journal. 2017;(1):36-41.

2. Gladkova E. V., Karyakina E. V, Tsareva E. E., et al. The peculiarities of bone and cartilage tissue remodeling in patients after hip joint replacement. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017;13 (3):723-727.

3. Shevela E. Ya., Nitsa N. A., Starostina N. M., et al. Preliminary clinical results with lipoaspirate stromal vascular cell fraction in treatment of patients with knee osteoarthritis. Medical Immunology. 2017;19(6):779-788.

4. Kotelnikov G. P., Lartsev Yu. V., Makhova A. N. Comparative assessment of structural changes in joint tissues in various models of experimental arthrosis. Kazan Medical Journal. 2006;87(1):31-35.

5. Johnson C. I., Argyle D. J., Clements D. N. In vitro models for the study of osteoarthritis. Vet. J. 2016; 20(9):40-49.

6. Demkin S. A., Malanin D. A., Rogova L. N., Snigur G. L., Grigorieva N. V., Baydova K. V. Morphogenesis of Knee Hyaline Cartilage during Intraarticular Injection of Platelet-Rich Autologous Plasma and/or Hyaluronic Acid Preparation in Rats with Experimental Osteoarthritis. Traumatology and orthopedics of russia. 2016;22(4):76-87. (In Russ.) doi:10.21823/2311-2905-2016-22-4-76-87.

7. Guner S., Buyukbebeci O. Analyzing the effects of platelet gel on knee osteoarthritis in the rat model. Clin Appl Thromb Hemost. 2013;19(5):494-498. doi:10.1177/1076029612452117.

8. Filardo G., Kon E., Roffi A., Di Matteo B., Merli M. L., Marcacci M. Platelet-rich plasma:why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015;23(9):2459-2474.

9. Malfait A. M., Little C. B., McDougall J. J. A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1316-1326. doi:10.1016/j.joca.2013.06.003.

10. Oliveira M. Z., Albano M. B., Namba M. M., Cunha L. A. M., gonçalves R.R.L., Trindade E.S., Andrade L.f., Vidigal L. Effect of hyaluronic acids as chondroprotective in experimental model of osteoarthrosis. Rev Bras Ortop. 2014;49(1):62-68. doi:10.1016/j.rboe.2014.01.007.

УДК 159.942/944:612.82-053.6 DOI:10.5281/zenodo.23324681

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ

Колмакова Т. С., Акименко, М. А., Лосева Е. С.

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

Для корреспонденции: Акименко Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ, e-mail: akimenkoma@yandex.ru

For correspondence: Marina A. Akimenko, Cand. Sc. (Medicine), Associate professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, e-mail: akimenkoma@yandex.ru

Information about authors:

Kolmakova T. S., https://orcid.org/0000-0002-1923-3168
Akimenko M. A., https://orcid.org/0000-0001-8792-6911
Loseva E. S., https://orcid.org/0009-0000-6626-8067

РЕЗЮМЕ

Психоэмоциональный стресс у подростков является часто встречаемой причиной нарушения психического и соматического здоровья, снижения социальной адаптации и формирования отклонений от норм поведения. Подростки, оказавшиеся в трудной жизненной ситуации, относятся к группе высокого риска психоэмоционального стресса. Целью исследования явилось изучение влияния психоэмоционального стресса на индивидуальные особенности нервной системы подростков. Материал и методы. В исследовании приняли участие 112 подростков (52 мальчика и 60 девочек) в возрасте 12-17 лет, проживающих в замещающих семьях или детских учреждениях социального типа Ростовской области. Результаты. По результатам психофизиологического обследования, подростков разделили по степени проявления астении и психотической депрессии на три группы проявления психоэмоционального стресса: низкий (1 группа), умеренный (2 группа), высокий (3 группа). В качестве основных показателей устойчивости к стрессу использовали невротические проявления, определяемые с помощью диагностического критерия Менделевича. Свойства нервной системы определяли с использованием теппинг-теста, вегетативные проявления по индексу Кердо, орто-клиностатичской пробе и с использованием прибора «Пульс–Бос». Заключение. Анализ психологических и эмоциональных признаков стресса у подростков выявил значимые отличия изучаемых показателей у исследуемых. Показатель интегральной адаптации, у подростков 2 группы был ниже, чем в 1 группе на 19%, а у испытуемых 3 группы на 60%. Наиболее значимые проявления астении и депрессии отмечались у подростков 3 группы. Вегетативное напряжение с преобладанием симпатикотонии отмечалось при умеренном и высоком уровне стресса.

Ключевые слова: психоэмоциональный стресс, психологические показатели, нервная система, подростки.

THE INFLUENCE OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS ON THE INDIVIDUAL PROPERTIES OF THE NERVOUS SYSTEM OF ADOLESCENTS

Kolmakova T. S., Akimenko M. A., Loseva E. S.

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

SUMMARY

Psychoemotional stress in adolescents is a common cause of impaired mental and somatic health, reduced social adaptation and the formation of deviations from the norms of behavior. Adolescents in difficult life situations are at high risk of psycho-emotional stress. The aim of the study was to study the effect of psychoemotional stress on the individual characteristics of the nervous system of adolescents. Material and methods. The study involved 112 adolescents (52 boys and 60 girls) aged 12-17 years living in foster families or social institutions of the Rostov region. Results. According to the results of psychophysiological examination, adolescents were divided by the degree of manifestation of asthenia and psychotic depression into three groups of manifestation of psycho-emotional stress: low (group 1), moderate (group 2), high (group 3). Neurotic manifestations determined using the Mendelevich diagnostic test were used as the main indicators of resistance to stress. Nervous system properties were determined using a tepping test, autonomic manifestations according to the Kerdo index, ortho-clinostatic sample and using the Pulse-Bos device. Conclusion. Analysis of psychological and emotional signs of stress in adolescents revealed significant differences in the studied indicators in the subjects. The indicator of integral adaptation, in adolescents of group 2 was lower than in group 1 by 19%, and in subjects of group 3 by 60%. The most significant manifestations of asthenia and depression were observed in adolescents of group 3. Vegetative tension with a predominance of sympathicotonia was noted at moderate and high stress levels.

Key words: psychoemotional stress, psychological indicators, nervous system, adolescents.

Современное подрастающее поколение сталкивается с множеством стрессогенных факторов, приводящих к значительному напряжению и истощению адаптационных резервов организма. В группе повышенного риска снижения адаптационного потенциала, нарушения соматического и психического здоровья находятся дети и подростки, оказавшиеся в трудной жизненной ситуации или оставшиеся без попечения родителей.

Для данной группы детей, воспитывающихся в учреждениях социального типа, характерен высокий уровень психоэмоционального стресса в связи с наличием различных видов депривации. Стрессы и негативные жизненные события вызывают у детей и подростков физическое и психическое неблагополучие, снижают их способность к самоконтролю и возможность адаптироваться к условиям социума. Адекватный уровень адаптации реализуется только при соответствующем адаптационном потенциале организма, который обусловлен имеющимися функциональными резервами и успешной деятельностью регуляторных систем [1]. С учетом природы, характера и степени адаптации выделяют социальную, психосоциальную и патогенную дезадаптацию человека [2]. Признаки психосоциальной дезадаптации связаны с возрастными, половыми и психоэмоциональными особенностями ребенка или подростка. Социальная дезадаптация демонстрируется в игнорировании норм морали и права, асоциальных формах поведения и, как правило проявляется в разных вариантах нарушения поведения, таких как агрессия, негативизм, повышенное чувство вины, астения и др. [3]. Несмотря на многочисленные научные работы по данной проблеме к настоящему времени не до конца определена роль типологических свойств темперамента, функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) и механизмы их участия в физиологической реактивности при психоэмоциональных стресс-воздействиях [4]. Поскольку функциональные изменения в организме человека при психоэмоциональном напряжении определяются изменениями в ЦНС, то ее индивидуальные особенности работы могут использоваться как прогностический показатель поведение человека. Важную роль в психическом и социальном развитии человека играет адаптационный потенциал личности (АПЛ) важнейшей характеристикой которого является нервно-психическая устойчивость к стрессу, которая определяет эффективность адаптации человека к сложным условиям жизни и деятельности [5]. В подростковом возрасте особую остроту имеет социальная адаптация, которая заключается в изменениях не только физиологических систем адаптации, но в большей степени систем общественного поведения [6]. Снижение устойчивости к стрессу в подростком возрасте одна из основных причин искаженного восприятия действительности и нарушения принятых нормы поведение, что проявляется хулиганством, противоправными действиями, агрессией, формированием зависимостей [7].

При остром и хроническом эмоциональном стрессе ярко проявляются психовегетативные изменения, в свою очередь расстройство вегетативного обеспечения может привести к снижению адаптационных возможностей организма [8]. Эмоциональный фон выступает ключевой системой управления поведением человека, вследствие обеспечения реализации его отношения к событиям окружающего мира и способствует выстраиванию с другими людьми адекватных взаимодействий.

Цель данного исследования – изучить влияние индивидуальных особенности нервной системы подростков на психологические показатели психоэмоционального стресса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 112 подростков (52 мальчика и 60 девочек) в возрасте 12-17 лет, проживающих в замещающих семьях или детских учреждениях социального типа Ростовской области. Все исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1964 года и последующих поправок к ней, одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (протокол № 10/21 от 27.05.2021 года), а также при добровольном письменном информированном согласии попечителей, получивших разъяснения о цели исследования.

В качестве основных показателей устойчивости к стрессу использовали невротические проявления психоэмоционального стресса, определяемые с помощью диагностического критерия Менделевича. Основой метода является клинический опросник, состоящий из 68 вопросов, разработанный К. К. Яхиным и Д. М. Менделевичем [9]. Аналитика ответов позволяет охарактеризовать состояние подростков по уровню тревоги, невротической депрессии, астении, истерических черт, обсессивно-фобических и вегетативных нарушений. Полученные результаты интерпретируются согласна схеме: чем выше балл, тем лучше психоэмоциональное состояние обследуемого.

С использованием градации социально-психологической адаптированности, разработанной К. Роджерсом и Д. Даимондом, модифицированной Т. В. Снегиревои, были получены результаты по следующим показателям: интегральная адаптация, эмоциональная комфортность, вера

в себя и окружающих [10]. Шкала включает 101 суждение, 36 из которых отвечают критериям социально-психологической адаптированности личности, ориентированных на возраст 14 лет и старше. Коэффициент социально-психологической адаптированности вычисляется по сумме позитивных и негативных высказываний с соответствующим знаком («+» или «-») и выражается в баллах. Интерпретация результатов позволяет судить об эмоциональной регуляции адаптации подростка к социальным условиям окружающей среды (высокий коэффициент соответствует норме, низкий - нарушению адаптационных механизмов).

Свойства нервной системы определяли с использованием теппинг-теста, вегетативные проявления по индексу Кердо, орто-клиностатичской пробе и с использованием прибора «Пульс–Бос». Далее по методике Е. Н. Ильина определяется тип нервной системы: сильный, среднесильный, среднеслабый и слабый [11].

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, анализировались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В условии отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

По результатам психофизиологического обследования подростков разделили по степени проявления астении и психотической депрессии на три группы проявления психоэмоционального стресса: низкий (1 группа), умеренный (2 группа), высокий (3 группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, представленным в таблице 1, между группами отмечались значимые отличия изучаемых показателей.

Так, показатель интегральной адаптации, определяемой по методике Даймонда-Рождерса, у подростков 2 группы был ниже, чем в 1 группе на 19%, а у испытуемых 3 группы на 60%. Показатели астении и психотической депрессии также прогрессивно уменьшались от 1 группы к 3 группе, что свидетельствует об ухудшении психоэмоционального состояния подростков.

Показатели эмоциональной комфортности, веры в себя и других дают возможность судить об эмоциональном состоянии подростков и адаптации к социальным факторам.

У подростков 1 группы высокий уровень эмоциональной комфортности. Основу благополучия составляют вера в себя и уверенность в поддержке других, что формирует эмоциональный комфорт и соответственно отсутствие признаков астении и депрессии. Подростки 2 группы также находятся в зоне эмоционального комфорта, однако вера в себя и других у них несколько ниже, чем в 1 группе, но находится в рамках адаптируемости. Показатели астении и депрессии хуже, чем у подростков 1 группы. Существенное отличие уровня исследуемых параметров отмечалось у испытуемых 3 группы: они испытывали эмоциональный дискомфорт на фоне неуверенности в себе и в возможности получить поддержку со стороны других людей. Это стало основой снижения показателя интегральной адаптации и появлении клинических признаков астении и депрессии.

Эмоции человека контролируются нервной системой, и ее функциональное состояние отражается на выполнении и контроле произвольных действий. Произвольную сферу можно оценить с помощью теппинг-теста, который отражает свойства нервной системы в моторной деятельности. Результаты данного теста показали, что в 1 группе 36% подростков имеют сильный тип нервной системы и 64% средний тип (рис.1).

В этой группе не было подростков со среднеслабой или слабой нервной системы. Во второй группе сильный тип нервной системы у 20%, средний 40%, средне-слабый у 40% подростков. В 3 группе подростков с низким уровнем адаптации было 80% со средне-слабым типом и 20 % со слабым типом нервной системы.

Таблица 1. Анализ проявления степени психологических и эмоциональных признаков стресса у подростков.
Table 1. Analysis of the degree of psychological and emotional signs of stress in adolescents.

Показатель	Группа	Категории				p
		M ± SD	95% ДИ	Me	Q1 – Q3	
Астения	1 группа	7,59±1,00	7,01 – 8,16	7,39	7,02 – 8,52	< 0,001* p1 группа – 2 группа < 0,001 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	2,34±0,41	2,09 – 2,59	2,29	2,23 – 2,40	
	3 группа	-1,28±1,19	-2,27 – -0,28	-1,50	-2,24 – -0,08	
Депрессия	1 группа	6,52 ± 0,93	5,98 – 7,05	6,54	5,94 – 7,27	< 0,001* p1 группа – 2 группа < 0,001 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	2,12 ± 0,41	1,86 – 2,38	2,11	1,92 – 2,36	
	3 группа	-2,88 ± 0,56	-3,35 – -2,42	-2,94	-3,35 – -2,54	
Интегральная адаптация	1 группа	75,86 ± 5,93	72,43 – 79,28	78,00	71,00 – 80,75	< 0,001* p1 группа – 2 группа = 0,002 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	67,00 ± 3,83	64,69 – 69,31	67,00	65,00 – 69,00	
	3 группа	44,33 ± 9,10	37,34 – 51,33	45,00	39,00 – 48,00	
Вера в себя	1 группа	83,36 ± 7,55	79,00 – 87,72	86,00	77,25 – 90,00	< 0,001* p1 группа – 2 группа = 0,003 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	71,31 ± 10,18	65,15 – 77,46	68,00	62,00 – 79,00	
	3 группа	52,33 ± 7,98	46,20 – 58,47	49,00	47,00 – 57,00	
Вера в других	1 группа	71,14 ± 6,53	67,37 – 74,91	71,00	67,00 – 76,00	< 0,001* p1 группа – 2 группа = 0,027 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	64,85 ± 6,74	60,77 – 68,92	65,00	61,00 – 70,00	
	3 группа	46,78 ± 3,35	44,21 – 49,35	46,00	44,00 – 49,00	
Эмоциональная комфортность	1 группа	76,57 ± 6,55	72,79 – 80,35	79,00	72,00 – 82,00	< 0,001* p1 группа – 2 группа < 0,001 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	65,08 ± 7,96	60,26 – 69,89	65,00	62,00 – 71,00	
	3 группа	35,67 ± 4,15	32,47 – 38,86	35,00	33,00 – 39,00	
Вегетативное напряжение	1 группа	12,87 ± 1,42	12,05 – 13,69	13,12	11,68 – 14,04	< 0,001* p1 группа – 2 группа < 0,001 p1 группа – 3 группа < 0,001 p2 группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	4,17 ± 0,86	3,64 – 4,69	4,20	3,67 – 4,78	
	3 группа	1,79 ± 0,36	1,52 – 2,07	1,76	1,64 – 1,80	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) (используемый метод: Критерий Краскела-Уоллиса).

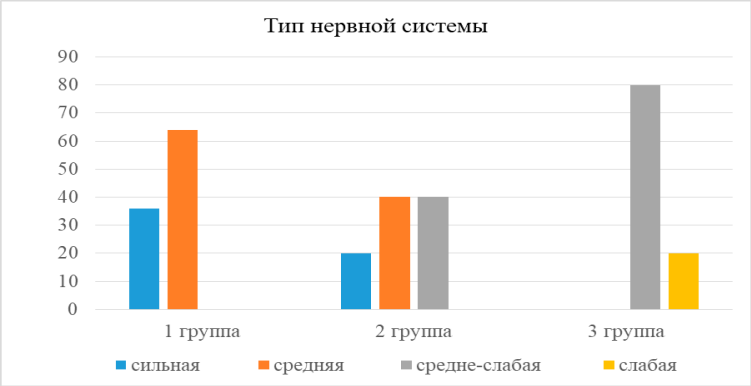


Рис.1. Распределение типов нервной системы у подростков при психоэмоциональном стрессе.
Fig. 1. Distribution of types of the nervous system in adolescents under psychoemotional stress.

Адаптационные реакции человека зависят не только от центральной регуляции, но и состояния вегетативного обеспечения. Нарушение функционального баланса симпатической и парасимпатической регуляцией также может привести к недостаточно оптимальной адаптации и нарушению поведения человека. Индекс вегетативного напряжения позволяет оценить функциональную сбалансированность основных звеньев вегетативной регуляции. Оценка вегетативного напряжения показала, что вегетативное обеспечение ответа на стрессе максимально представлено у подростков 1 группы и резко снижено у исследуемых 2 и особенно 3 группы. Однако проявление психоэмоционального стресса приводит к усилению симпатической регуляции, максимально выраженное у подростков в 3 группе, что указывает на истощение этого звена и снижение его возможностей обеспечить адаптивные изменения висцеральных систем.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современном понимании стресс способствует уязвимости человека к действию различных факторов, работает как катализатор, истощая внутренние ресурсы организма, подрывает механизмы психологической защиты и может приводить к различным психоэмоциональным нарушениям (тревоге, депрессии, агрессии, формированию зависимостей). Есть данные, что подростки в силу критического становления нейрофизиологических функций подвергаются повышенному риску формирования хронического стресса под действием социальных факторов. Вызванные перенапряжением поведенческие и физиологические изменения могут быть длительными и сохраняться во взрослом возрасте [12; 13]. По данным исследования Schmidt и соавторов, этиологией стресс-ассоциированных расстройств у человека являются факторы социального характера. Последствия воздействия сохраняются даже после прекращения его действия [14]. Особую группу риска формирования хронического психоэмоционального стресса социальной этиологии составляют подростки, оказавшиеся без попечения родителей. По мнению Харламенковой Н. Е. с соавторами, негативный опыт депривации материнской заботы оказывает глубокое влияние на когнитивные и поведенческие процессы [15].

По результатам исследований китайских коллег при проявлении психоэмоционального стресса подростки демонстрируют повышенную тревожность, агрессию и плохие результаты в динамике обучения [16], что совпадает с результатами нашего исследования.

В тоже время хронический стресс широко рассматривается как ключевой фактор риска развития различных соматических заболеваний. Установлено, что при стрессе у подростков нарушается регуляция сердечной деятельности, что указывает на дисбаланс вегетативной нервной системы [17].

Изучение последствий хронического психоэмоционального стресса в подростковом возрасте должно привести к пониманию различий в частоте возникновения депрессивных и тревожных расстройств, развития соматических болезней и когнитивных нарушений, а также совершенствовать стратегии профилактики и лечения. Следовательно, понимание того, как воздействие стрессоров в этот критический период развития приводит к негативным последствиям, имеет первостепенное значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным степень проявления стресса отражается на свойствах нервной системы. При низком уровне стресса у подростков 1 группы сила нервных процессов поддерживается умеренным напряжением симпатического звена вегетативной нервной системы. При более выраженных психологических признаках психо-

эмоционального стресса исследуемых 2 и 3 групп отмечается показатели синдрома вегетативной дисфункции, которые проявляются гиперсимпатикотонией, приводящей к истощению процессов адаптации. Прямая связь между психоэмоциональной сферой с вегетативной нервной регуляцией отражается на соматическом и психологическом здоровье подростков. Психоэмоциональная сфера подростков характеризуется высокой чувствительностью к факторам социальной среды. Трудная жизненная ситуация в подростковом возрасте приводит к личностной тревожности и длительному психоэмоциональному напряжению, проявляющихся в асоциальных формах поведения, признаках агрессии или депрессии. Таким образом, психоэмоциональный стресс является социально значимой проблемой, которую следует профилактировать с целью сохранения здоровья и социальной адаптации подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Токарева Н. Г., Колосунин И. А., Родин О. В. О некоторых показателях психического здоровья подростков. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(12):153-158.

2. Баева И. А., Ульянина О. А., Вихристюк О. В., Гаязова Л. А., Радчикова Н. П., Файзуллина К. А. Факторы социально-психологической дезадаптации и ценностные ориентации подростков и молодежи. Известия РГПУ им. А. И. Герцена. 2022; 206:228-242. doi:10.33910/1992-6464-2022-206-228-242.

3. Николаев Е. Л., Лазарева Е. Ю. Адаптация и адаптационный потенциал личности: соотношение современных исследовательских подходов. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2013;9:18-32.

4. Полякова М. К., Харитонова Т. С., Стрижицкая О. Ю. Генеративность и ценностные ориентации в период вхождения во взрослость при разной выраженности переживания одиночества. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. 2021;11(4):326–340. doi:10.21638/spbu16.2021.403.

5. Замятина А. А. Взаимосвязь адаптационного потенциала личности и психологического благополучия в юношеском возрасте. Казанский педагогический журнал. 2016;2(2):385-388.

6. Супрунчук А. Э., Красникова Т. В. Социальная дезадаптация подростков: причины, проявления и профилактика. II Международная научно-практическая конференция «Психолого-педагогическое сопровождение образовательного процесса»; Декабрь 8-9, 2022; Евпатория. URL: https://cfuv.ru/anonsi/08-09-dekabrya-2022-g-ii-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferenciya-psikhologo-pedagogicheskoe-soprovozhdenie-obrazovatelnogo-processa (Дата обращения: 20.01.2026).

7. Эбзеева Е. Ю., Полякова О. А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. Медицинский совет. 2022;16(2):127-133. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133.

8. Захарова И. Н., Ершова И. Б., Творогова Т. М., Глушко Ю. Г. Стресс у детей и подростков - проблема сегодняшнего дня. Медицинский совет. 2021;(1):237-246. doi:10.21518/2079-701X-2021-1-237-246.

9. Яхин К. К., Менделевич В. Д. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состоянии. Казанский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С. В. Курашова. 1978;59(4):51-53.

10. Снегирёва Т. В. Методика изучения особенностей личностной саморегуляции. М.: АПН СССР; 1987.

11. Ильин Е. П. Психомоторная организация человека: учебник для вузов. СПб.: Питер; 2003.

12. Romeo R. D. Adolescence: a central event in shaping stress reactivity. Developmental Psychobiology. 2010; 52(3):244-53. doi:10.1002/dev.20437.

13. Buwalda B., Geerdink M., Vidal J., Koolhaas J. M. Social behavior and social stress in adolescence: a focus on animal models. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2011;35(8):1713-21. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.004.

14. Schmidt M. V., Sterlemann V., Ganea K., Liebl C., Alam S., Harbich D., Greetfeld M., Uhr M., Holsboer F., Muller M. B. Persistent neuroendocrine and behavioral effects of a novel, etiologically relevant mouse paradigm for chronic social stress during adolescence. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(5):417-29. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.02.011.

15. Харламенкова Н. Е., Никитина Д. А., Шаталова Н. Е., Дымова Е. Н. Психологические последствия переживания стресса в детском возрасте – феномены «оставленности» и «вовлеченности». Клиническая и специальная психология. 2022;11(3):71-96. doi:10.17759/cpse.2022110303.

16. Wang H., Sun Y., Liu X., Ma Y., Su Y., Li J., Si T. Adolescent stress increases depression-like behaviors and alters the excitatory-inhibitory balance in aged mice. Chinese Medical Journal. 2019;132(14):1689-1699. doi:10.1097/CM9.0000000000000313.

17. Яманова Г. А., Кудрин Р. А., Антонова А. А. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков в условиях стрессовой

нагрузки. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2025; 22(3):17-43. doi:10.19163/1994-9480-2025-22-3-37-43.

REFERENCES

1. Tokareva N. G., Kolosunin I. A., Rodin O. V. On Some Indicators of Mental Health in Adolescents. Health and Education in the 21st Century.2017;19(12):153-158. (In Russ.).

2. Baeva I. A., Ulyanina O. A., Vikhristyuk O. V., Gayazova L. A., Radchikova N. P., Fayzullina K. A. Factors of Socio-Psychological Maladjustment and Value Orientations of Adolescents and Young Adults. Izvestiya RGPU im. A. I. Gertsen. 2022; 206:228-242. (In Russ.). doi:10.33910/1992-6464-2022-206-228-242.

3. Nikolaev E. L., Lazareva E. Y. Adaptation and adaptive potential of personality: correlation of modern research approaches. Bulletin of Psychiatry and Psychology of Chuvashia. 2013;9:18-32. (In Russ.).

4. Polyakova M. K., Kharitonova T. S., Strizhitskaya O. Yu. Generativity and Value Orientations during the Transition to Adulthood in Individuals with Different Levels of Loneliness. Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology. 2021;11(4):326-340. (In Russ.). doi:10.21638/spbu16.2021.403.

5. Zamyatina A. A. The Relationship between Personality Adaptation Potential and Psychological Well-Being in Adolescence. Kazan Pedagogical Journal. 2016;2(2):385-388. (In Russ.).

6. Suprunchuk A. E., Krasnikova T. V. Social maladjustment of adolescents: causes, manifestations, and prevention. II International Scientific and Practical Conference «Psychological and Pedagogical Support of the Educational Process»; December 8-9, 2022; Yevpatoria. URL: https://cfuv.ru/anonsi/08-09-dekabrya-2022-g-ii-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferenciya-psikhologo-pedagogicheskoe-soprovozhdenie-obrazovatelnogo-processa (Accessed January 20, 2026). (In Russ.).

7. Ebzeeva E. Yu., Polyakova O. A. Stress and Stress-Induced Disorders. Medical Council.2022;16(2):127–133. (In Russ). doi:10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133.

8. Zakharova I. N., Ershova I. B., Tvorogova T. M., Glushko Yu. G. Stress in Children and Adolescents: A Contemporary Issue. Meditsinskiy Sovet. 2021;(1):237-246. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-1-237-246.

9. Yakhin K. K., Mendelevich V. D. Clinical Questionnaire for the Detection and Assessment of Neurotic States. Kazan Medical Institute named after S. V. Kurashov. 1978;59(4):51-53. (In Russ).

10. Snegireva T. V. Methods of Studying Personal Self-Regulation. Moscow: USSR Academy of Pedagogical Sciences; 1987. (In Russ.).

11. Ilyin E. P. Psychomotor Organization of Man: Textbook for Universities. St. Petersburg: Peter; 2003. (In Russ.).

12. Romeo R. D. Adolescence: a central event in shaping stress reactivity. Developmental Psychobiology. 2010; 52(3):244-53. doi:10.1002/dev.20437.

13. Buwalda B., Geerdink M., Vidal J., Koolhaas J. M. Social behavior and social stress in adolescence: a focus on animal models. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2011;35(8):1713-21. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.004.

14. Schmidt M. V., Sterlemann V., Ganea K., Liebl C., Alam S., Harbich D., Greetfeld M., Uhr M., Holsboer F., Muller M. B. Persistent neuroendocrine and behavioral effects of a novel, etiologically relevant mouse paradigm for chronic social stress during adolescence. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(5):417-29. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.02.011.

15. Kharlamenkova N. E., Nikitina D. A., Shatalova N. E., Dymova E. N. The psychological consequences of experiencing stress in childhood are the phenomena of «abandonment» and «involvement» Clinical and special psychology. 2022;11(3):71-96. (In Russ.). doi:10.17759/cpse.2022110303.

16. Wang H., Sun Y., Liu X., Ma Y., Su Y., Li J., Si T. Adolescent stress increases depression-like behaviors and alters the excitatory-inhibitory balance in aged mice. Chinese Medical Journal. 2019;132(14):1689-1699. doi:10.1097/CM9.0000000000000313.

17. Yamanova G. A., Kudrin R. A., Antonova A. A. Features of autonomic regulation of heart rate in adolescents under stress. Bulletin of Volgograd State Medical University. 2025; 22(3):17-43. (In Russ.). doi:10.19163/1994-9480-2025-22-3-37-43.

УДК 616.36-003.826:612.398.145.3:612.32:612.33:615.243.3 DOI:10.5281/zenodo.23324900

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА

Оксузян А. В.

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Ижевский ГМУ» Минздрава России), 426034, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия

Для корреспонденции: Оксузян Артур Валериевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Ижевский ГМУ» Минздрава России, e-mail: artur30st@mail.ru

For correspondence: Artur V. Oksuzyan, PhD, Associate Professor at the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Izhevsk State Medical University, e-mail: artur30st@mail.ru

Information about author:

Oksuzyan A. V., https://orcid.org/0000-0002-5901-615X

РЕЗЮМЕ

Жировая болезнь печени, классифицируется на алкогольную и неалкогольную формы и является одной из наиболее частых хронических болезней печени. Она характеризуется избыточным накоплением липидов в гепатоцитах и может прогрессировать до стеатогепатита, фиброза и цирроза. Цель исследования – сравнить особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях желудка и тонкой кишки крыс при различных моделях жировой болезни печени на фоне введения адеметионина. Материал и методы. Эксперимент выполнен на 64 взрослых белых беспородных крысах-самцах, которые поделены на две группы: 32 крысы с моделью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и 32 крысы с моделью алкогольной болезни печени (АБП). На фоне двух указанных форм жировой болезни печени (ЖБП) обеим группам животных с 21 дня внутримышечно введен раствор S-аденозилметионина (SAMe). Результаты и обсуждение. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что введение SAMe улучшает биохимические показатели печени (снижение трансаминаз), замедляет развитие стеатоза и способствует регенерации гепатоцитов. При сравнении количества общих сиаловых кислот в тканях желудка и тонкой кишки между двумя анализируемыми группами, их преобладание отмечается в группе животных с развившейся неалкогольной жировой болезнью печени и внутримышечным введением препарата адеметионина, а уровень сиалидазных ферментов был, наоборот, больше в группе алкоголизированных крыс, также получавших вышеописанный гепатопротектор. Выводы. Исходя из этого, при неалкогольной жировой болезни печени использование данной группы препаратов уменьшит воспаление в печени и в дальнейшем может способствовать восстановлению нормальной архитектуры печёночных тканей, что отражается снижением уровня маркеров повреждения.

Ключевые слова: общие сиаловые кислоты, сиалидаза, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, адеметионин.

COMPARATIVE FEATURES OF SIALOGLYCOPROTEIN METABOLISM IN THE TISSUES OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE OF RATS IN VARIOUS MODELS OF FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF ADEMETIONINE ADMINISTRATION

Oksuzyan A. V.

Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Fatty liver disease (FLD) classifies into alcoholic (AFLD) and non-alcoholic (NAFLD) forms and ranks among the most common chronic liver diseases. It features excessive lipid accumulation in hepatocytes and can progress to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. The aim of study was to compare sialoglycoprotein metabolism features in the stomach and small intestine tissues of rats under different fatty liver disease models during S-adenosylmethionine (SAMe) administration. Material and methods. Researchers conducted experiments on 64 adult male outbred white rats. They divided the animals into two groups: 32 rats with a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model and 32 rats with an alcoholic liver disease (AFLD) model. Starting from day 21, both groups received intramuscular S-adenosylmethionine injections against the background of the respective fatty liver disease models. Results and discussion. Experimental data show that SAMe administration improves liver biochemical parameters (lowers transaminases and the atherogenic index), slows steatosis development, and promotes hepatocyte regeneration. When researchers compared total sialic acid levels in stomach and small intestine tissues between the two groups, they observed higher levels in the NAFLD group that received intramuscular ademetionine. In contrast, sialidase enzyme activity increased more in the alcohol-exposed rats that also received the hepatoprotector. Conclusions. In non-alcoholic fatty liver disease, this group of drugs reduces liver inflammation and restores normal liver tissue architecture. This effect manifests as lower levels of damage markers and prevents destructive processes in gastrointestinal tract tissues.

Key words: total sialic acids, sialidase, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, ademetionine.

По данным экспериментальных исследований рацион, обогащённый фруктозой, вызывает у крыс развитие стеатогепатита, сходного по морфологическим признакам с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) у человека [1]. Патогенез АБП связан с прямой токсичностью этанола и продуктов его метаболизма, что, помимо жировой дистрофии печени, вызывает генерализацию оксидативного стресса и повреждение клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2; 3]. При этом НАЖБП ассоциируется с системными метаболическими нарушениями: ожирением, диабетом 2 типа, дислипидемией, при которых печень служит депо для избытка липидов. В любом случае, и при НАЖБП, и при АБП накопление жира в печени сопровождается повышением уровней трансаминаз и маркеров повреждения гепатоцитов [4; 5]. Одной из актуальных концепций в патогенезе ЖБП является ось «кишечник–печень» (gut–liver axis), отражающая двунаправленное взаимодействие ЖКТ и печени через портальную циркуляцию и желчные пути. Нарушения микробиоты кишечника и повышенная проницаемость слизистой оболочки способствуют транслокации бактериальных метаболитов (эндотоксинов, молекул MAMP/PAMP) в воротный кровоток, что индуцирует воспалительные реакции в печени и усугубляет стеатоз [6]. Исходя из этого, состояние слизистого барьера ЖКТ считается ключевым фактором развития и прогрессирования ЖБП. Слизистый барьер желудка и тонкой кишки формируется главным образом секретируемыми эпителием муцинами - высокогликозилированными белками (сиалогликопротеинами), составляющими мукозную оболочку и гликокаликс эпителия. Они выполняют барьерную и защитную функции, препятствуя проникновению токсинов, микробов и агрессивных веществ к тканям стенки ЖКТ. Взаимосвязь между ЖБП и патологией ЖКТ хорошо известна: при ожирении и метаболическом синдроме, характерных для НАЖБП, статистически чаще встречаются гастриты и язвенные поражения, а хронический алкоголизм повышает риск гастроэнтерита и кровотечений [2]. Известно, что S-аденозилметионин является важным компонентом метаболизма гепатоцитов и широко используется в качестве гепатопротектора при разных формах ЖБП [5]. Он участвует в метилировании фосфолипидов мембран, синтезе глутатиона и регуляции генов репарации печени.

Таким образом, учитывая возрастающую распространённость и взаимосвязь жировой болезни печени с нарушениями ЖКТ, исследование обмена сиалогликопротеинов в желудке и тонкой кишке при моделях НАЖБП и АБП становится особенно актуальным. Вовлечение этих органов в патогенез ЖБП даёт возможность модулировать их состояния терапевтическими средствами, в частности, гепатопротектором – S-аденозилметионином.

Целью исследования было проанализировать сравнительные особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях желудка и тонкой кишки крыс при различных моделях жировой болезни печени на фоне введения адеметионина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 64 взрослых белых беспородных крысах самцах массой 220-260 граммов. Для достижения поставленной цели всех экспериментальных животных разделяли на две подгруппы: первая – 32 лабораторные крысы, у которых формировали модель неалкогольной жировой болезни печени с помощью кормления пищей, обогащенной фруктозой на протяжении 35 суток [12]; вторая – 32 опытных грызуна, у которых индуцировали алкогольную болезнь печени (АБП) ежедневным однократным внутрижелудочным введением 40% ректифицированного этанола в течение 70 дней. Одновременно на фоне двух указанных форм жировой болезни печени обеим группам животных с 21 дня внутримышечно вводили гепатопротектор с действующим веществом S-аденозилметионина в дозе 20 мг/кг веса тела [13].

Контрольную группу составляли шестнадцать крыс: восемь из них содержали на обычном рационе вивария и внутримышечно они получали 0,9% раствор NaCl на 20 мг/кг веса животного; остальные восемь ежедневно внутрижелудочно получали физиологический раствор и внутримышечную инъекцию аналогично предыдущей контрольной группе.

Развитие экспериментальных моделей ЖБП подтверждали результаты гистологических исследований, производимых под микроскопом «Olympus CX31» с увеличением в четыреста раз, и изменения активности ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Данные показатели определяли с помощью стандартных наборов.

Обмен сиалогликопротеинов оценивали на 21, 35, 60 и 90 сутки. В эти сроки животных декапитировали под изофлурановым наркозом с соблюдением всех этических норм (локальный акт: аппликационный номер 751/1 от 01 марта 2023 года). В сыворотке крови и гомогенатах (слизистом слое и стенке желудка и тонкой кишки и печени крыс) оценивали общее количество сиаловых кислот (ОСК) и сиалидазы (СА), с помощью тест-систем [14]. Статистически анализ результатов проводили с помощью непараметрических

методов: для количественной оценки использовали U-критерий Манна-Уитни с достоверностью $p<0,05$; коэффициент корреляции оценивали по методике Спирмена с достоверностью $p<0,05$ с помощью программ Microsoft Excel и «Statistica 13.5». В группах выборки вычисляли следующие параметры: значения медианы (Me), нижний (Q25) и верхний (Q75) квартили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологические исследования срезов печени при фруктозообогащенной диете на фоне введения гепатопротектора S-аденозилметионина свидетельствуют о наличии на 21 сутки слабовыраженной зернистой дистрофии, а к 35 дню – центральная вена печени резко расширена, но архитектоника ткани сохранена. К 60 дню визуализируется диффузная выраженная дистрофия по всей ткани печени и выявляется пролиферация купферовских клеток, при этом гепатоциты находятся в состоянии дистрофии ближе к центру дольки, а по периферии нормальные. На 90 сутки около центральной вены сохранена зернистая дистрофия гепатоцитов, но уже меньше, чем на периферии.

На микропрепаратах печени алкоголизированных крыс, которым с 35 дня введен раствор адеметионина на 21 день – отмечается выраженная дистрофия ближе к периферии дольки, а уже к 35 и 60 суткам выявлены выраженные деструктивные процессы ближе к периферии дольки, тогда как на 90 день наблюдается умеренная зернистая дистрофия в отдельных группах гепатоцитов.

В сыворотке крови лабораторных крыс первой экспериментальной группы, у которых вызвана модель неалкогольной жировой болезни печени длительным фруктозообогащенным питанием и одновременно с 21 суток наблюдений внутримышечно получающих раствор адеметионина (SAMe), в начальной декаде опытов выявлено достоверное снижение активности ферментов АЛТ и ГГТ, а именно с 21 по 35 дни, а также энзима ЩФ, но с 21 по 90 сутки, тогда как АСТ статистически значимо увеличена с 60 по 90 дни (рис. 1).

При этом во второй группе опытных животных, у которых экспериментально сформирована алкогольная болезнь печени ежедневным интрагастральным введением 40% раствора этилового спирта в течение 70 дней и одновременно инъецированы препаратом S-аденозилметионина с 21 дня и до 90 суток, концентрации АЛТ и АСТ возрастают в течение всего периода наблюдения с максимальными показателями на 21 и на 35 сут-

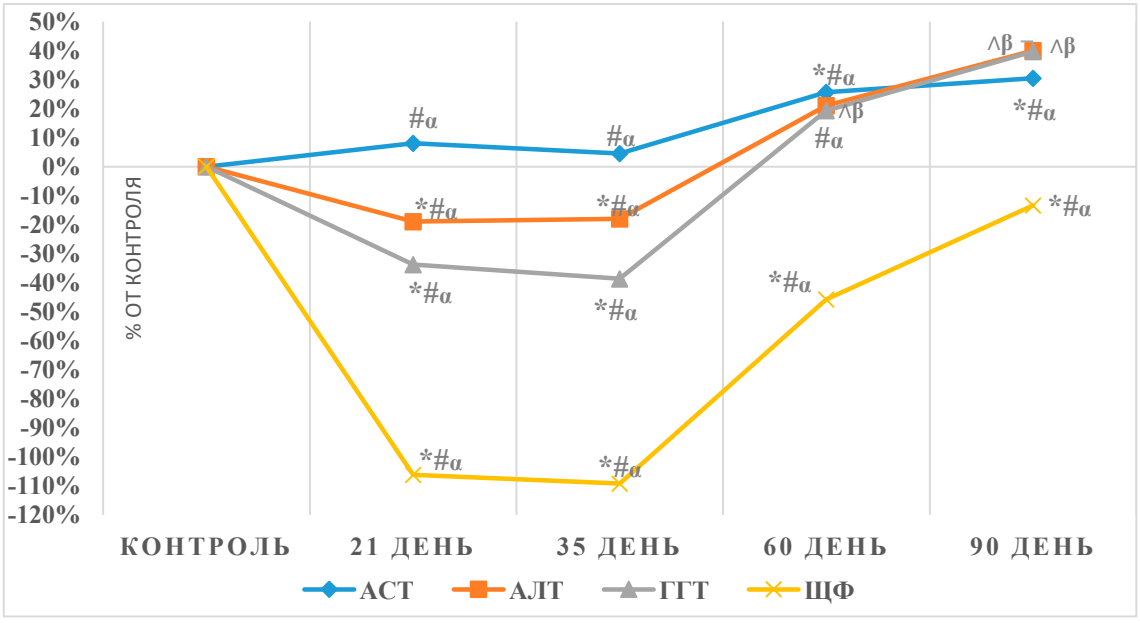


Рис. 1. Динамика активности ферментов в сыворотке крови крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, внутримышечно получавших адеметионин (Me [Q25;Q75], n=8). Примечание: достоверность различий между опытом и контролем: - p < 0,05. Условные обозначения межгрупповых сравнений: ^ - p ≤ 0,001, # - p > 0,001, α – U=0, β – U≠0.

Fig 1. Dynamics of enzyme activity in the blood serum of rats with non-alcoholic fatty liver disease treated with intramuscular injections of ademetionine (Me [Q25;Q75], n=8). Note: the validity of differences between experience and control: * - p < 0.05. The symbols of intergroup comparisons are ^ - p ≤ 0.001, # - p > 0.001, α – U=0, β – U≠0.

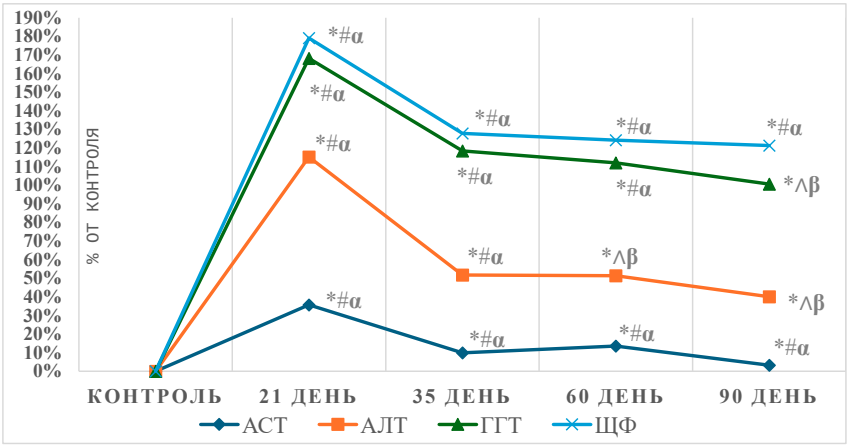


Рис 2. Динамика активности ферментов в сыворотке крови грызунов с алкогольной болезнью печени, одновременно инъецируемых препаратом S-аденозилметионина в динамике опытов (Me [Q25;Q75], n=8). Примечание: достоверность различий между опытом и контролем: - p < 0,05. Условные обозначения межгрупповых сравнений: ^ - p ≤ 0,001, # - p > 0,001, α – U=0, β – U≠0.

Fig 2. Dynamics of enzyme activity in the blood serum of rodents with alcoholic liver disease treated with concurrent injections of S-adenosylmethionine during the course of the experiment (Me [Q25;Q75], n=8). Note: the validity of differences between experience and control: * - p < 0.05. The symbols of intergroup comparisons are ^ - p ≤ 0.001, # - p > 0.001, α – U=0, β – U≠0.

ки. Кроме этого, количество ЩФ и ГГТ показывает равномерный рост в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

При анализе показателей двух серий в межгрупповом сравнении отмечается преобладание во второй подопытной группе животных по активности ферментов АЛТ (p=0,014, r=-0,617), ГГТ (p=0,001, r=-0,827) и ЩФ (p=0,001, r=-0,827), тогда как уровень АСТ на 21 день (p=0,001, r=-0,827) имеет аналогичную тенденцию с изменениями энзима АЛТ (p=0,001, r=-0,827), а к 90 суткам, наоборот, уровень АСТ (p=0,001, r=0,827) доминирует в серии при неалкогольной жировой болезни печени на фоне введения гепатопротектора (рис.1, рис.2).

В сыворотке крови экспериментальных животных, находящихся на высокофруктозной диете с одновременным внутримышечным введением S-аденозилметионина (SAMe) концентрация общих сиаловых кислот (ОСК) и сиалидазной активности (СА) сохраняет динамику роста с наибольшими значениями на 35, 60 и 90 сутки, соответственно ОСК – на 47,1% (p=0,001), 32,4% (p=0,001) и 22,1% (p=0,001), а СА – на 182,4% (p=0,002), 170,6% (p=0,002) и 211,8% (p=0,002) от контроля, а в группе алкоголизированных грызунов на фоне введения гепатопротектора адеметионина уровень ОСК и СА увеличивается с максимальными значениями на 21, 60 дни, а именно на 636,8% (p=0,001), 120,6% (p=0,001) и на 35, 60 сутки на 267,6% (p=0,002) и 229,4% (p=0,002) соответственно от контрольных значений.

В гомогенатах печени лабораторных грызунов, которым ежедневно в течение 35 дней проведены инъекции SAMe и накормлены пищей, обогащенной фруктозой, выявляется на 60 день наблюдения достоверное снижение количества ОСК на 17% (p=0,001) в отличие от показателей интактных крыс, а значение СА показывает разнонаправленную динамику: максимальный рост на 21 и 35 сутки, соответственно на 43,1% (p=0,041) и 51,7% (p=0,041), тогда как на 60 день отмечается уменьшение на 51% (p=0,041) от аналогичных показателей группы сравнения. В тканях печени алкоголизированных животных с одновременным введением гепатопротектора наблюдается статистически значимое снижение количества ОСК, в особенности на 35 и 60 дни, а именно на 58,1% (p=0,001) и 47% (p=0,001) от контроля. При этом активность сиалидазы достоверно уменьшается на 60 и 90 сутки, соответственно на 49,2% (p=0,041) и 72,3% (p=0,041) в сравнении от значений контрольных животных. При анализе вышеописанных показателей между двумя сериями экспериментов в гомогенатах печени в течение всего периода наблюдения выявляют преобладание общих сиаловых кислот у грызунов с экспериментальной неалкогольной жировой болезнью печени на фоне введения адеметионина (табл. 1).

В слизистой оболочке желудка опытных грызунов первой группы отмечается статистически значимое повышение содержания общих сиаловых кислот и сиалидазной активности, при этом во второй группе уровень ОСК возрастает от контроля на 21 и 35 дни, а активность сиалидазных ферментов с 21 по 35 сутки (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей обмена сиалогликопротеинов в гомогенатах разных слоев тканей желудка крыс при неалкогольной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени и при внутримышечном введении адеметионина (Me [Q25; Q75], n=8).
Table 1. Dynamics of sialoglycoprotein metabolism in homogenates of different layers of rat gastric tissues in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease and with intramuscular administration of ademetionine (Me [Q25; Q75], n=8).

1 группа (Неалкогольная жировая болезнь печени при введении S-аденозилметионина)					
Показатель (ед. изм.)		ОСК в слизи желудка (ммоль/кг)	СА в слизи желудка (ммоль/кг/ч)	ОСК в стенке желудка (ммоль/кг)	СА в стенке желудка (ммоль/кг/ч)
контроль		7,2 [6; 8,4]	7,5 [6,2;9,3]	3,85 [3,4; 4,3]	2,9 [2,6; 3,3]
дни эксперимента	21	54,3 [51; 56,5]* +654,2% #α	47,5 [44; 52]* +533,3% #α	6,9 [6,05; 7,8]* +79,2% #α	3,65 [3; 4,35]* +25,9% ^β
	35	46 [40; 52] * +538,9% #α	42,5 [38,5; 47,5]* +466,7% #α	5,75 [5.45; 6]* 49,40%	2,25 [1,8; 2,7]* -22,4% #α
	60	73 [68; 76,5]* +913,9% #α	27,5 [24; 32,5]* +266,7% #α	7,7 [7; 8,55]* +100,0% #α	1,05 [0,85; 1,5]* -63,80%
	90	97,5 [88,5; 114] * +1254% #α	46,5 [41,5; 51]* +520,0% #α	6,3 [5,75; 7,25]* 63,60%	2,85 [2,4; 3,3] -1,7% ^β
2 группа (Алкогольная жировая болезнь печени при введении S-аденозилметионина)					
Показатель (ед. изм.)		ОСК в слизи желудка (ммоль/кг)	СА в слизи желудка (ммоль/кг/ч)	ОСК в стенке желудка (ммоль/кг)	СА в стенке желудка (ммоль/кг/ч)
контроль		7,2 [6; 8,4]	7,5 [6,2;9,3]	3,85 [3,4; 4,3]	2,9 [2,6; 3,3]
дни эксперимента	21	11,5 [10,2; 13,5]* +59,7% #α	21 [20; 22]* +180% #α	8 [6,9; 8,7]* +107,8% #α	5,1 [4,6; 5,7]* +75,9% ^β
	35	10 [9,0; 11]* +38,9% #α	16,5 [15,9;17,5]* +120% #α	5,55 [4,9; 5,8]* 44,20%	4,2 [4; 4,5]* +44,8% #α
	60	7,4 [7,0; 8,0]* +2,8% #α	11,5 [10,6; 12,5]* +53,3% #α	3,55 [3,2; 3,9] -7,8% #α	3,1 [2,6; 3,5] 6,90%
	90	6,7 [5,4; 8,1] -6,9% #α	9,3 [7,6; 11,6] +24% #α	3,65 [3,5; 3,9] -5,20%	2,65 [2,5; 3] -8,6% ^β

Примечание: ОСК – общие сиаловые кислоты, СА – сиалидазная активность; достоверность различий между опытом и контролем: – $p<0,05$ и между опытными сериями: ^ – $p\leq 0,001$, # – $p>0,001$, α – U=0, β – U≠0.

Note: TSC – total sialic acids, SA – sialidase activity; the validity of differences between experience and control: *- $p<0.05$ and between the experimental series: ^ – $p\leq 0.001$, # – $p>0.001$, α – U=0, β – U≠0.

В стенке желудка лабораторных крыс находящихся на фруктозообогащенной диете с одновременным введением раствора адеметионина, наблюдается возрастание ОСК с наибольшими значениями на 21 и 60 дни в то время, как активность ферментов, разрушающих сиалогликопротеины, на 21 сутки значимо увеличивается, а с 35 дня до 60 суток постепенно снижается и к 90 дню приближается к контролю. В стенке желудка у экспериментальных животных, которых в течение 70 дней внутрижелудочно поют 40% ректифицированным этанолом и, таким образом,

моделируют алкогольную болезнь печени (АБП), визуализируется достоверный рост общих сиаловых кислот и сиалидазы на 21 и 35 сутки, а в остальные дни отмечено приближение к контролю (табл. 1). В слизистой оболочке тонкой кишки в первой подопытной группе грызунов проанализирована динамика повышения общих сиаловых кислот с 21 по 90 дни, при этом сиалидазная активность с 21 по 35 сутки снижена, а затем на 60 день повышена, а к 90 дню достигнута значения контроля.

Таблица 2. Динамика показателей обмена сиалогликопротеинов в гомогенатах разных слоев тканей тонкой кишки крыс при неалкогольной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени и при внутримышечном введении адеметионина (Me [Q25; Q75], n=8).

Table 2. Dynamics of sialoglycoprotein metabolism in homogenates of different layers of rat small intestine tissues in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease and with intramuscular administration of ademetionine (Me [Q25; Q75], n=8).

1 группа (Неалкогольная жировая болезнь печени при введении S-аденозилметионина)					
Показатель (ед. изм.)		ОСК в слизи тонкой кишки (ммоль/кг)	СА в слизи тонкой кишки (ммоль/кг/ч)	ОСК в стенке тонкой кишки (ммоль/кг)	СА в стенке тонкой кишки (ммоль/кг/ч)
контроль		4,3 [3,5; 5,3]	8,4 [6,2; 10,2]	4,25 [3,4; 4,7]	1,85 [1,6; 2,3]
дни эксперимента	21	12,7 [9,9; 15,6]* +195,3% #α	6,1 [5,7; 6,6] -27,4% #α	5,35 [4,9; 5,6]* +25,9% #α	2,85 [2,35; 3,3]* +54,1% #α
	35	10,7 [8,2; 12]* +148,8% #α	5,7 [4,8; 6,5]* -32,1% #α	6,05 [5; 6,7]* +42,4% #α	1,8 [1,35; 2] -2,7% #α
	60	12,1 [11,4; 13,2]* +181,4% #α	12,1 [11,7; 13]* +44,0% #α	6,7 [6,45; 7]* +57,6% #α	2,75 [2,35; 2,95]* +48,6% #α
	90	10,3 [8,5; 12,3]* +139,5% #α	8 [7,5; 8,5] -4,8% #α	5,95 [5; 7,2]* +40,0% #α	3,85 [3,4; 4,2]* +108,1% #α
2 группа (Алкогольная жировая болезнь печени при введении S-аденозилметионина)					
Показатель (ед. изм.)		ОСК в слизи тонкой кишки (ммоль/кг)	СА в слизи тонкой кишки (ммоль/кг/ч)	ОСК в стенке тонкой кишки (ммоль/кг)	СА в стенке тонкой кишки (ммоль/кг/ч)
контроль		4,3 [3,5; 5,3]	8,4 [6,2; 10,2]	4,25 [3,4; 4,7]	1,85 [1,6; 2,3]
дни эксперимента	21	5,75 [5,4; 6,5]* +33,7% #α	26,6 [24; 31,6]* +216,7% #α	6,25 [5,9; 6,7]* +47,1% #α	4,1 [3,8; 4,4]* +121,6% #α
	35	4,05 [3,7; 4,6] -5,8% #α	21,7 [19,4;23,8]* +158,3% #α	4,15 [3,9; 4,5] -2,4% #α	3,55 [2,8; 4,6]* +91,9% #α
	60	3 [2,6; 3,4]* -30,2% #α	16,2 [15,2; 17,4]* +92,9% #α	2,7 [2,5; 3]* -36,5% #α	2,1 [1,8; 2,4] +13,5% #α
	90	3,05 [2,7; 3,7]* -29,1% #α	11,9 [10,6; 12,4]* +41,7% #α	3,3 [3,1; 3,6] -22,4% #α	2,05 [1,9; 2,2] +10,8% #α

Примечание: ОСК – общие сиаловые кислоты, СА – сиалидазная активность; достоверность различий между опытом и контролем: – $p<0,05$ и между опытными сериями: ^ – $p\leq0,001$, # – $p>0,001$, α – U=0, β – U≠0.

Note: TSC – total sialic acids, SA – sialidase activity; the validity of differences between experience and control: * – $p < 0.05$ and between the experimental series: ^ – $p\leq0.001$, # – $p>0.001$, α – U=0, β – U≠0.

В слизистой оболочке тонкой кишки второй группы крыс количество ОСК достоверно увеличено на 21 день от значений интактных животных, а на 60 и 90 сутки - уменьшено. Одновременно с этим, уровень СА возрастает на протяжении всего периода наблюдения с наибольшими значениями в первой декаде серии опытов. В стенке тонкой кишки экспериментальных грызунов, находящихся на высокофруктозной диете на фоне внутримышечного введения SAMe, отмечено повышение содержания ОСК на протяжении всего периода наблюдения, а уровень СА возрастает на 21, 35 и 90 сутки от контроля. (табл. 2). При этом в группе алкоголизированных крыс, которым с 21 дня эксперимента проведены инъекции раствором лиофилизата S-аденозилметионина, на 21 день отмечается рост общих сиаловых кислот, а на 60 сутки их снижение от группы сравнения. Активность фермента, разрушающего сиалогликопротеины, достоверно повышена на 21 и 35 дни опытов от контроля (табл. 2). При сравнении вышеописанных показателей количество общих сиаловых кислот между двумя анализируемыми группами преобладает в группе лабораторных крыс с развившейся неалкогольной жировой болезнью печени и внутримышечным введением препарата адеметионина, а уровень сиалидазных ферментов, наоборот, больше в группе алкоголизированных крыс, также получающих вышеописанный гепатопротектор (табл. 2).

Экспериментально доказано, что у животных с моделями НАЖБП и АЖБП наблюдаются выраженные нарушения гомеостаза слизистого барьера и обмена составляющих его гликопротеинов. Многие исследования указывают на то, что метаболизм сиалогликопротеинов (особенно содержащих сиаловую кислоту) существенно меняется при формировании жировой болезни печени. Так, в сравнительном эксперименте Rasineni и соавт. (2016) выявлено, что в моделях АЖБП у крыс снижены показатели эндоцитоза сиалогликопротеинов, тогда как в модели НАЖБП на высокожировой диете эти параметры остаются неизменными. Это говорит о том, что этанол специфически нарушает утилизацию печёночных гликопротеинов, в то время как сам факт стеатоза при НАЖБП таких эффектов не вызывает [7].

В свою очередь, отечественные исследования показывают различную реакцию тканей ЖКТ на ЖБП. При экспериментальной НАЖБП на фоне высокофруктозной диеты в стенках желудка и тонкой кишки преобладают катаболические изменения сиалогликопротеинов: отмечено десиалирование муцинов, что сопутствует воспалительной реакции слизистой оболочки вышеназванных органов ЖКТ. Причём, данные процессы оказались более выраженными в желудке, чем в тонкой кишке, что согласуется с более агрессивной средой в желудочном отделе и наблюдениями о частых эрозивных поражениях желудка при метаболических нарушениях [8].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что введение SAMe, который улучшает биохимические показатели печени (снижение трансаминаз), замедляет развитие стеатоза и способствует регенерации гепатоцитов [5; 10]. В частности, в условиях хронической алкоголизации SAMe проявляет ярко выраженный «репаративный» эффект на гепатоциты и смягчает метаболические нарушения в жировом обмене [11]. Аналогично, при НАЖБП использование данной группы препаратов позволяет уменьшать воспаление в печени и восстанавливать нормальную архитектуру печёночных тканей, что отражается снижением уровня маркеров повреждения [5; 10].

ВЫВОДЫ

Модель высокофруктозной диеты, реализующая неалкогольную жировую болезнь печени, а также опыты, формирующие алкогольную болезнь печени в стенках желудка и тонкой кишки, активирует процессы катаболизма в обмене сиалогликопротеинов (рост общих сиаловых кислот на фоне повышения активности сиалидазы), что проявляется базовым звеном в ульцерогенезе. При этом процессы наиболее выражены в тканях желудка в экспериментальной серии, где лабораторным крысам вводится внутрижелудочно 40% этанол с целью формирования модели алкогольной болезни печени.

При внутримышечном введении раствора S-аденозилметионина, процессы деструкции в стенках желудка и тонкой кишки крыс показывают преобладание процессов анаболизма гликопротеинов (рост общих сиаловых кислот на фоне неизменяющейся или сниженной активности сиалидазы, на более поздних сроках алкоголизации, что отражает компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alwahsh S. M., Xu M., Itmezeh A., et al. Excessive intake of fructose and alcohol aggravates high-fat diet-induced steatohepatitis and changes hepatic iron homeostasis. Histochem Cell Biol. 2025;163(77). doi:10.1007/s00418-025-02402-4.

2. Тимашева Г. В., Каримов Д. О., Репина Э. Ф., Смолянкин Д. А., Хуснутдинова Н. Ю., Мухаммадиева Г. Ф., Байгильдин С. С. Характер метаболических изменений у экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации и ее коррекции препаратами. Медицина труда и экология человека. 2020;3(23):114-121. doi:10.24411/2411-3794-2020-10315.

3. Ефременко Е. С., Жукова О. Ю., Титов Д. С. и др. Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;(4):105-108.

4. Rasineni K., Penrice D. D., Natarajan S. K., et al. Alcoholic vs non-alcoholic fatty liver in rats: distinct differences in endocytosis and vesicle trafficking despite similar pathology. BMC Gastroenterol. 2016;16(27). doi:10.1186/s12876-016-0433-4.

5. Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н. Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):80-85. doi:10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85.

6. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., Celano G., De Angelis M., Wang H. H., et al. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(8): 2648. doi:10.3390/jcm9082648.

7. Fernandez D. J., McVicker B. L., Tuma D. J., Tuma P. L. Ethanol selectively impairs clathrin-mediated internalization in polarized hepatic cells. Biochem Pharmacol. 2009;78(6):648-55.

8. Оксузян А. В., Бутолин Е. Г., Ишина Е. А. Особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях крыс при высококалорийной диете в условиях иммобилизации. Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2023;Т.3.3(11):3-16. doi:10.61634/2782-3024-2023-11-3-16.

9. Оксузян А. В., Бутолин Е. Г., Дровосекова А. А. Изменение показателей обмена фукогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки алкоголизированных крыс при введении S-аденозилметионина. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2023;13(4):52-57.

10. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. doi:10.22416/13824376-2019-29-1-101-131.

11. Тимашева Г. В., Бакиров А. Б., Мухаммадиева Г. Ф., Смолянкин Д. А., Хуснутдинова Н. Ю., Каримов Д. Д. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте. Гигиена и санитария. 2021;100(11):1292-1297. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297.

12. Ackerman Z., Oron-Herman M., Grozovski M., et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. Hypertension. 2005;45:1012–1018. doi:10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67.

13. Василевская А. С., Бутов М. А., Узбекова Д. Г., Мнихович М. В., Никифоров А. А. Гепатопротекторы в устранении алкогольных повреждений печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;79-82. doi:10.21518/ms2025-193.

14. Соединительная ткань в детском возрасте: [структура и функции, методы исследования, изменения при патологии]: монография. Издание 2-е, исправленное и дополненное. Под ред. Кильдияровой Р. Р.: ИГМА; 2009.

REFERENCES

1. Alwahsh S. M., Xu M., Itmezeh A., et al. Excessive intake of fructose and alcohol aggravates high-fat diet-induced steatohepatitis and changes hepatic iron homeostasis. Histochem Cell Biol. 2025;163(77). doi:10.1007/s00418-025-02402-4.

2. Timasheva G. V., Karimov D. O., Repina E. F., Smolyankin D. A., Khusnutdinova N. Yu., Mukhammadieva G. F., Baygildin S. S. The nature of metabolic changes in experimental animals during acute alcohol intoxication and its correction with drugs. Occupational medicine and human ecology. 2020;3(23):114-121. (In Russ.). doi:10.24411/2411-3794-2020-10315

3. Yefremenko E. S., Zhukova O. Yu., Titov D. S. and others. Glutathione-dependent mechanisms of antioxidant protection in alcoholism. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2019;(4):105-108. (In Russ.).

4. Rasineni K., Penrice D. D., Natarajan S. K., et al. Alcoholic vs non-alcoholic fatty liver in rats: distinct differences in endocytosis and vesicle trafficking despite similar pathology. BMC Gastroenterol. 2016;16(27). doi:10.1186/s12876-016-0433-4.

5. Myazin R. G., Yemelyanov D. N. Features of treatment of alcoholic liver disease in young people. Experimental and clinical gastroenterology. 2020;174(2):80-85. (In Russ.). doi:10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85.

6. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., Celano G., De Angelis M., Wang H. H., et al. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(8): 2648. doi:10.3390/jcm9082648.

7. Fernandez D. J., McVicker B. L., Tuma D. J., Tuma P. L. Ethanol selectively impairs clathrin-mediated internalization in polarized hepatic cells. Biochem Pharmacol. 2009;78(6):648-55.

8. Oksuzyan A. V., Butolin E. G., Ishina E. A. Features of sialoglycoprotein metabolism in rat tissues with a high-calorie diet under conditions of immobilization. Scientific Bulletin of Omsk State

Medical University. 2023;Vol.3.3(11):3-16. (In Russ.). doi:10.61634/2782-3024-2023-11-3-16.

9. Oksuzyan A., Butolin E. G., Drovosekova A. A. Changes in the parameters of fucoglycoprotein metabolism in the tissues of the liver, stomach and small intestine of alcoholized rats with the introduction of S-adenosylmethionine. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2023;13(4):52-57. (In Russ.).

10. Ivashkin V. T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Mayevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Medicinal liver lesions (clinical recommendations for doctors). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology. 2019;29(1):101-131. (In Russ.). doi:10.22416/13824376-2019-29-1-101-131.

11. Timasheva G. V., Bakirov A. B., Mukhammadieva G. F., Smolyankin D. A., Khusnutdinova N. Yu., Karimov D. D. Evaluation of the effectiveness of using a hepatoprotector in acute liver injury by various toxicants in an experiment. Hygiene and sanitation. 2021;100(11):1292-1297. (In Russ.). doi:10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297.

12. Ackerman Z., Oron-Herman M., Grozovski M., et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. Hypertension. 2005;45:1012-1018. doi:10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67.

13. Vasilevskaya A.S., Butov M.A., Uzbekova D.G., Mnikhovich M.V., Nikiforov A.A. Hepatoprotectors in the elimination of alcoholic liver damage. Journal of Experimental and Clinical Gastroenterology. 2013;79-82. (In Russ.). doi:10.21518/ms2025-193.

14. Connective Tissue in Childhood: [Structure and Functions, Research Methods, Pathological Changes]: A Monograph. 2nd Edition, Revised and Expanded. Kildiyarova R. R., ed. Izhevsk: ISMA; 2009. (In Russ.).

УДК: 612.821+612.014.32 DOI:10.5281/zenodo.23325048

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО ЧАСТОТЕ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ПРИ НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ТРЕВОЖНОСТИ И УТОМЛЕНИЯ

Пашковская Д. В., Загулова Д., Ласукова Т. В., Позднякова Н. В., Горбунов А. В.,

Колобовникова Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, 634050, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация

Для корреспонденции: Пашковская Дарья Витальевна, ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: daria.pash97@gmail.com

For correspondence: Daria V. Pashkovskaya, Assistant at the Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University, e-mail: daria.pash97@gmail.com

Information about authors:

Pashkovskaya D. V., https://orcid.org/0000-0002-0471-5084
Zagulova D., https://orcid.org/0000-0002-7269-5468
Lasukova T. V., https://orcid.org/0000-0003-3274-6010
Pozdnyakova N. V., https://orcid.org/0000-0002-8128-7829
Gorbunov A. V., https://orcid.org/0009-0001-9683-0476
Kolobovnikova Yu. V., https://orcid.org/0000-0001-7156-2471

РЕЗЮМЕ

Комплексную оценку функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) может дать совместный анализ параметров пупиллометрии и вариабельности сердечного ритма (ВСР). Биологическая обратная связь (БОС) по частоте сердечных сокращений (ЧСС) с использованием резонансного дыхания рассматривается как перспективный метод коррекции вегетативного баланса. Цель исследования: оценить влияние 10 сеансов БОС по ЧСС при использовании резонансного дыхания на показатели вегетативной регуляции и динамику субъективных оценок утомления и тревожности у преподавателей с исходно нормальным психоэмоциональным состоянием. Материал и методы. В исследовании приняли участие 13 преподавателей-женщин среднего возраста 46,77±12,12 лет. До и после завершения курса БОС по ЧСС регистрировали пупиллометрические параметры, ВСР, оценку тревожности (шкала Спилбергера-Ханина) и утомления (FAS). Результаты. 10 сеансов БОС по ЧСС привели к снижению размерных характеристик обоих зрачков по большинству параметров и увеличению амплитуды моды правого зрачка (p=0,041). В отношении ВСР выявлено повышение вегетативного равновесия (LF/HF) (p=0,027) и нормированного уровня LF, мс^2 (p=0,024) без изменения других частотных и всех статистических показателей. Уровни тревожности и утомления не изменились. Обсуждение. Сужение зрачков указывает на усиление парасимпатического тонуса, при этом рост LF/HF отражает не симпатическую активацию, а формирование кардиореспираторного резонанса при дыхании 0,1 Гц: дыхательная синусовая аритмия «перемещается» в LF-диапазон, повышая барорефлекторную чувствительность без увеличения симпатической активности. Заключение. После БОС наблюдались статистически значимые изменения пупиллометрии и ВСР, свидетельствующие об улучшении работы ВНС и проявлениях адаптации. Также 10 сеансов БОС не повлияли на исходно нормальные показатели тревожности и утомления. Отсутствие изменений психоэмоционального состояния указывает, что выявленные эффекты БОС носят преимущественно физиологический характер и не опосредованы изменением самочувствия.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, пупиллометрия, вариабельность сердечного ритма, преподаватели, барорефлекс.

THE EFFECT OF BIOFEEDBACK ON HEART RATE AUTONOMIC REGULATION IN A NORMAL ANXIETY AND FATIGUE

Pashkovskaya D. V., Zagulova D., Lasukova T. V., Pozdnyakova N. V., Gorbunov A.V., Kolobovnikova Yu. V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

SUMMARY

A comprehensive assessment of the functional state of the autonomic nervous system (ANS) can be provided by a joint analysis of the parameters of pupillometry and heart rate variability (HRV). Biofeedback (BFB) based on heart rate (HR) using resonant breathing is considered as a promising method for correcting vegetative balance. The aim of the study was to evaluate the effect of 10 sessions of HR monitoring using resonant breathing on the indicators of autonomic regulation and the dynamics of subjective assessments of fatigue and anxiety among teachers with an initially normal psychoemotional state. Material and methods. The study involved 13 female teachers of average age 46,77±12,12 years. Before and after the completion of the BFB course, pupillometric parameters, HRV, anxiety as-

sessment (Spielberger-Khanin scale) and fatigue (FAS) were recorded according to heart rate. Results. 10 sessions of HR monitoring led to a decrease in the dimensional characteristics of both pupils in most parameters and an increase in the amplitude of the mode of the right pupil (p=0.041). With respect to HRV, an increase in vegetative equilibrium (LF/HF) (p=0.027) and a normalized level of LF, mc2 (p=0.024) were detected without changes in other frequency and all statistical indicators. The levels of anxiety and fatigue did not change. Discussion. Pupil constriction indicates an increase in parasympathetic tone, while an increase in LF/HF does not reflect sympathetic activation, but the formation of cardiorespiratory resonance when breathing 0.1 Hz: respiratory sinus arrhythmia «moves» into the LF range, increasing baroreflective sensitivity without increasing sympathetic activity. Conclusion. After BFB, statistically significant changes in pupillometry and HRV were observed, indicating an improvement in the work of the ANS, manifestations of adaptation. Also, 10 sessions of BFB did not affect the initially normal indicators of anxiety and fatigue. The absence of changes in the psycho-emotional state indicates that the identified effects of BFB are mainly physiological in nature and are not mediated by changes in well-being.

Key words: biofeedback, pupillometry, heart rate variability, teachers, baroreflex.

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что хронический стресс является значимым фактором риска развития вегетативной дисфункции у преподавателей высшей школы [1]. При этом психоэмоциональное состояние само по себе может оказывать мощное влияние на параметры вегетативной регуляции, что затрудняет интерпретацию физиологических эффектов коррекционных вмешательств, включая биологическую обратную связь (БОС).

БОС по частоте сердечных сокращений (ЧСС), длительности NN-интервалов и расчётным показателям вариабельности сердечного ритма (ВСР) доказала свою эффективность в восстановлении вегетативного баланса, уменьшении тревожности [2-5].

Эффективность БОС в отношении вегетативного баланса может быть оценена с помощью показателей ВСР и пупиллометрии [6]. ВСР считается общепринятым маркером функционирования вегетативной нервной системы (ВНС), однако интерпретация его компонентов имеет существенные ограничения и не всегда позволяет однозначно судить об активности симпатической и парасимпатической ветвей [7]. Пупиллометрия отражает влияние ВНС на зрачок, иннервируемый как парасимпатической (m. sphincter pupillae, ganglion ciliare, nucleus Edinger-Westphal, area pretectalis), так и симпатической (m. dilatator pupillae, ganglion cervicale superior, substantia intermedia lateralis, nuclei hypothalamici posteriores) системами [6]. Комбинированное применение методов пупиллометрии и ВСР позволяет получить более целостную картину вегетативной регуляции.

Одной из эффективных стратегий, используемых в БОС-тренингах, является резонансное дыхание [8]: диафрагмальное дыхание с частотой 5-6 циклов в минуту и равной продолжительностью вдоха и выдоха [9]. Такой паттерн усиливает барорефлекс и повышает мощность колебаний в низкочастотном диапазоне (LF), не вызывая истинной симпатической активации [10].

Для выявления непосредственного физиологического эффекта БОС, не искажённого изменениями в психоэмоциональной сфере, в исследование были включены преподаватели с исходно нормальным уровнем ситуативной и личностной тревожности, утомления. Это позволило минимизировать влияние конфаундинговых переменных и оценить потенциал 10-сеансового курса БОС у лиц с исходно нормальным психоэмоциональным состоянием.

Цель исследования: оценить влияние 10 сеансов БОС по ЧСС при использовании резонансного дыхания на показатели вегетативной регуляции и динамику субъективных оценок утомления и тревожности у преподавателей с исходно нормальным психоэмоциональным состоянием.

Задачи исследования:

- оценить влияние 10 сеансов БОС по ЧСС на пупиллометрические показатели;
- проанализировать изменения статистических и спектральных показателей ВСР под влиянием 10 сеансов БОС по ЧСС;
- охарактеризовать динамику исходно нормальных уровней утомления и тревожности при прохождении 10 сеансов БОС по ЧСС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сбор данных

В исследовании участвовало 13 преподавателей медицинского вуза женского пола среднего возраста 46,77±12,12 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9628 от 18.12.2023). Все участники были ознакомлены с целью, задачами и процедурой исследования и подписали информированное согласие. Критерии включения: нормальный субъективный уровень тревожности и утомления. Критерии исключения: острое или обострение хронических заболеваний в течение месяца, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет. Дизайн исследования представлял собой одноцентровое проспективное исследование с измерениями «до» и «после» 10 сеансов курса БОС по ЧСС.

Перед началом тренингов с БОС и по окончании 10 сеансов у участников регистрировали фотоплетизмограмму (ФПГ) указательного пальца

левой руки в течение 5 минут (после 5-минутного отдыха), проводили пупиллометрию и оценивали уровень ситуативной и личностной тревожности [11] и утомления [12].

Протокол тренингов с БОС

БОС-тренинги проводились с помощью программно-аппаратного комплекса «БОС-пульс» (BOSLAB, г. Новосибирск). В качестве управляемого параметра использовались NN-интервалы, регистрируемые ФПГ-датчиком с указательного пальца левой руки. Каждый сеанс представлял собой соревнование участника с соперником на лодках, где первый заплыв являлся ознакомительным с оценкой текущих NN-интервалов участника, а во всех последующих сеансах скорость движения лодки соперника рассчитывалась относительно средней скорости участника в предыдущем заплыве. Во время всех заплывов, кроме первого, участникам с целью увеличения скорости лодки и уменьшения пульса было рекомендовано диафрагмальное дыхание около 6 вдохов в минуту (5 секунд на вдох, 5 секунд на выдох). При возникновении головокружения, слабости или других симптомов ухудшения самочувствия участникам было рекомендовано вернуться к прежнему бессознательному паттерну дыхания до нормализации состояния. Всего было проведено 10 сеансов по 10 минут.

Пупиллометрия

Измерения проводились в светоизолированной комнате при постоянной освещённости 30 лк с использованием пупиллометра (ЮМССофт, Россия). Участник фиксировал взгляд на неподвижной точке на расстоянии 45 см в течение 5 секунд, после чего предъявлялись две последовательные световые вспышки длительностью 200 мс (интенсивность 500 лм). Анализировались статические (минимальный, максимальный, средний размеры зрачка, медиана, мода, нижний и верхний квартили, вариационный размах) и динамические (амплитуда сужения после 1-й и 2-й вспышек, латентное время реакции, время сужения, скорость сужения, процент восстановления, амплитуда моды) параметры.

Анализ ВСР

Для расчета параметров ВСР использовали 5-минутные ФПГ указательного пальца левой руки, регистрируемые в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью фотоплетизмографа PulseLite (Россия). В анализ включали спектральные (VLF (0,0033-0,04 Гц), LF (0,04-0,15 Гц), HF (0,15-0,4 Гц), TP (0-0,4 Гц), LF/HF) и статистические (RMSSD, pNN50, SDNN) показатели ВСР.

Оценка тревожности и утомления

Ситуативная (СТ) и личностная тревожность (ЛТ) оценивались по шкале STAI (State-Trait Anxiety Inventory) Ч. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина [11]. Уровень утомления определялся по шкале утомления FAS (Fatigue Assessment Scale) [12].

Статистический анализ

Согласно критерию Колмогорова-Смирнова распределение значений отличалось от нормального. В связи с этим результаты представлены в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3], а для оценки изменений значений параметров до и после БОС использовался критерий Вилкоксона. Порог статистической значимости $\alpha=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние 10 сеансов БОС по ЧСС на реакцию зрачка

После 10 сеансов БОС по ЧСС произошло уменьшение размерных характеристик пупиллометрии левого и правого зрачков. У обоих глаз наблюдалось уменьшение медианы, нижнего квартиля и среднего размера зрачка (табл. 1). Кроме того, уменьшился вариационный размах левого зрачка ($p=0,027$), что отражает уменьшение амплитуды спонтанных колебаний размера зрачка. Среди динамических параметров статистически значимые различия до и после курса БОС были выявлены только для амплитуды моды правого зрачка ($p=0,041$). Помимо этого, после БОС время восстановления правого зрачка (97 [91,0; 108,0]) стало больше ($p=0,004$), чем у левого (91 [88,0; 96,0]).

Влияние 10 сеансов БОС по ЧСС на ВСР

Среди всех измеренных у преподавателей показателей ВСР до и после прохождения 10 сеансов БОС статистически значимые различия были выявлены только для показателя вегетативного равновесия (LF/HF) ($p=0,013$) и нормированного уровня волн низкой частоты (LF nu, %) ($p=0,024$) (табл. 2).

Изменения уровней тревожности и утомления после 10 сеансов БОС

10 сеансов БОС-тренинга не оказали влияния на уровни ситуативной ($p=0,58$) и личностной тревожности ($p=1,0$) преподавателей до и после курса (табл. 3). В отношении утомления преподавателей, оцененного по шкале FAS ($p=0,62$), также не было отмечено изменений до и после прохождения 10 сеансов БОС (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты выявили изменения, которые кажутся противоречивыми: после курса БОС по ЧСС было зарегистрировано одновременное сужение зрачков, указывающее на усиление парасимпатического тонуса, и рост индекса LF/HF, который ассоциируют с симпатической активацией. Однако данное противоречие можно

Табл. 1. Показатели пупиллометрии до и после курса биологической обратной связи.
Table 1. Parameters of pupillometry before and after biofeedback.

Показатель	До БОС	После БОС	p
Левый зрачок			
Максимум размера, пк	1650 [1592; 2215]	1339 [1200; 1484]	0,006*
Средний размер, пк	1389 [1221; 1750]	1114,5 [1031; 1242]	0,006*
Медиана размера, пк	1491 [1245; 1797]	1195,5 [1073; 1340]	0,027*
Q1 размера, пк	1176 [1014; 1580]	994,5 [907; 1213]	0,006*
Q3 размера, пк	1587 [1484; 1978]	1254,5 [1156; 1366]	0,027*
Вариационный размах, пк	801 [694; 844]	565 [462; 744]	0,027*
Правый зрачок			
Средний размер, пк	1293 [1056; 1975]	1059,5 [951; 1234]	0,027*
Медиана размера, пк	1352 [1110; 1942]	1119,5 [954; 1296]	0,027*
Q1 размера, пк	1186 [955; 1862]	961 [742; 1234]	0,027*
Амплитуда моды, %	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,041*

Примечание: * – $p<0,05$, различия показателей статистически значимы.

Табл. 2. Показатели вариабельности сердечного ритма до и после курса биологической обратной связи.
Table. 2. HRV (heart rate variability) indicators before and after biofeedback.

Показатель	До БОС	После БОС	p
ЧСС, уд/мин	77,04 [73,74; 81,02]	78,07 [77,56;79,72]	0,579
LF/HF	0,80 [0,56;2,41]	2,13 [0,65;3,49]	0,013*
LF nu, %	44,31[35,80;70,66]	68,03 [39,50;77,72]	0,024*
HF nu, %	55,69 [29,34;64,20]	31,97 [22,28;60,50]	0,980
RMSSD, мс	23,99 [18,35;26,60]	24,25 [18,41;28,41]	0,607
pNN50, %	2,68 [1,86;6,25]	2,78 [1,79;7,24]	0,632
LF, мс²	173,69 [77,38;242,30]	204,21 [128,58;608,81]	0,108
HF, мс²	150,46 [98,91;277,24]	166,63 [89,77;220,22]	0,658
TP, мс²	595,25 [430,93;782,37]	673,12 [514,81;1037,86]	0,249
SDNN, мс	31,58 [28,49;33,47]	33,37 [27,54;36,77]	0,682

Примечание: * – $p<0,05$, различия показателей статистически значимы.

Табл. 3. Уровни ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина и утомления по шкале FAS до и после курса БОС.
Table 3. Anxiety level according to the Spielberger-Hanin scale before and after biofeedback.

Показатель	До БОС	После БОС	p
Ситуативная тревога, баллы	22,5 [19,0; 29,0]	23,0 [20,0; 34,0]	0,580
Личностная тревожность, баллы	28,0 [24,0; 35,0]	35,0 [25,0; 36,0]	1,000
Утомление, баллы	24,0 [17,0; 27,0]	25,0 [19,0; 25,0]	1,000

объяснить с позиций концепции кардиореспираторного резонанса [13].

БОС-тренинг в режиме дыхания с частотой 0,1 Гц (5 секунд на вдох, 5 секунд на выдох) вызывает сдвиг спектральной мощности ВСР в низкочастотную область. Дыхательная синусовая аритмия, регистрируемая в норме в диапазоне HF (0,15-0,4 Гц), в результате принудительного дыхания смещается в LF-диапазон (0,04-0,15 Гц). Это смещение приводит к росту LF/HF и LFnu (с 44,31% до 68,03%; p=0,024), что в данном случае объясняется не активацией симпатической нерв-

ной системы, а усилением барорефлекторной чувствительности [14].

Эти рассуждения подтверждаются данными пупиллометрии, а именно уменьшением размера зрачка (p=0,006) и вариационного размаха (p=0,027), которые свидетельствуют о повышении эффективности парасимпатической регуляции через ядро Эдингера–Вестфаля. Согласно работам Lowenstein et al. (1963, 1964), увеличение амплитуды спонтанных колебаний зрачка отражает состояние центрального контроля бодрствования при утомлении, а снижение этого показателя указывает на повышение парасимпатической регуляции [15; 16].

При этом не было зарегистрировано изменения других показателей ВСР, что можно расценить как отсутствие существенного роста вагусного контроля в отношении ритма сердца. Данный факт можно объяснить, во-первых, тем, что для перестройки активности блуждающего нерва требуется более длительный курс с БОС (от 4 недель) [17; 18], и, во-вторых, отличием используемой частоты дыхания от индивидуальной резонансной частоты, которая варьирует в диапазоне от 4,5 до 6,5 вдохов в минуту [19].

Если предположить, что рост LF/HF был следствием стресса или тревожности, то у обследуемых наблюдался бы мидриаз. Однако сочетание миоза с увеличением LF/HF доказывает, что курс БОС активировал вагус-опосредованную регуляцию, которая на уровне сердца проявилась через барорефлекс, а на уровне зрачка - через парасимпатический эффект. Согласно существующим представлениям, рост LF/HF в условиях резонансного дыхания является индикатором адаптивной перестройки, направленной на оптимизацию вагус-зависимых регуляторных механизмов [20].

Важно также отметить асимметрию реакций зрачков на свет, которая появилась после курса БОС: у правого зрачка стали выше, чем у левого, амплитуда моды и время восстановления. Сочетанное изменение этих параметров указывает на усиление центрального парасимпатического контроля и, возможно, обусловлено асимметрией мозга в отношении вегетативного регулирования [21]. Как правило, правая островковая кора чаще связана с преобладанием симпатической нервной системы, а левая - с парасимпатической модуляцией (хотя эта закономерность не является абсолютной) [22]. Латерализация ответов зрачка согласуется с данными Schumann et al. (2021), которые показали, что рост ВСР при БОС-тренинге коррелирует с изменением функциональной связности левого островка, ответственного за парасимпатическую регуляцию висцеральных функций [23]. Таким образом, удлинение времени восстановления правого зрачка является следствием усиления парасимпатического влияния левого островка, активность которого модулируется БОС-тренингом.

Сочетание пупиллометрии, ВСР и шкал субъективной оценки позволило интерпретировать сложные физиологические эффекты и адаптационную перестройку системы. Методологическим решением, обеспечившим исключение искажающих факторов, стало включение в выборку лиц с исходно нормальными уровнями утомления, ситуативной тревоги и личностной тревожности. Стабильность субъективных показателей на фоне выраженных вегетативных сдвигов подтверждает физиологическую «чистоту» полученных эффектов БОС.

Результаты исследования показали, что курса БОС из 10 сеансов недостаточно для увеличения вариабельности сердечного ритма. Кратковременное вмешательство лишь инициирует адаптивную перестройку, но не обеспечивает полного перехода к резервоёмкому режиму регуляции. Проведённый цикл тренингов запускает процессы адаптивной организации вегетативного контроля, что обосновывает его потенциал в профилактических программах. Однако для формирования устойчивого ваготонического профиля с высокой ВСР требуется более длительный курс воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курс из 10 сеансов БОС по ЧСС с использованием резонансного дыхания привёл к статистически значимым изменениям некоторых показателей пупиллометрии и ВСР, свидетельствующих о смещении вегетативного контроля в сторону увеличения парасимпатической активности. Несмотря на кажущееся противоречие между ростом LF/HF и сужением зрачков, результаты свидетельствуют не о симпатической активации, а об усилении вагус-опосредованной барорефлекторной регуляции. 10 сеансов БОС по ЧСС инициируют процесс адаптации вегетативного контроля, но их недостаточно для формирования оптимального профиля ВСР.

Ограничения.

Небольшой объём выборки (N=13) снижает статистическую мощность. Отсутствие контрольной группы снижает валидность исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Veis Ribeiro V., Silva K. D., Guedes-Granzotti R. B., César C. P. H. A. R., Pinatti Moreira P., Santos N. M., Dornelas R. Stress and autonomic

dysfunction symptoms related to voice in Brazilian university professors during the covid-19 pandemic. Logoped Phoniatr Vocol. 2022;47(4):249-255. doi:10.1080/14015439.2021.1939413.

2. Simon E., Penzlin A. I., Arndt M., Siepmann T., Barlinn K. Heart rate variability biofeedback in patients with functional dizziness. J Neurol. 2025;272(4):265. doi:10.1007/s00415-025-12988-3.

3. Aritzeta A., Soroa G., Balluerka N., Muela A., Gorostiaga A., Aliri J. Reducing anxiety and improving academic performance through a biofeedback relaxation training program. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2017;42(3):193-202. doi:10.1007/s10484-017-9367-z.

4. Zafeiri E., Dedes V., Tzirogiannis K., Kandylaki A., Polikandrioti M., Panidis D., Panoutsopoulos G. I. Managing anxiety disorders with the neuro-biofeedback method of Brain Boy Universal Professional. Health Psychol Res. 2022;10(3):35644. doi:10.52965/001c.35644.

5. Moradi A., Pouladi F., Pishva N., Rezaei B., Torshabi M., Alam Mehrjerdi Z. Treatment of anxiety disorder with neurofeedback: case study. Procedia Soc Behav Sci. 2011;30:103-107. doi:10.1016/j.sbspro.2011.10.021.

6. Ferencová N., Višňovcová Z., Bona Olexová L., Tonhajzerová I. Eye pupil - a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing. Physiol Res. 2021;70(Suppl4):S669-S682. doi:10.33549/physiolres.934749.

7. Banerjee A. Understanding the shortcomings of heart rate variability as a tool for autonomic analysis. Front Physiol. 2026;17:1760160. doi:10.3389/fphys.2026.1760160.

8. Lehrer P., Eddie D. Dynamic processes in regulation and some implications for biofeedback and biobehavioral interventions. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2013;38(2):143-155. doi:10.1007/s10484-013-9217-6.

9. Meehan Z. M., Shaffer F. Do longer exhalations increase HRV during slow-paced breathing? Appl Psychophysiol Biofeedback. 2024;49(3):407-417. doi:10.1007/s10484-024-09637-2.

10. Paprika D., Gingl Z., Rudas L., Zöllei E. Hemodynamic effects of slow breathing: does the pattern matter beyond the rate? Acta Physiol Hung. 2014;101(3):273-281. doi:10.1556/APhysiol.101.2014.3.2.

11. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2018.

12. Визель А. А., Белевский А. С., Визель И. Ю., Колесников П. Е., Салахова И. Н. Шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale): валидизация русскоязычной версии. Практическая пульмонология. 2025;(1):62-65. doi:10.24412/2409-6636-2025-13222.

13. Russo M. A., Santarelli D. M., O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. Breathe. 2017;13(4):298-309. doi:10.1183/20734735.009817.

14. Steffen P. R., Austin T., DeBarros A., Brown T. The impact of resonance frequency breathing on measures of heart rate variability, blood pressure, and mood. Front Public Health. 2017;5:222. doi:10.3389/fpubh.2017.00222.

15. Lowenstein O., Feinberg R., Loewenfeld I. E. Pupillary movements during acute and chronic fatigue: a new test for the objective evaluation of tiredness. Invest Ophthalmol. 1963;2(2):138-157.

16. Lowenstein O., Loewenfeld I. E. The sleep-waking cycle and pupillary activity. Ann N Y Acad Sci. 1964;117:142-156. doi:10.1111/j.1749-6632.1964.tb48169.x.

17. Pereira A. G., Fu L., Xu W., Gharibans A. A., O'Grady G. The effects of heart rate variability biofeedback on functional gastrointestinal disorders: a scoping review. Front Physiol. 2025;16:1511391. doi:10.3389/fphys.2025.1511391.

18. Ruiz A. D., Malley K. M., Danaphongse T. T., Ahmad F. N., Mota Beltran C., Rennaker R. L., Kilgard M. P., Hays S. A. Effective delivery of vagus nerve stimulation requires many stimulations per session and many sessions per week over many weeks to improve recovery of somatosensation. Neurorehabil Neural Repair. 2023;37(9):652-661. doi:10.1177/15459683231197412.

19. Shaffer F., Meehan Z. M. A practical guide to resonance frequency assessment for heart rate variability biofeedback. Front Neurosci. 2020;14:570400. doi:10.3389/fnins.2020.570400.

20. Gitler A., Bar Yosef Y., Kotzer U., Levine A. D. Harnessing non-invasive vagal neuromodulation: HRV biofeedback and SSP for cardiovascular and autonomic regulation. Med Int (Lond). 2025;5(4):37. doi:10.3892/mi.2025.236.

21. Poynter W. D. Pupil-size asymmetry is a physiologic trait related to gender, attentional function, and personality. Laterality. 2017;22(6):654-670. doi:10.1080/1357650X.2016.1268147.

22. Li H., Guo W., Nie Q., Wang Z., Li H. Central autonomic network dysfunction in stroke-heart syndrome: mechanistic roles of the insula and limbic system. Front Neurosci. 2026;20:1690302. doi:10.3389/fnins.2021.691988.

23. Schumann A., De La Cruz F., Köhler S., Brotte L., Bär K. J. The influence of heart rate variability biofeedback on cardiac regulation and functional brain connectivity. Front Neurosci. 2021;15:691988. doi:10.3389/fnins.2021.691988.

REFERENCES

1. Veis Ribeiro V., Silva K. D., Guedes-Granzotti R. B., César C. P. H. A. R., Pinatti Moreira P., Santos N. M., Dornelas R. Stress and autonomic dysfunction symptoms related to voice in Brazilian university professors during the covid-19 pandemic. Logoped Phoniatr Vocol. 2022;47(4):249-255. doi:10.1080/14015439.2021.1939413.
2. Simon E., Penzlin A. I., Arndt M., Siepmann T., Barlinn K. Heart rate variability biofeedback in patients with functional dizziness. J Neurol. 2025;272(4):265. doi:10.1007/s00415-025-12988-3.
3. Aritzeta A., Soroa G., Balluerka N., Muela A., Gorostiaga A., Aliri J. Reducing anxiety and improving academic performance through a biofeedback relaxation training program. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2017;42(3):193-202. doi:10.1007/s10484-017-9367-z.
4. Zafeiri E., Dedes V., Tzirogiannis K., Kandylaki A., Polikandrioti M., Panidis D., Panoutsopoulos G. I. Managing anxiety disorders with the neuro-biofeedback method of Brain Boy Universal Professional. Health Psychol Res. 2022;10(3):35644. doi:10.52965/001c.35644.
5. Moradi A., Pouladi F., Pishva N., Rezaei B., Torshabi M., Alam Mehrjerdi Z. Treatment of anxiety disorder with neurofeedback: case study. Procedia Soc Behav Sci. 2011;30:103-107. doi:10.1016/j.sbspro.2011.10.021.
6. Ferencová N., Višňovcová Z., Bona Olexová L., Tonhajzerová I. Eye pupil - a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing. Physiol Res. 2021;70(Suppl 4):S669-S682. doi:10.33549/physiolres.934749.
7. Banerjee A. Understanding the shortcomings of heart rate variability as a tool for autonomic analysis. Front Physiol. 2026;17:1760160. doi:10.3389/fphys.2026.1760160.
8. Lehrer P., Eddie D. Dynamic processes in regulation and some implications for biofeedback and biobehavioral interventions. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2013;38(2):143-155. doi:10.1007/s10484-013-9217-6.
9. Meehan Z. M., Shaffer F. Do longer exhalations increase HRV during slow-paced breathing? Appl Psychophysiol Biofeedback. 2024;49(3):407-417. doi:10.1007/s10484-024-09637-2.
10. Paprika D., Gingl Z., Rudas L., Zöllei E. Hemodynamic effects of slow breathing: does the pattern matter beyond the rate? Acta Physiol Hung. 2014;101(3):273-281. doi:10.1556/APhysiol.101.2014.3.2.
11. Belova A. N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. 3rd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2018. (In Russ.).
12. Vizel A. A., Belevskiy A. S., Vizel I. Yu., Kolesnikov P. E., Salakhova I. N. Fatigue Assessment Scale: validation of the Russian-language version. Prakticheskaya pul'monologiya. 2025;(1):62-65. doi:10.24412/2409-6636-2025-13222.
13. Russo M. A., Santarelli D. M., O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. Breathe. 2017;13(4):298-309. doi:10.1183/20734735.009817.
14. Steffen P. R., Austin T., DeBarros A., Brown T. The impact of resonance frequency breathing on measures of heart rate variability, blood pressure, and mood. Front Public Health. 2017;5:222. doi:10.3389/fpubh.2017.00222.
15. Lowenstein O., Feinberg R., Loewenfeld I. E. Pupillary movements during acute and chronic fatigue: a new test for the objective evaluation of tiredness. Invest Ophthalmol. 1963;2(2):138-157.
16. Lowenstein O., Loewenfeld I. E. The sleep-waking cycle and pupillary activity. Ann N Y Acad Sci. 1964;117:142-156. doi:10.1111/j.1749-6632.1964.tb48169.x.
17. Pereira A. G., Fu L., Xu W., Gharibans A. A., O'Grady G. The effects of heart rate variability biofeedback on functional gastrointestinal disorders: a scoping review. Front Physiol. 2025;16:1511391. doi:10.3389/fphys.2025.1511391.
18. Ruiz A. D., Malley K. M., Danaphongse T. T., Ahmad F. N., Mota Beltran C., Rennaker R. L., Kilgard M. P., Hays S. A. Effective delivery of vagus nerve stimulation requires many stimulations per session and many sessions per week over many weeks to improve recovery of somatosensation. Neurorehabil Neural Repair. 2023;37(9):652-661. doi:10.1177/15459683231197412.
19. Shaffer F., Meehan Z. M. A practical guide to resonance frequency assessment for heart rate variability biofeedback. Front Neurosci. 2020;14:570400. doi:10.3389/fnins.2020.570400.
20. Gitler A., Bar Yosef Y., Kotzer U., Levine A. D. Harnessing non-invasive vagal neuromodulation: HRV biofeedback and SSP for cardiovascular and autonomic regulation. Med Int (Lond). 2025;5(4):37. doi:10.3892/mi.2025.236.
21. Poynter W. D. Pupil-size asymmetry is a physiologic trait related to gender, attentional function, and personality. Laterality. 2017;22(6):654-670. doi:10.1080/1357650X.2016.1268147.
22. Li H., Guo W., Nie Q., Wang Z., Li H. Central autonomic network dysfunction in stroke-heart syndrome: mechanistic roles of the insula and limbic system. Front Neurosci. 2026;20:1690302. doi:10.3389/fnins.2021.691988.
23. Schumann A., De La Cruz F., Köhler S., Brotte L., Bär K. J. The influence of heart rate variability biofeedback on cardiac regulation and functional brain connectivity. Front Neurosci. 2021;15:691988. doi:10.3389/fnins.2021.691988.

УДК 616-006.311.03 DOI:10.5281/zenodo.23325194

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАНГИОМЫ КОЖИ

Филиппов А. И.[1], Чернышев Г.[1], Сазонова М. В.[1], Пискунов А. А.[1], Холдеенко В. Д.[2],

Кажуро Д. В.[2], Седляров М. В.[2], Талер А.[3]

[1]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), 115409, Каширское шоссе, д. 31, Москва, Россия

[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

[3]ГмбХ «ТАЛЬДЕРМА», Лейпциг, Саксония, Германия

Для корреспонденции: Филиппов Александр Игоревич, кафедра фундаментальной медицины Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ, e-mail: d0ct0r-10@yandex.ru

For correspondence: Alexandr Filippov, laboratory researcher at the Department of Fundamental Medicine at the Engineering Physics Institute of Biomedicine at the MEPhI, e-mail: d0ct0r-10@yandex.ru

Information about authors:

Filippov A. I., https://orcid.org/0009-0004-2330-4004
Chernyshev H., https://orcid.org/ 0009-0007-1589-4157
Sazonova M. V., https://orcid.org/0009-0000-5710-4781
Piskunov A. A., https://orcid.org/ 0009-0004-8779-812X
Holdeenko V. D., https://orcid.org/0009-0004-7363-4394
Kazhura D. V., https://orcid.org/ 0009-0008-2460-4024
Sedlyarov M. V., https://orcid.org/0009-0001-9957-3305
Thaler A., https://orcid.org/ 0009-0007-5012-211X

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический анализ «черри»-ангиом и лобулярных капиллярных гемангиом у лиц среднего возраста. Материал и методы. В исследование включены 112 пациентов среднего возраста (45-59 лет, классификация ВОЗ): I группа – «черри»-ангиомы (n=66), II группа – лобулярные капиллярные гемангиомы (n=46). Проанализированы клинические характеристики, проведены макроскопический анализ и гистологическое исследование биопсийного материала (окраска гематоксилином и эозином), результаты обработаны статистически. Результаты. Группы сопоставимы по половому составу. Обнаружены значимые межгрупповые различия по локализации новообразований: «черри»-ангиомы располагались преимущественно на туловище и конечностях, лобулярные капиллярные гемангиомы – в области головы и шеи (в 6,4 раза чаще, p<0,0001). «Черри»-ангиомы были крупнее (в 1,4 раза, p=0,012) и в 95,5% случаев носили множественный характер, тогда как лобулярные капиллярные гемангиомы в 97,8% случаев являлись солитарными (p<0,0001). Гистологически «черри»-ангиомы характеризуются эктазией кровеносных сосудов капиллярного типа без воспаления, лобулярные капиллярные гемангиомы – дольчатой пролиферацией эндотелиальных клеток, сопровождающейся изъязвлением и клеточной воспалительной инфильтрацией. Полученные клинические и морфологические различия согласуются с современными молекулярными данными: при «черри»-ангиоме мутации GNA14/GNAQ/GNA11 обусловливают длительную пролиферацию, тогда как при лобулярной капиллярной гемангиоме мутации BRAF/KRAS инициируют быструю клональную экспансию с ангиогенезом de novo. Заключение. В настоящем исследовании продемонстрированы клинико-морфологические паттерны «черри»-ангиомы и лобулярной капиллярной гемангиомы, различия между которыми могут послужить основой для уточнения их дифференциальной диагностики в рутинной патоморфологической практике.

Ключевые слова: гемангиома, черри-ангиома, доброкачественные новообразования, кожа, васкулогенез.

COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF SKIN HEMANGIOMAS

Filippov A. I.[1], Chernyshev H.[1], Sazonova M. V.[1], Piskunov A. A.[1], Holdeenko V. D.[2], Kazhura D. V.[2], Sedlyarov M. V.[2], Thaler A.[3]

[1]Engineering Physics Institute MEPhI, Moscow, Russia
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[3]GmbH “THALDERMA”, Leipzig, Saxony, Germany

SUMMARY

Objective. To perform a comparative clinical and morphological assessment of cherry angiomas and lobular capillary hemangiomas in middle-aged individuals. Material and Methods. The study enrolled 112 middle-aged patients (45-59 years, WHO classification): Group I – cherry angiomas (n=66); Group II – lobular capillary hemangiomas (n =

46). Clinical characteristics were analyzed; macroscopic examination and histological evaluation of biopsy specimens were performed (hematoxylin and eosin staining), and the results were subjected to statistical processing. Results. The groups were comparable with respect to sex distribution. Statistically significant intergroup differences in neoplasm localization were identified: cherry angiomas were located predominantly on the trunk and extremities, whereas lobular capillary hemangiomas occurred in the head and neck region 6.4 times more frequently ($p < 0.0001$). Cherry angiomas were larger in size ($p = 0.012$) and exhibited a multiple character in 95.5% of cases, whereas lobular capillary hemangiomas were solitary in 97.8% of cases ($p < 0.0001$). Histologically, cherry angiomas are characterized by ectasia of capillary-type blood vessels in the absence of inflammation, while lobular capillary hemangiomas demonstrate lobular proliferation of endothelial cells accompanied by ulceration and cellular inflammatory infiltration. Clinical and morphological differences identified in the present study are consistent with current molecular data: in cherry angioma, GNA14/GNAQ/GNA11 mutations drive sustained proliferation, whereas in lobular capillary hemangioma, BRAF/KRAS mutations initiate rapid clonal expansion with de novo angiogenesis. Conclusion. The present study has demonstrated clinical and morphological patterns of cherry angioma and lobular capillary hemangioma, the differences between which may serve as a basis for refining their differential diagnosis in routine pathomorphological practice.

Key words: hemangioma, cherry angioma, benign tumors, skin, vasculogenesis.

Сосудистые новообразования кожи являются одними из самых распространенных доброкачественных опухолей во взрослом возрасте [1]. Согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий, их принято делить на «истинные» опухоли и мальформации, при этом окончательный диагноз выставляется на основании результатов морфологического анализа [2]. Ввиду трудностей дифференциальной диагностики особый интерес представляют два клинически схожих типа гемангиом – «черри»-ангиома и лобулярная капиллярная гемангиома (пиогенная гранулема).

Многочисленные клинические исследования указывают на значимое преобладание «черри»-ангиом в структуре всех сосудистых новообразований кожи у лиц среднего и пожилого возраста [3]. При этом частота встречаемости составляет около 22% к 20-30 годам и достигает 78% в когорте пациентов старческого возраста [4]. Напротив, лобулярную капиллярную гемангиому диагностируют в любом возрасте с некоторым преобладанием в когорте лиц репродуктивного периода [5].

Несмотря на схожую клиническую характеристику, указанные типы гемангиом существенно различаются по причинам развития и морфологическим параметрам [6]. Дискуссии относительно этиологии лобулярной капиллярной гемангиомы продолжаются: некоторые авторы в последних работах считают ее «истинной» опухолью, развивающейся в результате накопления мутаций в генах BRAF и KRAS, в то время как другие считают ее появление реакцией на различные триггерные факторы [5].

Недавние исследования также продемонстрировали неопластическую природу «черри»-ангиомы, связывая ее происхождение с нарушением структуры генов GNA14, GNAQ и GNA11 в подавляющем большинстве наблюдений [7]. Так, накопленные в последнее время данные о принципиальных молекулярных различиях позволяют по-новому трактовать клинические и структурно-функциональные изменения при упомянутых сосудистых новообразованиях, а сравнительные работы немногочисленны и противоречивы.

Проведение новых комплексных клинико-морфологических исследований позволит уточнить закономерности биологии кровеносных сосудов, а также критерии диагностики различных состояний, связанных с нарушением ангиогенеза у лиц старших возрастных групп.

Цель исследования: провести сравнительный клинико-морфологический анализ «черри»-ангиом и лобулярных капиллярных гемангиом у лиц среднего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования отобраны фрагменты сосудистых новообразований, полученные при инцизионной биопсии от пациентов, распределенных по группам:

I группа (n=66) – пациенты с «черри»-ангиомами различной локализации;

II группа (n=46) – пациенты с лобулярными капиллярными гемангиомами различной локализации.

Критерии включения: возраст 45-59 лет (средний возраст по классификации ВОЗ); биопсийный или операционный материал кожи различной локализации; верифицированный диагноз «черри»-ангиомы (I группа) или лобулярной капиллярной гемангиомы (II группа) по данным патоморфологического заключения (наличие макро- и микроскопического описания, заключения).

Критерии исключения: возраст пациента моложе 45 или старше 59 лет; иной морфологический диагноз (таргетоидная гемосидеротическая гемангиома, кавернозная гемангиома, ангиокератома, телеангиэктазии и др.); выраженная вторичная альтерация препарата (тромбоз большинства кровеносных сосудов, массивный некроз, грубая травматизация); другая локализация новообразования, кроме кожной (слизистые оболочки, внутренние органы и др.); предшествующее местное

лечение образования (криодеструкция, лазерная коагуляция, склеротерапия); повреждение биопсийного материала – аутолиз тканей, недостаточный объем материала, ошибки забора, фиксации и / или хранения материала.

Во всех случаях было получено информированное добровольное согласие пациентов на использование материала в научных целях, исследование одобрено на заседании Этического комитета НИЯУ «МИФИ».

Клинические данные были получены из электронных историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования биопсийного материала: пациентов распределяли по полу и возрасту, а также оценивали локализацию, размер и характер роста (одиночные, множественные) сосудистых новообразований.

Гистологическое исследование

Фрагменты гемангиом оценивали макроскопически, после чего проводили фиксацию в растворе формалина. По окончании обработки в аппарате гистологической проводки тканей (Leica Biosystems, Германия) полученные фрагменты заливали в парафиновые блоки, из которых затем готовили серийные гистологические срезы толщиной 3 мкм. Их депарафинировали, дегидратировали, после чего окрашивали гематоксилином и эозином для микроскопического анализа. Микропрепараты анализировали в пяти случайных полях зрения при увеличении ×400 светового микроскопа в каждом из срезов, для получения цифровых изображений использовали систему видео-микроскопии (микроскоп Leica DM3000, Leica Biosystems, Германия; камера DFC450 C, Leica Biosystems, Германия) и программу обработки Leica Application Suite V. 4.9.0 (Leica Biosystems, Германия).

Статистический анализ

Количественные данные были собраны в общие базы данных Excel (Microsoft Corporation, США), а после статистической обработки с использованием программного обеспечения SPSS 12 (IBM Analytics, США) представлены в виде среднее значение ± стандартная ошибка, статистически значимым считали показатель $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 112 пациентов среднего возраста (45-59 лет по классификации ВОЗ). В группах «черри»-ангиомы (I группа) и лобулярной капиллярной гемангиомы (II группа) наблюдали сопоставимое соотношение мужчин и женщин ($p>0,05$), что свидетельствует об однородности выборки по половому признаку. Внутри группы лиц среднего возраста, пациенты с «черри»-ангиомами были статистически значимо старше пациентов с лобулярной капиллярной гемангиомой ($p=0,023$) (Таблица).

При сравнительном анализе характеристик сосудистых новообразований установлены статистически значимые межгрупповые различия по локализации, размеру и характеру роста. «Черри»-ангиомы преимущественно локализовались на туловище, верхних и нижних конечностях, тогда как лобулярные капиллярные гемангиомы в 6,4 раза чаще выявляли в области головы и шеи ($p<0,0001$); при этом на верхних конечностях «черри»-ангиомы регистрировали в 2,2 раза чаще ($p<0,0001$), а на нижних конечностях – в 4,4 раза чаще ($p<0,0001$), чем лобулярные капиллярные гемангиомы. Средний размер «черри»-ангиом превышал таковой в группе лобулярных капиллярных гемангиом в 1,4 раза ($p=0,012$). Наиболее выраженные различия были обнаружены при оценке характера роста: множественные элементы типичны для «черри»-ангиом, тогда как лобулярные капиллярные гемангиомы в 97,8% случаев носили солитарный характер ($p<0,0001$) (Табл. 1).

В группе «черри»-ангиом при макроскопическом анализе отмечали четко отграниченный узел полушарной или бляшкообразной формы, диаметром 0,2-1,2 см, синюшно-красного цвета, мягко-эластической консистенции, однородный на разрезе. При гистологическом исследовании в сосочковом слое дермы определяли множественные эктазированные тонкостенные полости, сформированные из кровеносных сосудов капиллярного и посткапиллярного типов, выстланные уплощенными эндотелиоцитами без атипии и патологических митозов (Рисунок). Строма образования рыхлая, отечная, местами отмечали гиалиноз сосудистой стенки. Покрывающий эпидермис атрофичен, по периферии наблюдали формирование характерного эпителиального «воротничка» (акантотического утолщения эпидермиса). Воспалительная инфильтрация отсутствовала во всех случаях.

При макроскопическом анализе лобулярная капиллярная гемангиома была представлена полиповидным образованием на ножке диаметром 0,2–1,3 см, с бугристой поверхностью, серо-красного цвета и мягкой консистенцией. При гистологическом исследовании отмечали выраженное дольчатое строение: многочисленные капилляры с узким просветом (в результате набухания эндотелиальных клеток) формируют компактные дольки, разделенные фиброзными септами (Рис. 1). В единичных микропрепаратах наблюдали митозы без признаков атипии. Поверхность образования в ряде случаев эрозирована или изъязвлена, а в строме наблюдали инфильтрацию нейтрофилами, лимфоцитами и

Таблица 1. Клиническая характеристика выборки пациентов и сосудистых новообразований кожи, в формате n (%) или M ± SD/SE (95% ДИ).
Table 1. Clinical characteristics of the patient sample and vascular skin lesions, as n (%) or M ± SD/SE (95% CI).

показатель	«Черри»-ангиома, n=66	Лобулярная гемангиома, n=46	p-value
пол мужчины женщины	 31 (47 %) 35 (53 %)	 22 (47,8 %) 24 (52,2 %)	 =0,9292
средний возраст, лет	54,8 ± 5,0 (53,57 – 56,03)	52,6 ± 4,9 (51,14 – 54,06)	=0,0231
локализация: голова/шея тело верхние конечности нижние конечности	 4 (6,1 %) 27 (40,9 %) 16 (24,2 %) 19 (28,8 %)	 18 (39,1 %) 20 (43,5 %) 5 (10,9 %) 3 (6,5 %)	 <0,00012 =0,7862 =0,0742 =0,0042
средний размер, см	0,75 ± 0,06 (0,63 – 0,87)	0,55 ± 0,05 (0,45 – 0,65)	=0,0121
характер роста: одиночная множественная	 3 (4,5 %) 63 (95,5 %)	 45 (97,8 %) 1 (2,2 %)	 <0,00012

Примечание: [1] – t-критерий Стьюдента (вариант Уэлча); [2] – χ^2-критерий Пирсона; полужирным выделены значения $p \leq 0,05$

Note: [1] – Student's t-test (Welch's variant); [2] – Pearson's χ^2-test; p values ≤ 0,05 are shown in bold

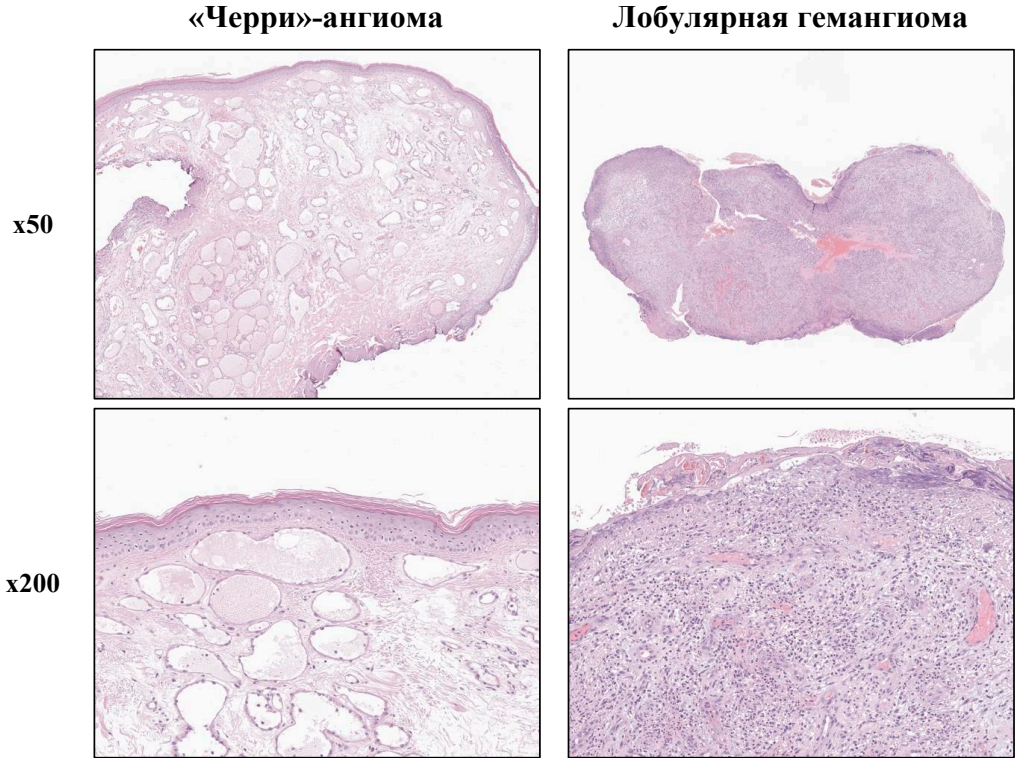


Рис. 1. Фрагменты кожи пациентов с «черри»-ангиомой (слева) и лобулярной капиллярной гемангиомой (справа). Окрашивание гематоксилином и эозином, увелич. ×50 и ×200.
Fig. 1. Skin fragments from patients with cherry angioma (left) and lobular capillary hemangioma (right). Hematoxylin and eosin staining, magnification ×50 and ×200.

плазматическими клетками с характерной морфологией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено сравнительной клинико-морфологической характеристике двух типов сосудистых новообразований – «черри»-ангиомы и лобулярной капиллярной гемангиомы.

При анализе распределения отмечено преобладание «черри»-ангиом на туловище и нижних конечностях, в то время как лобулярные капиллярные гемангиомы преимущественно располагались на туловище и голове/шее, что согласуется с данными, полученными другими авторами [4]. Однако, причины различий в локализации остаются нераскрытыми и требуют проведения дальнейших исследований.

Кроме того, «черри»-ангиомы характеризуются множественным ростом, а их число увеличивается с возрастом, что, вероятно, связано с накоплением соматических мутаций генов GNA14, GNAQ и GNA11, приводящих к модуляции сигнального пути MAPK/ERK и активации регулируемой им пролиферации эндотелиальных клеток [7; 8]. Напротив, солитарный рост лобулярных капиллярных гемангиом в области головы/шеи может объясняется ведущей ролью механической травмы, гормональных нарушений, воспаления или приема некоторых лекарственных средств, как триггерных факторов для развития данной нозологии [9]. Не исключено, что сопутствующее накопление мутаций в генах BRAF и KRAS также способствует локальной модуляции сигналинга RAS–MAPK и потенцирует пролиферацию кровеносных сосудов капиллярного типа [10].

Описанные в настоящем исследовании клинико-морфологические паттерны отражают не столько различия клеток-предшественников, сколько динамику их онкогенной активации. Так, при «черри»-ангиоме мутантные Gα-белки (продукты GNA14/GNAQ/GNA11) обеспечивают длительную пролиферацию эндотелиальных клеток и прогрессирующую дилатацию зрелых капилляров и посткапиллярных венул [7]. Это объясняет обнаруженную эктазию сосудистых полостей при отсутствии воспаления и митотической активности. Напротив, активация сигнального каскада RAS/BRAF–MAPK при лобулярной капиллярной гемангиоме инициирует быструю клональную пролиферацию и васкулогенез (образование капилляров de novo) с дальнейшим прорастанием соединительной ткани и формированием компактных долек, что в ряде случаев приводит к повреждению покрывающего эпидермиса и накоплению клеточного воспалительного инфильтрата [11-13].

Таким образом, несмотря на некоторое клиническое сходство, особенно на ранних стадиях развития, «черри»-ангиома и лобулярная капиллярная гемангиома существенно различаются по темпу роста, склонности к изъязвлению и кровоточивости, а также по риску рецидива. Проведение новых комплексных клинико-морфологических и молекулярно-биологических исследований позволит стандартизировать патоморфологические критерии и подходы к диагностике гемангиом. Кроме того, дополнение рутинных методов морфологического исследования современными методами иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа позволит уточнить этиопатогенетические аспекты биологии сосудистых новообразований, а также стать основой для разработки новых таргетных терапевтических стратегий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрированы клинико-морфологические паттерны «черри»-ангиомы и лобулярной капиллярной гемангиомы, различия между которыми могут послужить основой для уточнения их дифференциальной диагностики в рутинной патоморфологической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gruber V., Hofmann-Wellenhof R., Wolf P. Common Benign Melanocytic and Non-Melanocytic Skin Tumors among the Elderly: Results of the Graz Study on Health and Aging. Dermatology. 2023;239(3):379-386. doi:10.1159/000529219.

2. Goldenberg D. C., Vikkula M., Penington A. Updated Classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group. J Vasc Anom (Phila). 2025;6(2):e113. doi:10.1097/JOVA.0000000000000113.

3. Leskelä N., Huilaja L., Jokelainen J., Sinikumpu S. P. Benign skin tumors in older persons: a population-based study. BMC Geriatr. 2025;25(1):226. doi:10.1186/s12877-025-05881-1.

4. Betz-Stablein B., Koh U., Edwards H. A., McInerney-Leo A., Janda M., Soyer H. P. Anatomic Distribution of Cherry Angiomas in the General Population. Dermatology. 2022;238(1):18-26. doi:10.1159/000517172.

5. Kaleeny J. D., Janis J. E. Pyogenic Granuloma Diagnosis and Management: A Practical Review. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024;12(9):e6160. doi:10.1097/GOX.0000000000006160.

6. Booth A. L., Voltaggio L., Waters R. Lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma) of the gastrointestinal tract: Clinicopathologic analysis of 34 cases. Am J Clin Pathol. 2023;160(4):411-416. doi:10.1093/ajcp/aqad064.

7. Jansen P., Müller H., Lodde G. C. GNA14, GNA11, and GNAQ Mutations Are Frequent in Benign but Not Malignant Cutaneous Vascular Tumors. Front Genet. 2021;12:663272. doi:10.3389/fgene.2021.663272.

8. Liau J. Y., Lee J. C., Tsai J. H., Chen C. C., Chung Y. C., Wang Y. H. High frequency of GNA14, GNAQ, and GNA11 mutations in cherry hemangioma: a histopathological and molecular study of 85 cases indicating GNA14 as the most commonly mutated gene in vascular neoplasms. Mod Pathol. 2019;32(11):1657-1665. doi:10.1038/s41379-019-0284-y.

9. Gapizov A., Sidhu H. K., Affaf M. Unraveling Intravascular Lobular Capillary Hemangioma: A Comprehensive Scoping Review. Cureus. 2023;15(9):e45142. doi:10.7759/cureus.45142.

10. Llamas-Velasco M., Mentzel T. Molecular Diagnostics of Vascular Tumors of the Skin. Am J Dermatopathol. 2020;42(11):799-810. doi:10.1097/DAD.0000000000001663.

11. Strobel K., Maurus K., Hamm H. Recurrent Alterations in the MAPK pathway in Sporadic Pyogenic Granuloma of Childhood. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00715. doi:10.2340/actadv.v102.1119.

12. Cheraghlou S., Lim Y., Choate K. Genetic investigation of childhood vascular tumor biology reveals pathways for therapeutic intervention. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-590. doi:10.12688/f1000research.16160.1.

13. Демяшкин Г. А., Калинин С. А. Современный взгляд на патогенез гемангиом, молекулярно-биологический аспект. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019;9(3):52-60.

REFERENCES

1. Gruber V., Hofmann-Wellenhof R., Wolf P. Common Benign Melanocytic and Non-Melanocytic Skin Tumors among the Elderly: Results of the Graz Study on Health and Aging. Dermatology. 2023;239(3):379-386. doi:10.1159/000529219.

2. Goldenberg D. C., Vikkula M., Penington A. Updated Classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group. J Vasc Anom (Phila). 2025;6(2):e113. doi:10.1097/JOVA.0000000000000113.

3. Leskelä N., Huilaja L., Jokelainen J., Sinikumpu S. P. Benign skin tumors in older persons: a population-based study. BMC Geriatr. 2025;25(1):226. doi:10.1186/s12877-025-05881-1.

4. Betz-Stablein B., Koh U., Edwards H. A., McInerney-Leo A., Janda M., Soyer H. P. Anatomic Distribution of Cherry Angiomas in the General Population. Dermatology. 2022;238(1):18-26. doi:10.1159/000517172.

5. Kaleeny J. D., Janis J. E. Pyogenic Granuloma Diagnosis and Management: A Practical Review. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024;12(9):e6160. doi:10.1097/GOX.0000000000006160.

6. Booth A. L., Voltaggio L., Waters R. Lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma) of the gastrointestinal tract: Clinicopathologic analysis of 34 cases. Am J Clin Pathol. 2023;160(4):411-416. doi:10.1093/ajcp/aqad064.

7. Jansen P., Müller H., Lodde G. C. GNA14, GNA11, and GNAQ Mutations Are Frequent in Benign but Not Malignant Cutaneous Vascular Tumors. Front Genet. 2021;12:663272. doi:10.3389/fgene.2021.663272.

8. Liau J. Y., Lee J. C., Tsai J. H., Chen C. C., Chung Y. C., Wang Y. H. High frequency of GNA14, GNAQ, and GNA11 mutations in cherry hemangioma: a histopathological and molecular study of 85 cases indicating GNA14 as the most commonly mutated gene in vascular neoplasms. Mod Pathol. 2019;32(11):1657-1665. doi:10.1038/s41379-019-0284-y.

9. Gapizov A., Sidhu H. K., Affaf M. Unraveling Intravascular Lobular Capillary Hemangioma: A Comprehensive Scoping Review. Cureus. 2023;15(9):e45142. doi:10.7759/cureus.45142.

10. Llamas-Velasco M., Mentzel T. Molecular Diagnostics of Vascular Tumors of the Skin. Am J Dermatopathol. 2020;42(11):799-810. doi:10.1097/DAD.0000000000001663.

11. Strobel K., Maurus K., Hamm H. Recurrent Alterations in the MAPK pathway in Sporadic Pyogenic Granuloma of Childhood. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00715. doi:10.2340/actadv.v102.1119.

12. Cheraghlou S., Lim Y., Choate K. Genetic investigation of childhood vascular tumor biology reveals pathways for therapeutic intervention. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-590. doi:10.12688/f1000research.16160.1.

13. Demyashkin G. A., Kalinin S. A. Modern view on the pathogenesis of hemangiomas, molecular biological aspect. Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2019;9(3):52-60. (In Russ.).

УДК 616.155.194.8:577.164.12 DOI:10.5281/zenodo.23325365

VITAMIN B12 DEFICIENCY: A REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

Gupta Nirupma[1], Shrivastava Avneesh[2], Gupta Naman[1], Ageeva E. S.[1]

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

[2]Division of Infectious Diseases, Department of medicine, University of Texas at Tyler School of Medicine, UT Health North Campus Tyler, 11937 US Hwy 271 Tyler, Texas, 75708, USA

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Для корреспонденции: Елизавета С. Агеева, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской биологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Gupta N., https://orcid.org/0009-0000-4072-8926
Shrivastava A., https://orcid.org/0009-0006-8007-6890
Gupta N., https://orcid.org/0009-0002-8036-8085
Ageeva E. S., https://orcid.org/0000-0003-4590-3580

SUMMARY

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency affects an estimated 6% of adults under 60 and nearly 20% of those over 60 in developed countries; prevalence exceeds 70-80% in developing countries. Despite these numbers, the diagnosis is easily missed. Neurological impairment – including subacute combined degeneration of the spinal cord, peripheral neuropathy, and cognitive decline – can develop and progress even in the absence of anemia or macrocytosis. The assays have well-documented blind spots, and the early symptoms are nonspecific: fatigue, paresthesia, gait unsteadiness, and cognitive slowing are readily attributed to aging, diabetic neuropathy, or depression. The result is a common condition that remains undiagnosed in a substantial proportion of affected individuals. The clinical understanding of B12 deficiency has undergone a quiet but profound transformation over the past five decades. Several observations were made independently and confirmed repeatedly, which forced the medical field to abandon its older, simpler version. First, neurological disease from B12 deficiency frequently occurs without anemia or macrocytosis - in one landmark series of 141 patients with neurologic disease from B12 deficiency, more than a quarter had a normal hematocrit, and one in six had neither anemia nor macrocytosis. Second, the assays most laboratories used for decades measured not only true B12 but also biologically inactive cobalamin analogs, generating normal results in patients who were, in fact, deficient – false negatives that could delay diagnosis by years. Third, Pernicious anemia, long considered the prototypical cause, accounts for only a minority of cases; food-cobalamin malabsorption driven by the atrophic gastritis of aging is the dominant mechanism in the elderly. Fourth, metformin and proton pump inhibitors -two of the most widely prescribed medications worldwide, especially in high-income countries - reliably lower serum B12 over time, a risk factor that is rarely discussed when these medications are prescribed. Fifth, high-dose oral B12, absorbed by mass action, is as effective as intramuscular injections for most patients, a practical reality that has yet to fully penetrate clinical practice. This review synthesizes the current evidence on the pathophysiology, epidemiology, clinical spectrum, diagnostic approach, and management of vitamin B12 deficiency. It is written for the clinician who must decide which patient with fatigue, paresthesia, cognitive complaints, or a borderline-low B12 level actually has tissue deficiency requiring treatment, and who must then choose between oral and injectable therapy, determine the dosing schedule, and know when the patient can simply stop.

Key words: B12, Homocysteine, Neurogenesis, Metformin, Pernicious anemia.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B12: ОБЗОР ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гупта Нирупма[1], Шривстава Авнееш[2], Гупта Наман[1], Агеева Е. С.[1]

[1]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

[2]Отделение инфекционных болезней, кафедра медицины, Медицинская школа Университета Техаса в Тайлере, UT Health North Campus Tyler, 11937 US Hwy 271, Тайлер, Техас, 75708, США

РЕЗЮМЕ

Дефицит витамина B12 встречается примерно от 6-20 % в развитых странах; в развивающихся странах – превышает 70-80 %. Может развиваться и прогрессировать неврологическое поражение (субакутное поражение спинного мозга, периферическую невропатию и снижение когнитивных функций) при отсутствии анемии или макроцитоза. Тесты имеют «слепые зоны», а ранние симптомы неспецифичны: усталость, парестезии,

шаткость при ходьбе и замедление когнитивных функций легко списываются на старение, диабетическую невропатию или депрессию. В итоге это распространённое состояние остаётся недиагностированным у значительной части людей. Клиническое понимание дефицита B12 претерпело значительную трансформацию за последние пять десятилетий. Неврологические заболевания, вызванные дефицитом B12, часто возникают без анемии или макроцитоза. лабораторные тесты традиционно измеряют не только активную форму B12, но и биологически неактивные аналоги кобаламина, что ложные отрицательные результаты у пациентов с дефицитом, что могло задерживать диагностику на годы. злокачественная анемия, долгое время считавшаяся типичной причиной, встречается лишь в меньшинстве случаев; у пожилых людей основной механизм – это мальабсорбция пищи с кобаламином, вызванная атрофическим гастритом, связанным с возрастом. Метформин и ингибиторы протонной помпы — два из самых широко назначаемых препаратов в мире особенно в странах с высоким уровнем дохода надёжно снижают уровень витамина B12 в сыворотке, что является не популярным фактором риска. высокие дозы перорального витамина B12, усваивающиеся за счёт массового действия, так же эффективны, как внутримышечные инъекции для большинства пациентов, что является практической реальностью, которая до сих пор не получила полного внедрения в клинической практике. В этом обзоре обобщены текущие данные о патофизиологии, эпидемиологии, клиническом спектре, диагностическом подходе и лечении дефицита витамина B12.

Ключевые слова: B12, гомоцистеин, нейрогенез, метформин, злокачественная анемия.

In 1855, Thomas Addison described a pernicious anemia. Patients died during two to three years of diagnosis. The 1926 discovery by Minot and Murphy that feeding patients of raw liver daily could reverse the anemia, and the subsequent isolation of vitamin B12 as the active principle, represented one of the genuine therapeutic breakthroughs of early 20th-century medicine [1]. For this work, Minot, Murphy, and Whipple received the 1934 Nobel Prize.

For the next five decades, B12 deficiency was understood through a narrow hematologic lens. Medical textbooks described it as a cause of macrocytic anemia, diagnosed by measuring serum B12 and confirmed by the Schilling test, and treated with lifelong intramuscular injections. This framework was tidy, teachable, and incomplete [2].

The clinical reality is messier. Patients arrive not with “macrocytic anemia” but with burning feet that keep them awake at night. With a gait disturbance, with forgetting. With a depression that has not responded to successive antidepressants. With a normal hemoglobin level. In each case, the question is the same: could this be B12 deficiency?

The transformation in our understanding of B12 deficiency over the past several decades has been driven not by a single breakthrough but by a series of clinical and laboratory observations that, taken together, dismantled the older model. Healton and colleagues (1991) published results which findings forced a fundamental reconsideration of the relationship between B12 and the nervous system: more than a quarter had a normal hematocrit, and one in six had neither anemia nor macrocytosis [3]. The inverse correlation between hematocrit and neurologic severity – the worse the neurologic findings, the milder the anemia - suggested that these were not the sequential stages of the same disease but independent consequences of the same deficiency [4].

Further, the Framingham study applied metabolic markers - serum methylmalonic acid and homocysteine – to a community-dwelling elderly population and found that 12-15% had tissue evidence of B12 deficiency, the vast majority of whom had serum B12 levels in the “low normal” rather than frankly deficient range [5]. These findings raised a question: how many patients with nonspecific symptoms and normal blood counts were being missed?

Subsequent work expanded the picture further. The recognition that food cobalamin malabsorption, not pernicious anemia, is the dominant cause in the elderly, affecting approximately 40% of older adults with unexplained low B12, explains why deficiency becomes more prevalent with age, even when intrinsic factor secretion is intact [6; 7]. The demonstration that metformin and proton pump inhibitors, two of the most widely prescribed medications worldwide, predictably lower serum B12 over time identified a large and growing iatrogenic contributor – one that is rarely discussed when these medications are prescribed [8]. The finding that Helicobacter pylori infection is an independent and treatable cause of B12 deficiency added an infectious etiology to the differential [9]. And the randomized evidence that high- dose oral B12 is as effective as intramuscular injections for most patients changed what clinicians can offer [10].

Today, B12 deficiency is understood as a global health problem with diverse etiologies, protean clinical manifestations, and readily available treatment that can prevent irreversible neurologic damage if initiated early. The challenge for the clinician is not knowing that B12 deficiency exists but recognizing it in the individual patient.

This review provides a current, evidence-based synthesis of the pathophysiology, diagnosis, and management of vitamin B12 deficiency, with

emphasis on the clinical decision that determine outcomes.

Biochemistry and Physiology of Vitamin B12

The B12 molecule is a water-soluble vitamin with a complex corrin ring structure containing a central cobalt atom [11]. It is synthesized in nature exclusively by certain bacteria and archaea. Plants do not produce it; humans obtain B12 almost entirely from animal – source foods, including meat, fish, eggs, and dairy products [12]. The recommended dietary allowance for child is 0.4 mcg/day going up to 2.4 mcg/day for adults. Total body stores range from 1 to 5mg, roughly half of which is hepatic stores. Symptoms develop gradually – over months to years- and the earliest complaints are often nonspecific: fatigue, mild paresthesia, subtle cognitive changes. By the time the deficiency is clinically evident, substantial tissue depletion has already occurred [11].

The B12 Pathway from food to the cells of the body involves a remarkable, elaborate transport system requiring more than 15 gene products [13]. Each step represents a potential site of failure, which produces a distinct clinical cause of deficiency. B12, bound to food protein, is released by the action of gastric acid and pepsin. Free B12 then binds to haptocorrin (R – protein), a salivary glycoprotein that protects the vitamin from acid degradation [14]. Anything that impairs gastric acid secretion (atrophic gastritis, proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists) interferes with this very first step.

In the duodenum, pancreatic proteases degrade haptocorrin. The liberated B12 is transferred to intrinsic factor (IF), a glycoprotein secreted by gastric parietal cells. Intrinsic factor deficiency, whether autoimmune (pernicious anemia) or surgical (gastrectomy), is the most common cause of B12 malabsorption, but it accounts for only a minority of cases overall [15].

Ileal Phase: The IF-B12 complex is recognized by the cubam receptor (comprising cunbilin and amnionless) on the apical surface of ileal enterocytes. This receptor-mediated endocytosis is the rate-limiting step in B12 absorption and is capable of absorbing only 1-2 μg per meal [15]. Disease or resection of the terminal ileum abolishes this pathway.

Cellular Processing: After lysosomal degradation of IF, B12 is exported from the lysosome into the cytoplasm by the recently discovered membrane protein transporters LMBRD1 and ABCD4. It is then processed into its two active coenzyme forms. Mutations in these genes encoding these transporters cause rare inherited deficiency syndromes (the cbl complementation groups) [16].

Systemic Transport: B12 enters the portal circulation bound to transcobalamin (TC), forming holotranscobalamin(holoTC) – the metabolically active fraction that delivers B12 to all tissues via the CD320 receptor [13]. Only approximately 20% of total serum B12 is present as holoTC; the remaining 80% is bound to haptocorrin, whose metabolic function remains unknown despite decades of investigation. This distribution explains a key diagnostic point: total serum B12, most of which is haptocorrin-bound and functionally inert, can be a misleading indicator of tissue B12 status [17].

Metabolic Function and the Folate Trap

B12 serves as a cofactor for two enzymatic reactions in humans.

Methionine Synthase (Cytoplasm). Catalyzes the transfer of a methyl group from 5-methyltetrahydrofolate (5-methyl-THF) to homocysteine, generating methionine and tetrahydrofolate (THF). Methionine is subsequently converted to S-adenosylmethionine (SAM), the universal methyl donor for DNA synthesis, neurotransmitter metabolism, and myelin formation [18]. When methionine synthase fails, two things happen: homocysteine accumulates, and folate becomes trapped as 5- methyl –THF.

In B12 deficiency, methionine synthase cannot convert 5-methyl-THF to THF – the methyl folate trap. Folate is trapped in its methylated form, unavailable for the reactions of DNA synthesis – a functional folate deficiency. Both (true and functional folate deficiency) produce megaloblastic anemia of the bone marrow. Both responses, at least partially to high-dose folic acid, which can correct the anemia of B12 deficiency while leaving the neurologic disease to progress unchecked [1; 18]. This is why folic acid fortification, for all its benefits in preventing neural tube defects, has made the diagnosis of B12 deficiency harder: it masks the hematologic signal without touching the neurologic risk.

Methyl malonyl-CoA Mutase (Mitochondria): This enzyme converts methyl malonyl-CoA to succinyl-CoA, a key step in odd-chain fatty acid metabolism. Impairment of this reaction leads to the accumulation of methylmalonic acid (MMA). Unlike homocysteine, MMA is specific for B12 deficiency – it does not rise in folate deficiency – making it the most useful metabolic marker for confirming tissue – level B12 depletion [1; 19]. Beyond its role as an enzymatic cofactor, B12 functions as a mitochondrial antioxidant. Higher serum B12 levels are associated with increased antioxidant enzyme activity and lower levels of oxidative stress markers and pro-inflammatory cytokines. This may contribute to the neuroprotective effects of B12 independent of its classical metabolic functions [20].

Why This Biochemistry Matters in Practice. The two B12-dependent reactions correspond to the metabolic markers used to confirm tissue-

level deficiency. When methionine synthase fails, homocysteine accumulates; when methyl malonyl-CoA mutase fails, methylmalonic acid accumulates. Homocysteine is sensitive but nonspecific – it rises in folate deficiency, renal failure, and other conditions – while MMA is specific for B12 deficiency and is the more reliable diagnostic marker.

The methyl folate trap explains why B12 and folate deficiency produce identical bone marrow findings, why folic acid can partially correct the anemia of B12 deficiency, and why fortification programs have altered the clinical presentation of B12 deficiency in ways that make it harder to recognize. The transport pathway explains why measuring only serum B12 can be misleading, why oral B12 works when given in high doses, and why the cause of deficiency in an individual patient has direct implications for treatment. Emerging evidence suggests an additional role for B12 in epigenetic regulation. Deficiency leads to dysregulated m6A RNA methylation, altering expression of genes involved in neuronal function and neuroplasticity. This may explain some of the long-term effects of early – life B12 deficiency on brain development and cognitive [21].

Epidemiology: A Global Health Problem

In the United States, NHANES data from 1999-2002 demonstrated that approximately 6% of adults aged ≥ 60 years have serum B12 levels below the conventional deficiency threshold of 148 pmol/L, with an additional 20% having marginal status (148-221pmol/L) [12; 15]. The Framingham study provided an even more sobering picture: among 548 community-dwelling elderly subjects, 40.5% had serum B12 < 258pmol/L, and 12% had metabolic evidence of tissue deficiency defined by elevated MMA [5]. Similar prevalences have been documented across European populations [6; 12].

Population-rates across regions from 2002 to 2026 include: India and south Asia: 47% to 53% general population is affected with up to 70% to 80% of certain demographic (particularly vegetarians and pregnant women [22; 23]. Latin America: average rate about 40%. Africa: prevalence up to 70% in certain vulnerable populations, such as Kenyan school children [24]. United States and United Kingdom: Affects approx. 3% to 6% of the general population, but rises to 10% to 20% among adults over the age of 60. Brazil: population level analyses reveal that B12 deficiency-related hospitalizations surged by 32% [25; 26]. Allien et al. (2016) suggested that FUT2, through its regulation of the cross-talk between gut microbes and the human host, might explain a part of the observational association between serum vitamin B12 and BMI [27; 28].

The global burden of B12 deficiency is disproportionately concentrated in low - and middle-income countries, where dietary intake of animal-source foods is limited by poverty, cultural practices, or religious dietary restrictions [12; 29]. The prevalence figures from these regions are substantially higher than those from North America or Europe, and the populations affected are younger.

In Pune, India, Refsum and colleagues found that 47% of adults had serum B12 < 150pmol/L, 73% had elevated MMA, and 77% had hyperhomocysteinemia [29; 30]. Remarkably, these metabolic abnormalities were equally prevalent in both vegetarians and non-vegetarians, reflecting the extremely low animal food intake even among the latter group (Table 1). Nationally representative surveys in Latin America have documented deficiency rates of approximately 40% across multiple countries [12], while studies in Kenya and Nigeria have reported rates exceeding 70% in children and pregnancy, and lactation is of particular concern given the severe consequences for infant neurodevelopment [31].

Importantly, the post – folic acid fortification era has reshaped the epidemiology. In folate-replete populations, B12 deficiency has emerged as the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia. In one analysis, B12 status accounted for 30-36% of the population attributable risk for elevated homocysteine, while folate status accounted for less than 1% [32]. This represents a complete reversal from the pre-fortification era and has practical consequences: in a patient with elevated homocysteine, B12 deficiency is now statistically the more likely explanation.

Etiology and Pathophysiology

B12 deficiency is not a single disease with a single cause. It is the final common pathway of several distinct disruptions.

Malabsorptive Causes. Pernicious Anemia (Autoimmune Atrophic Gastritis) the classic cause of severe B12 deficiency, results from autoimmune destruction of gastric parietal cells, leading to two parallel losses: intrinsic factor secretion and gastric acid production [33]. Without an intrinsic factor, the ileal cubam receptor has nothing to bind. Without acid, even food-bound B12 cannot be released from its protein carriers. The autoimmune process is marked by antibodies directed against parietal cells and intrinsic factor itself. Anti-parietal cell antibodies are present in more than 90% of patients with pernicious anemia but can also be found in up to 10% of healthy individuals, limiting their specificity [34]. Anti-intrinsic factor (IF) antibodies are far less sensitive – they are found in only 50-70% of cases – but are highly specific. A positive anti-IF antibody in a patient with low B12 effectively confirms the diagnosis [11; 33].

Pernicious anemia does not occur in isolation. It is associated with other autoimmune conditions,

Table 1. Special At Risk populations [1; 6; 7; 15; 31].
Таблица 1. Специальные группы повышенного риска [1; 6; 7; 15; 31].

Group	Characteristics
Infants	Breastfed children aged 4-10 months of mothers with B12 deficiency are at extremely high risk. Characteristic signs include severe developmental regression syndrome, hypotonia, and delayed growth and weight gain, and neurological damage can become irreversible just a few weeks after symptoms appear. A mother with undiagnosed pernicious anemia (strict vegetarian or vegan diet, stomach diseases, etc.) may not have any symptoms.
Children and Adolescents	12.5% globally among children, rising to 21-45% in low - and middle-income countries.
The Elder population	The prevalence of vitamin B12 deficiency gradually increases with age, mainly due to a rise in cases of atrophic gastritis and impaired absorption of cobalamin from food. About 60-70% of low B12 levels are linked to the inability to release B12 from food proteins.
Vegetarians and Vegans	Exhaustion or vitamin B12 deficiency occurs in 11-90% of vegetarians, depending on their diet. Vegans are at the highest risk because they completely exclude animal products. The EPIC-Oxford study showed the corresponding intake levels: vegans consumed about 0.4 mcg/day, lacto-ovo vegetarians 2.6-4 mcg/day, and meat-eaters 7.2-4 mcg/day. Deficiency develops regardless of demographics, age, or place of residence – it's a direct result of the diet.

especially autoimmune thyroid disease (present in roughly 40% of patients) and type 1 diabetes (approx. 10%), as part of what is now recognized as autoimmune polyendocrine syndrome [33]. The clinical implication is direct: a patient diagnosed with pernicious anemia should have their thyroid function and glucose status checked, and patients with autoimmune thyroid disease or type 1 diabetes who develop unexplained anemia or neurologic symptoms should be evaluated for B12 deficiency. There are more serious long-term effects. The chronic atrophic gastritis that underlies pernicious anemia is a premalignant condition. These patients have a two- to threefold increased risk of gastric adenocarcinoma and a substantially elevated risk of gastric carcinoid tumors [6].

Chronic Gastritis. In the Case Report and Literature Review of Pustelnik E. in 2025, presents a case of 15 year-old male patient with hemolytic anemia, thrombocytopenia, emaciation, and a prolonged history of impaired vision and gait resulting from vitamin B12 deficiency. While food restriction is the most common cause of vitaminB12 deficiency in children, this case highlights the rarity of chronic atrophic gastritis as an underlying 4rgcondition [15].

Food – cobalamin Malabsorption. First characterized by Carmel in 1995, food cobalamin malabsorption is now recognized as the predominant cause of B12 deficiency in the elderly [6, 7]. The mechanism is fundamentally different from pernicious anemia. Intrinsic factor secretion is intact, and the ileal absorption machinery is normal. The defect is at the very first step; the stomach can no longer generate sufficient acid and pepsin to cleave B12 from dietary proteins. The results are an inability to absorb food-bound B12 despite preserved ability to absorb the crystalline form found in supplements and fortified foods.

This difference – intact versus absent intrinsic factor – determines treatment. Because intrinsic factor and the ileal cubam receptor are functional in food – cobalamin malabsorption, these patients can absorb crystalline B12 (the form used in oral supplements and fortified foods) normally. They do not require intramuscular injections. High-dose oral B12 is sufficient. The condition affects an estimated 40% of older adults with unexplained low B12 and is strongly associated with age-related atrophic gastritis [7]. The history can provide important clues. Patients with food-cobalamin malabsorption often have normal serum B12 when taking a standard multivitamin, but become deficient when they stop. They may describe a gradual decline in B12 levels over years of follow-up, corresponding to progressive gastric atrophy. And they typically have no evidence of intrinsic factors, antibodies, or other autoimmune stigmata.

Helicobacter pylori Infection

H. pylori is among the most common chronic bacterial infections worldwide, and its role in B12 deficiency has been clarified over the past two decades. The mechanism involves a sequence: H. pylori colonization, chronic superficial gastritis,

progressive gastric atrophy, hypochlorhydria, impaired release of food-bound B12 [9]. In genetically susceptible individuals, molecular mimicry between H. pylori antigens and gastric H+/k+-ATPase may trigger the autoimmune process that eventually results in pernicious anemia [33]. The most clinically relevant findings are that eradication of H. pylori can correct B12 deficiency in a substantial proportion of cases without the need for long-term supplementation. Kaptan and colleagues demonstrated that among H. pylori – infected patients with B12 deficiency, eradication therapy alone normalized B12 levels and corrected anemia in approx 40% [9]. This is not universally effective – patients with advanced gastric atrophy or established pernicious anemia will still require B12 replacement – but it is sufficiently common to warrant testing H. pylori in B12 – deficient patients, particularly those from populations with high H. pylori prevalence.

Surgical Causes. Any operation that removes or bypasses the stomach or terminal ileum disrupts the B12 transport pathway. Total gastrectomy eliminates intrinsic factor production entirely and makes B12 deficiency inevitable without supplementation. Partial gastrectomy reduces acid and intrinsic factor secretion to varying degrees. Roux-en-Y gastric bypass excludes the gastric antrum and duodenum from nutrient contact and is associated with B12 deficiency in 30-35% of patients within two to five years without supplementation [35]. Ileal resection removes the cubam receptor site and abolishes the active absorption pathway, though passive diffusion of high-dose oral B12 remains possible.

Dietary Causes. Dietary B12 was once thought to occur only in strict vegans. But this perception is no longer true. In populations where animal-source food intake is limited by poverty, cultural dietary patterns, or religious practices, dietary deficiency is endemic and it affects vegetarians alike when overall animal food consumption is low [12; 29].

The EPIC-Oxford study provided a clear dose – response relationship: serum B12 levels tracked directly with reported intake, from vegans (lowest) to lacto-ovo-vegetarians (intermediate) to meat-consumers (highest) [12]. But the Pune data demonstrated that the problem extends beyond self-identified vegans. In that cohort, metabolic evidence of B12 deficiency was present in more than 70% of adults, with no meaningful difference between those who reported eating meat and those who did not, because meat consumption among the non-vegetarians was too infrequent and too small in quantity to meet requirements [29; 30].

The clinical history should include specific questions about dietary patterns, but it should also recognize that simply asking “Do you eat meat?” is not enough. Frequency, quantity, and duration of low intake all matter.

Drug-Induced Deficiency. Metformin: The evidence that metformin lowers serum B12 is now substantial and comes from randomized data with long-term follow-up. The HOME trial, a 4.3-year placebo-controlled study of metformin in type 2 diabetes, demonstrated a 19% mean reduction in serum B12 in the metformin group compared with placebo. The number needed to harm -the number of patients who must take metformin for one additional case of B12 deficiency to occur was 13.8 over 4.3 years [36]. The Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) extended these findings over a mean follow-up of 13 years and showed that metformin use was associated with a 13% increased risk of B12 deficiency per year of use. The effect was cumulative: the longer the exposure, the greater the risk [8].

The mechanism appears to involve metformin interference with calcium-dependent absorption of the intrinsic factor-B12 complex in the terminal ileum. This effect is reversible with increased dietary intake, though the more practical approach is periodic monitoring and supplementation [36].

The clinical problem is not that metformin causes B12 deficiency- that is well established. The problem is that screening rates remain low. Many patients on metformin for years have never had their B12 levels checked. When they develop peripheral neuropathy, it is attributed to diabetes. When they experience fatigue or cognitive complaints, it is attributed to aging. The overlap between the side effects of metformin and the symptoms of B12 deficiency creates a diagnostic hazard. The only way to avoid it is to check B12 levels periodically –before neuropathy or cognitive decline are attributed to the diabetes itself.

Proton Pump Inhibitors and H2 Blockers: A case-control study by Valuck and Ruscin demonstrated that chronic (≥12 months) use of PPIs or H2RAs was associated with a 4.45-fold increased risk of B12 deficiency in older adults [37]. Short-term use <12 months) showed no significant association, consistent with the gradual depletion of hepatic B12 stores. The clinical implication is not that these medications should be avoided – many patients have a clear indication for acid suppression – but that long-term use should prompt periodic B12 monitoring, especially in older adults, who are already at increased risk of food-cobalamin malabsorption and may be taking acid-suppressing drugs for years without a clear indication.

Genetic Disorders and Molecular Mechanism of Predisposition

Rare inherited disorder affecting various components of the B12 transport pathway including

Imerslund-Gräsbeck syndrome (autosomal recessive mutations in genes CUBN – cubilin and AMN – amnionless), hereditary intrinsic factor deficiency (GIF), transcobalamin deficiency, and the cbIA-G complementation groups – typically present in infancy or childhood with megaloblastic anemia, failure to thrive, and neurologic abnormalities [13]. These conditions are rare. The general physician will encounter them only a handful of times in a career. When suspected, referred to a metabolic specialist.

Much more often, genetic predisposition manifests itself in the functional characteristics of the transport proteins responsible for the absorption, transport, and intracellular metabolism of cobalamin. Epidemiological studies have shown differences of at least 100 pmol/L depending on the number of SNPs that increase B12 levels [27; 38]. At least 18 SNPs are associated with serum total homocysteine (tHcy) concentrations, including several variants affecting folate metabolism pathways. Three of these (polymorphisms in the MUT, FUT2, and CUBN genes) are also associated with serum B12 concentrations.

The most well-known are polymorphisms in the fucosyltransferase 2 (FUT2) gene, where the AA genotype (rs602662) of the secretory variant of FUT2 is associated with an increase in the concentration of total and haptocorrin-bound B12 by 10-25%, but does not affect the level of holotranscobalamin (holoTC) [39]. For the HIBCH gene polymorphism (rs291466), it was shown that homozygotes for the TT allele have a serum MMA concentration that is 20% and 40% lower than carriers of the CT and CC genotypes, respectively [40]. The transcobalamin II protein is encoded by the TCN2 gene and affects the delivery of cobalamin into cells. SNP rs1801198 alters the structure of the transcobalamin II protein and can disrupt the binding of vitamin B12 or the binding of the vitamin B12–TCN2 complex to the TCN2 receptor on the cell surface. This disrupts the delivery of vitamin B12 into cells, leading to hyperhomocysteinemia [41]. Associations between MTHFR gene polymorphisms and a predisposition to vitamin B12 deficiency have been described in the literature. MTHFR (C677T and A1298C) are associated with reduced enzyme activity. A homozygous genotype may protect patients with reduced methionine synthase activity from defective DNA synthesis, and folate metabolism is shifted toward thymidylate synthesis. One-carbon metabolism is disrupted and can cause functional deficits, including the development of anemia and neurological symptoms, even with normal serum vitamin levels [42]. Polymorphisms in the MTR gene (A66G) disrupt homocysteine remethylation and methionine synthase reactivation; the G allele of the A66G polymorphism of the MTR gene was associated with higher MMA levels, indicating poorer vitamin B12 status [43]. The findings highlight the need for larger, diverse population studies to better understand the genetic basis of B12 status across different ancestries [25].

Clinical Manifestation: Hematologic

The classic hematologic picture of B12 deficiency is megaloblastic anemia with macrocytosis (MCV more than 100fL) with hypersegmented neutrophils on the peripheral smear and a hypercellular bone marrow showing megaloblastic erythropoiesis [1]. This is the finding that generations of clinicians were taught to recognize. The problem is that it is neither sensitive nor specific. In the series by Healton and colleagues, 27.4% of patients with neurologic B12 deficiency had a normal hematocrit ,23% had a normal MCV, and 16.3% had neither anemia nor macrocytosis [3]. The inverse correlation between hematocrit and neurologic severity-patients with the worst neurologic findings tended to have the least anemia-means. The peripheral smear can provide clues even when the automated counts are unremarkable. Hypersegmented neutrophils (defined as five or more lobes in the nucleus) are a characteristic finding and may precede the development of anemia. Thrombocytopenia and leukopenia can occur in severe cases due to ineffective hematopoiesis affecting all three cell lines [1]. A clinically critical point: Vitamin B12 deficiency can present with hemolytic anemia, thrombocytopenia, and schistocytes-mimicking TTP [15].

Neurologic manifestations are the most feared consequence of B12 deficiency due to their potential irreversibility. The classic syndrome - subacute combined degeneration of the spinal cord – involves demyelination of the dorsal (sensory) and lateral (motor) columns [44]. The most common initial symptoms are symmetric paresthesia of the lower extremities (>70% of patients) and gait ataxia. On examination, diminished vibratory sensation and proprioception in the lower extremities are the most frequent findings, around 88%. The neurologic examination may be normal in up to 20% of symptomatic patients. A critical clinical observation is the inverse relationship between neurologic severity and anemia: patients with less anemia tend to have more severe neurologic damage. Cognitive dysfunction, ranging from subtle memory impairment to frank dementia, is well documented [45]. However, randomized trials of B12 supplementation in patients with mild deficiency have not demonstrated cognitive improvement, suggesting that treatment may prevent but not reverse established cognitive decline [46]. Optic neuropathy in B12 deficiency presents as progressive, bilateral, painless vision loss with abnormal color vision and

central or Centro cecal scotomas. It is reported in less than 1% of B12- deficient patients. Critically, it can be irreversible – the patient in this case had optic nerve disc atrophy on OCT six months after treatment, with permanent visual impairment in one eye [15].

Neuropsychiatric manifestations include depression, psychosis, irritability, and personality changes. These may be the presenting features and are often reversible with treatment. The mechanism is thought to involve disruption of monoamine neurotransmitter synthesis secondary to impaired methylation. The clinical relevance is that patients with treatment – resistant depression, new-onset of psychosis in older adults, coordination disorder, mania or unexplained personality change should be screened for B12 deficiency [3]. Patient whose primary psychiatric manifestation was anorexia with 10 kg weight loss over one year, which resolved completely with B12 replacements [15].

Infantile Neurodevelopment. B12 deficiency in infancy presents with a distinctive and devastating syndrome of developmental regression, apathy, hypotonia, feeding difficulties (including refusal of complementary foods), involuntary movements, and failure to thrive, typically emerging at 4-10 months of age in exclusively breastfed infants of deficient mothers [29]. A pooled analysis of 48 case studies found that 56-60% of affected infants had developmental delay, with cerebral atrophy on imaging in 28-37%. The response to treatment can appear dramatic. Within days of B12 administration, the infant often becomes more alert, feeding improves, and involuntary movements diminish. This rapid improvement can create a false sense of reassurance about the long-term outlook. The pooled data show that only 30-33% of affected infants recover completely from developmental delay. Between 38% and 50% are left with permanent cognitive impairment [29]. This is why early recognition matters. Because irreversible neurologic injury can occur within weeks of symptoms onset, treatment should begin immediately, on clinical suspicion alone, before confirmatory labs return. The test should still be done, but the first injection should not be delayed.

Immunologic Manifestation. An underrecognized consequence of B12 deficiency is impairment of cellular immunity. Tamura et al. demonstrated a significant reduction in CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in B12-deficient patients, with normalization after B12 replacement. These immunologic effects may contribute to the increased risk of gastric cancer observed in pernicious anemia [33; 47].

Pediatric and Adolescent Presentations. Severe vitamin B12 deficiency in adolescents can mimic Evans syndrome (autoimmune hemolytic anemia with immune thrombocytopenia) [15]. Pseudo-thrombotic microangiopathic (pseudo-TMA) is a rare presentation of vitaminB12 deficiency that can be mistaken for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Beyond infants, B12 deficiency in children and adolescents can present with a range of neurological symptoms including syncope, dizziness, hypotonia, gait ataxia, seizures, tremor, paresthesia, blurred vision, fatigue, and difficulty to concentrate. In a retrospective series of 38 children with confirmed B12 deficiency and neurological symptoms, all recovered within one month of treatment [20].

Other Manifestation. Glossitis (Hunter's glossitis), hyperpigmentation (particularly affecting the palmar creases and knuckles), infertility, and thrombosis (due to severe hyperhomocysteinemia) are well-described [1]. In article of Pustelnik E. presents a case with extensive annular, scaly skin lesion that resolve with vitamin B12 deficiency treatment. This article also notes that dermatologic findings can include brittle hair, oral ulcer, angular cheilitis, and xerostomia [15].

Diagnosis

The diagnosis of B12 deficiency rests on three questions, asked in sequence. First, is there a tissue-level deficiency? Second, what is the serum B12 level, and how should it be interpreted? Third, what is the underlying cause? The order matters. Tissue deficiency can exist with a normal serum B12. A low serum B12 can occur without tissue deficiency. And the cause determines treatment duration and the need for additional investigation (Table 2).

Serum B12. The problem is that total serum B12 is a fake marker. Only about 20% of the measured B12 is bound to transcobalamin and available for cellular uptake. The remaining 80% is bound to haptocorrin, which has no metabolic function and whose level varies independently of B12 status [13; 17]. A patient with low haptocorrin level can have a low total serum B12 without tissue deficiency. A patient with normal haptocorrin and a normal total B12 can have tissue deficiency because the active fraction is depleted. The cobalamin analog problem: The seminal work of Kolhouse, Allen, and colleagues in 1978 revealed that commercial B12 assays using R-protein (haptocorrin) as the binding protein measured biologically inactive cobalamin analogs in addition to true B12, yielding falsely normal results in up to 20% of deficient patients [17]. Modern assays using purified intrinsic factor have largely corrected this issue, but the fundamental principles remain: a "normal" serum B12 does not rule out deficiency.

Methylmalonic Acid (MMA) is the most specific marker for B12 deficiency. It accumulates

Table 2. Diagnostic Biomarkers for Vitamin B12 Deficiency [1; 5; 11; 35].
Таблица 2. Диагностические биомаркеры дефицита витамина B12 [1; 5; 11; 35].

Marker Serum	Key Thresholds	Diagnostic Meanings
Total serum B12	<148 pmol/L – deficiency. 148-258 pmol/L – a gray zone. >258 pmol/L – not absolutely exclude deficiency. >350 pg/mL – deficiency unlikely.	False negative – serum levels in the normal range (at least 5% of patients with clinical B12 deficiency). False positive – low serum B12 in the absence of metabolic or clinical evidence of deficiency (low haptocorrin levels, pregnancy, oral contraceptive use, and multiple myeloma).
MMA (Methylmalonic Acid)	>376 nmol/L – considered elevated >500 nmol/L - strongly suggests B12 defiency	Most specific test. Elevated in more than 98% of patients with clinical B12 deficiency. are strongly suggestive of B12 deficiency even in the setting of renal disease.
Homocysteine	>15 μmol/L	Nonspecific. Also rises in folate/B6 deficiency, hypothyroidism, and renal failure.
holoTC (active B12)	<35 pmol/L – an early B12 depletion	Superior early marker

when methyl malonyl-CoA mutase fails due to insufficient B12 cofactor. MMA does not rise in folate deficiency, making it useful for distinguishing B12 deficiency from folate deficiency when both are possible [1; 5]. Renal insufficiency causes modest MMA elevation independently of B12 status, which complicates interpretation in patients with reduced kidney function.

Homocysteine rises when methionine synthase fails. It is a sensitive marker it is elevated in the vast majority of patients with B12 deficiency – but it is nonspecific. Homocysteine also rises in folate deficiency, vitamin B6 deficiency, renal failure, hypothyroidism, and with certain medications. In the post-folic acid fortification era, however, B12 deficiency has become the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in folate-replete populations, accounting for 30-36% of the population's attributable risk [32]. In a patient with elevated homocysteine and normal folate levels, B12 deficiency is statistically the most likely explanation.

Holotranscobalamin (holoTC), the fraction of serum B12 bound to transcobalamin, represents the biologically active form available for cellular uptake [11; 13]. Accumulating evidence suggests that holoTC is superior to total B12 as a first-line test; however, it is not yet universally available [11]. The logic of using holoTC as a first-line test is compelling: it measures what the body can actually use rather than a pool that is mostly inert. Accumulating evidence suggests that holoTC is superior to total B12 for detecting early deficiency, and some guidelines have recommended it as the initial screening test [35]. The barrier is availability. HoloTC testing is not universally offered by clinical laboratories, and many clinicians do not have access to it. Where available, it is a useful addition.

Determining the Etiology. Once B12 deficiency is confirmed – whether by low serum B12, elevated MMA, or both the next step is to identify the cause. The history provides most of the answers. The rest of the diagnosis was confirmed by the lab results.

Anti-intrinsic factor antibodies are the most specific serologic test for pernicious anemia. Specificity approaches 100%, meaning a positive test effectively rules in the diagnosis. Sensitivity is only 50-70%, so a negative test does not rule it out. Anti-parietal cell antibodies are more sensitive (over 90%) but far less specific – they are present in up to 10% of healthy individuals and in a variety of other conditions [33]. Neither antibody test is useful for screening the general population; they are appropriate when pernicious anemia is suspected based on clinical or hematologic grounds.

Fasting serum gastrin and pepsinogen I are serologic markers of atrophic gastritis. Gastrin rises when gastric acid secretion falls, and pepsinogen I declines as parietal cell mass is lost. Both are useful when the clinical picture suggests pernicious anemia or autoimmune atrophic gastritis, but the antibody tests are negative or unclear [33]. The gold standard for diagnosing autoimmune atrophic gastritis is endoscopy with biopsy. Elevated fasting serum gastrin and low serum pepsinogen provide supportive evidence when endoscopy is not immediately available or when biopsy results are equivocal [14].

Testing for H. pylori should be considered in B12-deficient patients, particularly those from a

population with high H. pylori prevalence. A positive test identifies a treatable cause, and eradication may correct the deficiency in a subset of patients without the need for lifelong supplementation [9].

Upper endoscopy is indicated when pernicious anemia is diagnosed, because of the increased risk of gastric adenocarcinoma and carcinoid tumor [33]. It may also be appropriate when the cause of deficiency remains unclear after serologic testing.

The following approach integrates the available test into a sequence that minimizes unnecessary investigation while capturing the information needed for treatment decision (Fig.1).

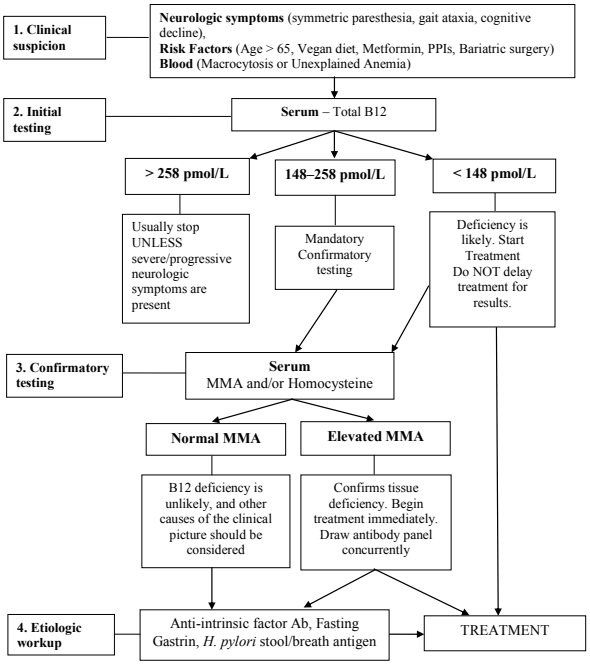


Fig.1. Practical Diagnostic Sequence Algorithm

This sequence is not rigid. In patients with severe or progressive neurologic symptoms, treatments should not be delayed while waiting for confirmatory test results. Blood should be drawn for B12, MMA, and antibody testing, and treatment should be started immediately. The results will guide long-term management even if they arrive after the first injection.

Common diagnostic loopholes

Assuming a normal MCV rules out B12 deficiency: It does not. More than one in six patients with neurologic B12 deficiency have a normal MCV. Concurrent iron deficiency, thalassemia trait, or chronic disease can keep the MCV normal even when megaloblastic changes are present in bone marrow [48].

Assuming a normal serum B12 rules out deficiency: It can, particularly with neurologic symptoms. A level above 258 pmol/L makes deficiency unlikely, but if the clinical picture is compelling, check MMA.

Treating a low serum B12 without confirming tissue deficiency: A low B12 in an asymptomatic patient with normal MMA may reflect a binding protein abnormality, not true deficiency. These patients do not need treatment.

Reinforcing the need of multi-marker testing: No single biomarker is sufficient for diagnosis of borderline cases. The combination of holoTC and MMA offers the highest diagnostic accuracy. Patients with normal serum B12 but elevated MMA and homocysteine have a significantly higher risk of cognitive decline, underscoring the importance of metabolic testing when clinical suspicion is high [20].

Attributing neurologic symptoms to the wrong cause: The classic example is a patient on metformin with diabetes and peripheral neuropathy. The neuropathy is blamed on diabetes. The metformin is depleting B12. Both may contribute, but only one is reversible. Check B12 in every diabetic patient with neuropathy.

Failing to investigate the cause: A low B12 is a finding, not a diagnosis. Pernicious anemia requires endoscopic surveillance. Food-cobalamin malabsorption does not require injections. H. pylori may be curable. Dietary deficiency needs dietary advice. Treatment follows cause.

Assuming hemolytic anemia with thrombocytopenia is TTP without checking B12: Treating pseudo-TMA with plasma exchange (the standard TTP treatment) is ineffective and delays the correct therapy. The article cites that pseudo-TMA accounts for 0.6-2.5% of B12 deficiency cases.

Treatment is effective, inexpensive, and can reverse most manifestation if started early. The key decision are route, dosing, and duration, determined by the cause and severity. Cyanocobalamin (USA) and hydroxocobalamin (Europe, slower excretion, less frequent dosing) are the available forms [14].

Intramuscular Vitamin B12: The Traditional Standard. For severe deficiency, neurologic symptoms, or pernicious anemia, IM therapy remains first-line [11]. Standard US regimen: 1000mcg daily for 1 week, weekly for one month, then monthly for life if malabsorption is irreversible [14]. Subcutaneous administration is an alternative with less pain. Hematologic response occurs within one week; neurologic improvement over weeks to months [14].

High-Dose Oral Vitamin B12: Evidence of equivalence. High- dose oral B12 is as effective as IM for most patients. Kuzminsky et al. (1998) randomized 33 patients to oral cyanocobalamin 2000 mcg daily or standard IM regimen; both groups show equivalent responses, with ora achieving higher

serum B12 and lower methylmalonic acid levels [10]. A Cochrane review confirm these findings [35]. The mechanism: approx. 1% of an oral dose is absorbed by passive diffusion, independent of intrinsic factor. A 1000mcg tablet provides approximately 10 mcg absorbed, far exceeding the 2.4mcg daily requirement. Oral B12 should be taken on an empty stomach [14]. For severe neurologic disease, most guidelines still recommend starting with IM therapy [11; 35].

Special treatment considerations. Neurological disease: parenteral loading doses every other day for upto three weeks may be required [35]. H. pylori eradication: May correct B12 levels and anemia, potentially avoiding lifelong supplementation [9]. Iron and Folate monitoring: Iron stores should be monitored due to increased erythropoiesis; folate deficiency may be unmasked [11]. Pernicious anemia requires lifelong treatment [14].

Prevention

Vegetarians and vegans should consume fortified foods or supplements. At risk groups (elderly, metformin/PPI users, post bariatric surgeries) should have periodic monitoring (typically annual) [14]. Adults over 50 should obtain most B12 from fortified foods or supplements [12]. Post-bariatric patients needs 1 mg oral B12 daily indefinitely [35]. Flour fortification is emerging as a population- level strategy [12; 32].

Controversies and Unresolved Questions

Mild biochemical deficiency: Whether treating it prevents clinical disease is unknown; most clinicians treat confirmed metabolic deficiency [20]. Cardiovascular disease: B-vitamin supplementation lowers homocysteine but does not reduce cardiovascular events. Cognitive decline: Observational studies link low B12 to cognitive impairment, but supplementation trials in established dementia show no benefit [20; 49]. Optimal diagnostics: Total B12 remains default; MMA is useful in borderlines cases. Oral vs. IM for severe neurologic disease: Most guidelines recommend initial parenteral therapy. Drug-associated deficiency: Metformin and PPIs cause B12 decline; monitoring is prudent [50]

Emerging area of Research.

Preclinical studies suggest that B12 may have neuroprotective effects beyond the correction of deficiency [20].

Conclusion and Future Directions

Vitamin B12 deficiency is common, frequently missed, and preventable. Key takeaways: normal blood count does not rule it out; normal B12 can mislead; cause is often dietary or drug induced rather than autoimmune; high- dose oral therapy works. Consider B12 deficiency in unexplained neurological, cognitive, or hematological abnormalities. Use MMA in borderline cases. Identify the cause to determine treatment duration. Treat early – neurological damage reversible today may be permanent tomorrow. The challenge is not treatment availability but recognition.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Sheikh A., De Soysa L., Mohammed F. Severe Pancytopenia Secondary to Combined Vitamin B12 and Folate Deficiency Mimicking Bone Marrow Failure: A Case Report. Cureus. 2025;17(12):e98385. doi:10.7759/cureus.98385.

2. Salimiaghdam N., Jumaah O., Acob T., Hakobyan K., Chen E. Vitamin B12 Deficiency in Pernicious Anemia: A Hemolytic Anemia Mimic. Cureus. 2025;17(2):e79176. doi:10.7759/cureus.79176.

3. Healton E. B., Savage D. G., Brust J. C., Garrett T. J., Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine (Baltimore). 1991;70(4):229-245. doi:10.1097/00005792-199107000-00001.

4. Keskin M. Hematological findings associated with neurodevelopmental delay in infants with vitamin B12 deficiency. Acta Neurol. Belg. 2020;120:921-926. doi:10.1007/s13760-020-01388-1.

5. Capelli I., Cianciolo G., Gasperoni L., Zappulo F., Tondolo F., Cappuccilli M., La Manna G. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? Nutrients. 2019;11(2):383. doi:10.3390/nu11020383.

6. Esposito G., Dottori L., Pivetta G., Ligato I., Dilaghi E., Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. Nutrients. 2022;14(8):1672. doi:10.3390/nu14081672.

7. Marchi G., Busti F., Zidanes A. L., Vianello A., Girelli D. Cobalamin Deficiency in the Elderly. Mediterr. J. Hematol Infect. Dis. 2020;12(1):e2020043. doi:10.4084/MJHID.2020.043.

8. Aroda V. R., Edelstein S. L., Goldberg R. B., Knowler W. C., Marcovina S. M., Orchard T. J., Bray G. A., Schade D. S., Temprosa M. G., White N. H., Crandall J. P.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016;101(4):1754-61. doi:10.1210/jc.2015-3754.

9. Anitha P., Sasitharan R., Thambarasi T., Krithika P., Mohan M., Venkataraman P., James S., Vinoth P. N. Vitamin B12 deficiency presenting as pancytopenia and retinopathy in a young boy-Helicobacter pylori, a novel causative agent.

Australas Med. J. 2014;7(3):143-8. doi:10.4066/AMJ.2014.1872.

10. Masucci L., Goeree R. Vitamin B12 intramuscular injections versus oral supplements: a budget impact analysis. Ont. Health Technol. Assess Ser. 2013;13(24):1-24.

11. Hvas A. M., Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. Haematologica. 2006;91(11):1506-1512.

12. Watanabe F., Bito T. Vitamin B12 sources and microbial interaction. Exp Biol Med (Maywood). 2018;243(2):148-158. doi:10.1177/1535370217746612.

13. Nielsen M. J., Rasmussen M. R., Andersen C. B., Nexo E., Moestrup S. K. Vitamin B12 transport from food to the body's cells-a sophisticated, multistep pathway. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;9(6):345-54. doi:10.1038/nrgastro.2012.76.

14. Hasbaoui B. E., Mebrouk N., Saghir S., Yajouri A. E., Abilkassem R., Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. Pan. Afr. Med. J. 2021;38:237. doi:10.11604/pamj.2021.38.237.20967.

15. Pustelnik E., Pikora K., Hartman M. Z., Kurzeja M., Czuwara J., Łaguna P. Multifaceted Clinical Spectrum of Vitamin B12 Deficiency - a Case Report and Literature Review. J. Blood Med. 2025;16:391-411. HYPERLINK «https://vk.com/away.php?to=https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.2147%2FJBM.S524466&utf=1» \t «_blank» doi:10.2147/JBM.S524466.

16. Mathew A. R., Di Matteo G., La Rosa P., Barbati S. A., Mannina L., Moreno S., Tata A. M., Cavallucci V., Fidaleo M. Vitamin B12 Deficiency and the Nervous System: Beyond Metabolic Decompensation–Comparing Biological Models and Gaining New Insights into Molecular and Cellular Mechanisms. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(1):590. HYPERLINK «https://doi.org/10.3390/ijms25010590» doi:10.3390/ijms25010590

17. Nexo E., Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. Am. J. Clin. Nutr. 2011;94(1):359S-365S. doi:10.3945/ajcn.111.013458.

18. Vaccaro J. A., Naser S. A. The Role of Methyl Donors of the Methionine Cycle in Gastrointestinal Infection and Inflammation. Healthcare (Basel). 2021;10(1):61. doi:10.3390/healthcare10010061.

19. Tejero J., Lazure F., Gomes A. P. Methylmalonic acid in aging and disease. Trends Endocrinol Metab. 2024;35(3):188-200. doi:10.1016/j.tem.2023.11.001.

20. Rathod R., Kale A., Joshi S. Novel insights into the effect of vitamin B12 and omega-3 fatty acids on brain function. J. Biomed. Sci. 2016;23:17. doi:10.1186/s12929-016-0241-8.

21. Miller J. W., Smith A., Troen A. M., Mason J. B., Jacques P. F., Selhub J. Excess Folic Acid and Vitamin B12 Deficiency: Clinical Implications? Food Nutr. Bull. 2024;45(1_suppl):S67-S72. doi:10.1177/03795721241229503.

22. India's Unseen Nutritional Emergency: A Meta-analysis of Vitamin B12 Deficiency. European Journal of Cardiovascular Medicine. URL: HYPERLINK «https://theworlddata.com/world-population-by-country/» https://theworlddata.com/world-population-by-country/.

23. Dubey A., Patne A., Audichya S., Dubey A. India's Unseen Nutritional Emergency: A Meta-analysis of Vitamin B12 Deficiency Research Article. 2025;15(5):272-277 doi: HYPERLINK «https://healthcare-bulletin.co.uk/article/india-s-unseen-nutritional-emergency-a-meta-analysis-of-vitamin-b12-deficiency-3355/» \t «_blank» 10.61336/ejcm/25-05-49.

24. Melaku E. E., Urgie B. M., Tilahun A. T., Assefa H. K., Abebe A. A., Tefera A. S. Prevalence of vitamin B 12 deficiency and associated factors among primary school children: North East Ethiopia: multicenter cross-sectional study. J. Health Popul. Nutr. 2024;43(1):82. doi:10.1186/s41043-024-00568-6.

25. de Carvalho L. P., Akamine N., Di Pietro M. S., França C. N., Oliveira R., Lopes R. D. Vitamin B12 deficiency and its impact on healthcare: a population-level analysis and call for action. Front. Nutr. 2026;12:1701661. doi:10.3389/fnut.2025.1701661

26. Surendran S., Adaikalakoteswari A., Saravanan P., Shatwaan I. A., Lovegrove J. A., Vimaleswaran K. S. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. Genes Nutr. 2018;13:2. doi:10.1186/s12263-018-0591-9.

27. Allin K. H., Friedrich N., Pietzner M., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Niels-Grarup-Aff1» Grarup N., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Betina_H_-Thuesen-Aff3» Thuesen B. H., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Allan-Linneberg-Aff3-Aff4» Linneberg A., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Charlotta-Pisinger-Aff3» Pisinger Ch., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Torben-Hansen-Aff1-Aff5» Hansen T., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Oluf-Pedersen-Aff1-Aff6» Pedersen O., HYPERLINK «https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0215-x» \l «auth-Camilla_H_-Sandholt-Aff1» Sandholtet C. H. Genetic determinants of serum vitamin B12 and their relation to body mass index.

Eur. J. Epidemiol. 2017;32(2):125-134. doi:10.1007/s10654-016-0215-x

28. Azzini E., Raguzzini A. Polito A. A Brief Review on Vitamin B12 Deficiency Looking at Some Case Study Reports in Adults. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(18):9694. doi:10.3390/ijms22189694.

29. Stabler S. P., Allen R. H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr. 2004;24:299-326. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440.

30. Refsum H., Yajnik C. S., Gadkari M., Schneede J., Vollset S. E., Orning L., Guttormsen A. B., Joglekar A., Sayyad M. G., Ulvik A., Ueland P. M. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. Am. J. Clin. Nutr. 2001;74(2):233-41. doi:10.1093/ajcn/74.2.233.

31. Dror D. K., Allen L. H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr. Rev. 2008;66(5):250-255. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x.

32. Green R., Miller J. W. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. Clin. Chem. Lab. Med. 2005;43(10):1048-1051. doi:10.1515/CCLM.2005.183.

33. Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. World J. Gastroenterol. 2009;15(41):5121-8. doi:10.3748/wjg.15.5121.

34. Rustgi S. D., Bijlani P., Shah S. C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. Ther. Adv. Gastroenterol. 2021;14:17562848211038771. doi:10.1177/17562848211038771.

35. Langan R. C., Goodbred A. J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. Am. Fam. Physician. 2017;96(6):384-389.

36. de Jager J., Kooy A., Lehert P., Wulffele M. G., van der Kolk J., Bets D., Verburg J., Donker A. J., Stehouwer C. D. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial. BMJ. 2010;340:2181. doi:10.1136/bmj.c2181.

37. Valuck R. J., Ruscin J. M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J. Clin. Epidemiol. 2004;57(4):422-8. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.08.015.

38. Wolffenbuttel B. H. R., McCaddon A., Ahmadi K. R., Green R. A Brief Overview of the Diagnosis and Treatment of Cobalamin (B12) Deficiency. Food Nutr. Bull. 2024;45(1_suppl):S40-S49. doi:10.1177/03795721241229500.

39. Velkova A., Diaz J. E. L., Pangilinan F., Molloy A. M., Mills J. L., Shane B., Sanchez E., Cunningham C., McNulty H., Cropp C. D., Bailey-Wilson J. E., Wilson A. F., Brody L. C. The FUT2 secretor variant p.Trp154Ter influences serum vitamin B12 concentration via holo-haptocorrin, but not holo-transcobalamin, and is associated with haptocorrin glycosylation. Hum. Mol. Genet. 2017;26(24):4975-4988. doi:10.1093/hmg/ddx369.

40. Molloy A. M., Pangilinan F., Mills J. L., Shane B., O'Neill M. B., McGaughey D. M., Velkova A., Abaan H. O., Ueland P. M., McNulty H., Ward M., Strain J. J., Cunningham C., Casey M., Cropp C. D., Kim Y., Bailey-Wilson J. E., Wilson A. F., Brody L. C. A Common Polymorphism in HIBCH Influences Methylmalonic Acid Concentrations in Blood Independently of Cobalamin. Am. J. Hum. Genet. 2016;98(5):869-882. doi:10.1016/j.ajhg.2016.03.005.

41. Dudi P., Rani A., Goyal B., Kampani G., Rabari K., Kothari A., Saha S. Association of vitamin B12 transporter protein (transcobalamin II) genetic polymorphisms with risk of stroke: An observational pilot study in north Indian population, Meta Gene.2020;25:100747. doi:10.1016/j.mgene.2020.100747.

42. Giammarco S., Chiusolo P., Maggi R., Rossi M., Minnella G., Metafuni E., D'Alo F., Sica S. MTHFR polymorphisms and vitamin B12 deficiency: correlation between mthfr polymorphisms and clinical and laboratory findings. Ann. Hematol. 2024;103(10):3973-3977. doi:10.1007/s00277-024-05937-z.

43. Matteini A. M., Walston J. D., Bandeen-Roche K., Arking D. E., Allen R. H., Fried L. P., Chakravarti A., Stabler S. P., Fallin M. D. Transcobalamin-II variants, decreased vitamin B12 availability and increased risk of frailty. J. Nutr. Health Aging. 2010;14(1):73-7. doi:10.1007/s12603-010-0013-1.

44. Kostick N., Chen E., Eckert T., Sirotkin I., Baldinger E., Frontera A. Clinical Presentation of Subacute Combined Degeneration in a Patient With Chronic B12 Deficiency. Fed Pract. 2022;39(3):142-146. doi:10.12788/fp.0228.

45. Pelling M. M., Kimura S. T., Han E. J., Shin Y. M. Severe Vitamin B12 Deficiency Presenting as Pancytopenia, Hemolytic Anemia, and Paresthesia: Could Your B12 Be Any Lower? Cureus. 2022;14(9):e29225. doi:10.7759/cureus.29225.

46. Eussen S. J., de Groot L. C., Joosten L. W., Bloo R. J., Clarke R., Ueland P. M., Schneede J., Blom H. J., Hoefnagels W. H., van Staveren W. A. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84(2):361-370. doi:10.1093/ajcn/84.1.361.

47. Tamura J., Kubota K., Murakami H., Sawamura M., Matsushima T., Tamura T., Saitoh T., Kurabayshi H., Naruse T. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. Clin. Exp. Immunol. 1999;116(1):28-32. doi:10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x.

48. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008;112(6):2214-2221. doi:10.1182/blood-2008-03-040253.

49. Hu Y., Yu M., Wang Y., Wu H., Yang X., Chen X., Wu J. Exploring the Association between Serum B Vitamins, Homocysteine and Mental Disorders: Insights from Mendelian Randomization. Nutrients. 2024;16(13):1986. doi:10.3390/nu16131986.

50. Umekar M., Premchandani T., Tatode A., Qutub M., Raut N., Taksande J., Hussain U. Md. Vitamin B12 deficiency and cognitive impairment: A comprehensive review of neurological impact. Brain Disorders. 2025;18:1-14. doi:10.1016/j.dscb.2025.100220.

УДК 611.3-004.922 DOI:10.5281/zenodo.23325876

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ОТ ТРАДИЦИОННОЙ АНАТОМИИ К 3D МОДЕЛИРОВАНИЮ

Николенко В. Н.[1,2], Жарикова Т. С.[1,2], Шепелев И. Ф.[1], Макаров И. В.[1], Преображенская У. С.[1], Дроздова М. В.[1], Орлюк М. А.[3], Баландин А. А.[4], Жариков Ю. О.[1], Крохмальная А. В.[1]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, ГСП-1, ул. Трубецкая, 8, стр.2, Москва, Россия

[2]МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, ГСП-1, Ленинские горы, 1, Москва, Россия

[3]Университет «Синергия», 129090, ул. Мещанская, д.9/14, стр. 1, Москва, Россия

[4]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, 614990, ул. Петропавловская,26, Пермь, Россия

Для корреспонденции: Юрий Олегович Жариков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: dr_zharikov@mail.ru

For correspondence: Yuri O. Zharikov, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Information about authors:

Nikolenko V. N., https://orcid.org/0000-0001-9532-9957.
Zharikova T. S., https://orcid.org/0000-0001-6842-1520
Shepelev I. F., https://orcid.org/0009-0007-7169-0837
Makarov I. V., https://orcid.org/0009-0005-1294-8880
Preobrazhenskaya U. S., https://orcid.org/0009-0008-4566-6312
Drozdova M. V., https://orcid.org/0009-0006-5936-3916
Orlyuk M. A., https://orcid.org/0009-0000-0176-4588
Balandin A. A., https://orcid.org/0000-0002-3152-8380
Zharikov Yu. O., https://orcid.org/0000-0001-9636-3807
Krohmalnaya A. V., https://orcid.org/0009-0004-4025-1418

РЕЗЮМЕ

В представленной статье демонстрируется эффективность современных методов 3D-моделирования для точного определения расположения внутренних органов относительно передней брюшной стенки. Традиционные анатомические схемы, основанные на усредненных данных, не учитывают индивидуальные особенности строения тела. Это часто приводит к ошибкам в диагностике и планировании операций. Использование трехмерных моделей позволяет увидеть реальные форму и положение органов пищеварения у конкретного пациента. Такой подход помогает точнее находить проекции органов на поверхности тела. В результате врачи могут улучшить диагностические алгоритмы и снизить риски осложнений во время и после операции. Поиск современной литературы проведен путем систематического анализа публикаций в глобальных и национальных репозиториях, таких как: PubMed и PubMed Central (PMC), ASP Journals, ResearchGate, eLibrary.ru и CyberLeninka. Поисковый алгоритм включал сочетание запросов по данной тематике. Полученные результаты доказывают, что цифровые технологии визуализации необходимо внедрять в повседневную клиническую практику. Это станет основой для персонализированного лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения.

Ключевые слова: органы пищеварительной системы, проекция органов, передняя брюшная стенка, 3D-моделирование, визуализация.

PROSPECTS FOR USING MODERN TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED VISUALIZATION OF DIGESTIVE SYSTEM ORGANS: FROM TRADITIONAL ANATOMY TO 3D MODELING

Nikolenko V. N.[1,2], Zharikova T. S.[1,2], Shepelev I. F.[1], Makarov I. V.[1], Preobrazhenskaya U. S.[1], Drozdova M. V.[1], Orlyuk M. A.[3], Balandin A. A.[4], Zharikov Yu. O.[1], Krohmalnaya A.V.[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
[2]M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[3]Synergy University, Moscow, Russia
[4]Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

This article demonstrates the effectiveness of modern 3D modeling methods for accurately determining the position of internal organs relative to the anterior abdominal wall. Traditional anatomical diagrams based on average data do not take into account individual body structure characteristics. This often leads to errors in diagnosis and surgical planning. Using 3D models allows one to visualize the actual shape and position of the digestive organs in a specific patient. This approach helps to more accurately locate organ projections on the body surface. As a result, physicians can improve diagnostic algorithms and reduce the risk of complications during and after surgery. A search of the current literature was conducted through a systematic analysis of publications in global and national repositories, such as PubMed and PubMed Central (PMC), ASP Journals, ResearchGate, eLibrary.ru, and CyberLeninka. The search algorithm included a combination of queries on this topic. The obtained results demonstrate the need for digital visualization technologies to be implemented in routine clinical practice. This will form the basis for personalized treatment of patients with gastrointestinal diseases.

Key words: digestive system organs, organ projection, anterior abdominal wall, 3D modeling, visualization.

Анатомия пищеварительного тракта человека обладает высокой степенью структурной организации, при этом демонстрируя выраженную индивидуальную изменчивость. Вариативная анатомия отражает сложную историю эволюции человека и адаптацию к различным условиям окружающей среды, приводя к разнообразию анатомических структур, которые могут быть как нейтральными, так и оказывать влияние на функциональность организма [1]. Эти вариации в сочетании с недавними технологическими достижениями в методах визуализации улучшили понимание анатомии и физиологии пищеварительного тракта [2]. Современные технологии визуализации и моделирования теперь позволяют получить точное представление о трехмерных взаимоотношениях внутренних органов, улучшая как образовательные подходы, так и клинические практики.

Целями исследования являлись установление зависимости между вариантной анатомией и функцией пищеварительной системы, а также оценка роли новых технологий визуализации, которые позволили кардинально усовершенствовать подходы к преподаванию, изучению и клиническому использованию данных об анатомии пищеварительного тракта.

Методология исследования заключалась в том, что для достижения поставленных целей был проведен поиск и отбор источников современной научной литературы путем систематического анализа профильных публикаций в глобальных и национальных репозиториях и базах данных. Библиографический поиск охватывал базы данных – PubMed и PubMed Central (PMC), специализированные ресурсы (ASP Journals), а также профессиональные сети (ResearchGate), материалы библиотек eLibrary.ru и CyberLeninka. Поисковый алгоритм включал сочетание запросов по тематике 3D-моделирования, визуализации и анатомической проекции органов пищеварительного тракта на переднюю брюшную стенку.

Передняя брюшная стенка представляет собой многослойную структуру, которая не только обеспечивает защиту внутренних органов, но и отвечает за стабилизацию положения туловища и его биомеханическую активность. Анатомические границы данной зоны четко обозначены: вверху область ограничена мечевидным отростком и краями реберных дуг, латерально – линиями, проходящими по задним подмышечным линиям, а каудально – подвздошными гребнями, паховыми связками и лобковым симфизом [3]. Определение проекционных зон внутренних органов на поверхность тела человека имеет критическое значение в клинике, т.к. это повышает диагностическую ценность осмотра, позволяет точно локализовать патологические процессы и рационально планировать инструментальные исследования.

В топографической анатомии выделяют следующие ориентиры: линия Генке проходит горизонтально на уровне передних концов девятых ребер; линия Спигеля (Spigelian line) имеет вертикальное направление от грудины до паховой связки и соответствует зоне перехода мышечной части поперечной мышцы живота в апоневроз; линия Дугласа проводится горизонтально на пять сантиметров ниже пупка; передняя почечная точка определяется в углу между наружным краем прямой мышцы живота и реберной дугой; точка Кера находится в месте пересечения латерального края правой прямой мышцы живота с десятым ребром; точка Дежардена располагается на три сантиметра выше и правее пупка по биссектрисе угла между срединной линией и горизонталью через пупок; точка Мак-Бурнея между средней и наружной третью правой остисто-пупочной линии; точка Ланца определяется на границе правой наружной и средней третей линии, соединяющей верхние передние ости подвздошных костей; точка Ларрея находится слева у основания мечевидного отростка в углу между грудиной и реберной дугой; точка Марфана проецируется строго по передней срединной линии под мече-

видным отростком; точка Мейо-Робсона располагается на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок с серединой левой реберной дуги [4].

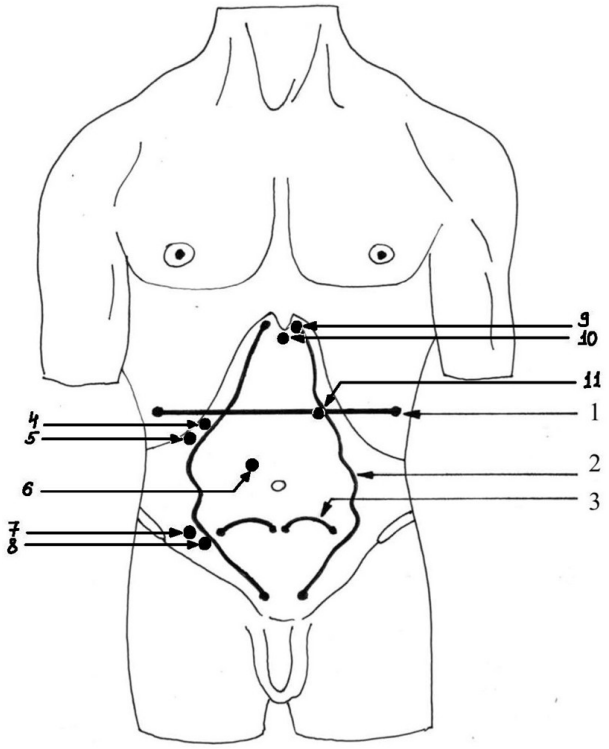


Рис. 1. Схема локализации точек проекции внутренних органов: 1– линия Генке, 2 – линия Спигеля (Spigelian line), 3-линия Дугласа, 4 – передняя почечная точка, 5 – точка Кера, 6 – точка Дежардена, 7 – точка Мак-Бурнея, 8 – точка Ланца, 9 – точка Ларрея, 10 – точка Марфана, 11 – точка Мейо-Робсона [4].
Fig. 1. Localization scheme of landmark points: 1 – Henke line, 2 – Spigelian line, 3 – Douglas line, 4 – anterior renal point, 5 – Kerr point, 6 – Desjardins point, 7 – McBurney point, 8 – Lanz point, 9 – Larrey point, 10 – Marfan point, 11 – Mayo-Robson point [4].

Проекция желудка определяется в пределах левой подреберной зоны и эпигастральной области, при этом большая часть органа смещена влево от срединной саггитальной плоскости тела, а меньшая располагается правее. В отношении скелетотопии кардиальный отдел проецируется на уровне хряща седьмого левого ребра, отступая от двадцати пяти до тридцати миллиметров латеральнее края грудины. Дно желудка достигает нижнего края пятого ребра, ориентируясь по левой среднеключичной линии. Пилорическая часть локализуется на уровне хрящей восьмого ребра справа, отступая на 1,5-2,5 сантиметров от срединной линии, и по вертикали соответствует середине отрезка между яремной вырезкой грудины и верхней границей лобкового симфиза [5].

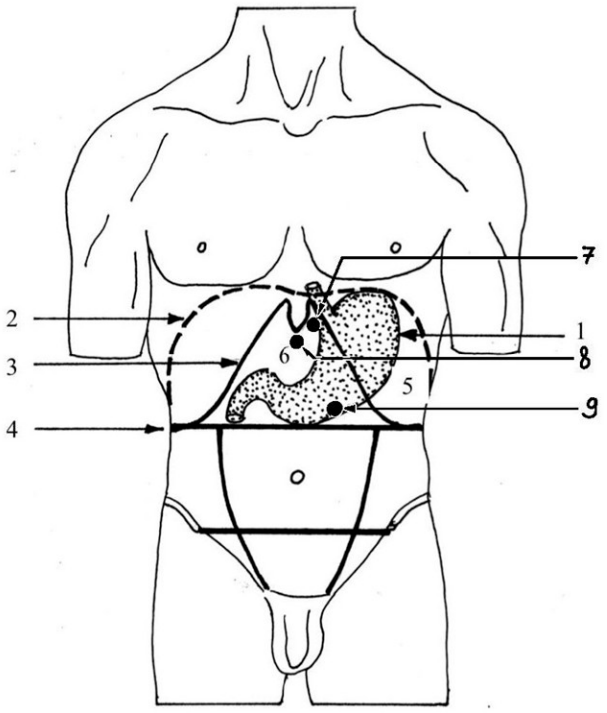


Рис. 2. Проекция желудка на переднюю стенку брюшной полости: 1 – желудок, 2 – контуры диафрагмы, 3 – контуры реберной дуги, 4 – подреберная линия, 5 – левая подреберная область, 6 – собственно эпигастральная область, 7 – точка Ларрея, 8 – точка Марфана, 9 – точка Мейо-Робсона [4; 5].
Fig. 2. Projection of the stomach on the anterior wall of the abdominal cavity: 1 – stomach, 2 – contours of the diaphragm, 3 – contours of the costal arch, 4 – subcostal line, 5 – left subcostal region, 6 – proper epigastric region, 7 –- Larrey point, 8 – Marfan point, 9 – Mayo-Robson point [4; 5].

Тонкая кишка локализуется в центральных отделах брюшной полости, преимущественно занимая околопупочную зону, а также проецируясь на мезогастрий и гипогастрий. При этом тощая кишка располагается слева от срединной плоскости тела, тогда как подвздошная – справа [6]. Двенадцатиперстная кишка находится в верхнем этаже брюшной полости, частично имея забрюшинное положение, и проецируется в эпигастральной и пупочной областях. Морфологически орган можно описать состоящим из четырех частей и имеющим три изгиба. Его топографические границы определяются пересечением двух горизонтальных и двух вертикальных линий: верхняя горизонталь проходит через концы восьмых ребер, нижняя – на уровне пупка; правая вертикальная линия отступает от срединной оси на 3-4 поперечника пальца, а левая – на 1-2 поперечника [7].

Толстая кишка занимает периферическое положение в брюшной полости, располагаясь преимущественно в её нижнем отделе. Слепая кишка

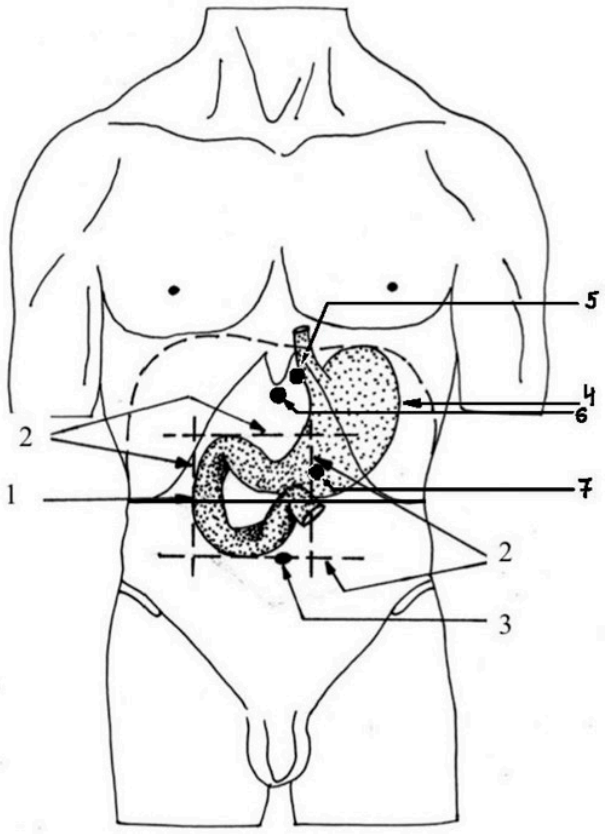


Рис. 3. Проекция двенадцатиперстной кишки на переднюю стенку брюшной полости: 1 – двенадцатиперстная кишка, 2 – контуры проекционной зоны двенадцатиперстной кишки, 3 – пупок; 4 – желудок, 5 – точка Ларрея, 6 – точка Марфана, 7 – точка Мейо-Робсона [4; 5].

Fig. 3. Projection of the duodenum on the anterior wall of the abdominal cavity: 1 – duodenum, 2 – contours of the projection zone of the duodenum, 3 – navel, 4 – stomach, 5 - Larrey's point, 6 – Marfan's point, 7 – Mayo-Robson point [4; 5].

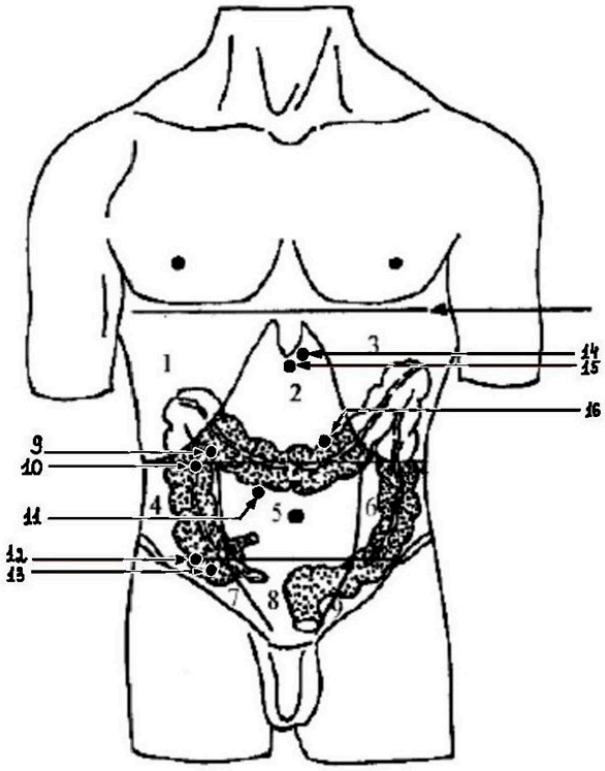


Рис. 4. Проекция толстой кишки на переднюю стенку брюшной полости: 1, 3 – правая и левая подреберные области, 2 – собственно надчревная область, 4, 6 – правая и левая боковые области живота, 5 – пупочная область, 7 – правая паховая область, 8 – лобковая область, 9 - передняя почечная точка, 10 – точка Кера, 11 - точка Дежардена, 12 - точка Мак-Бурнея, 13 – точка Ланца, 14 – точка Ларрея, 15 – точка Марфана, 16 – точка Мейо-Робсона [4; 5].

Fig. 4. Projection of the large intestine on the anterior wall of the abdominal cavity: 1, 3 – right and left hypochondrium regions, 2 – epigastric region, 4, 6 – right and left lateral regions of the abdomen, 5 – umbilical region, 7 – right inguinal region, 8 – pubic region, 9 - anterior renal point, 10 – Kerr point, 11 – Desjardins point, 12 – McBurney point, 13 – Lanz point, 14 – Larrey point, 15 – Marfan point, 16 – Mayo-Robson point. [4;5].

проецируется в правую подвздошную область, где основание червеобразного отростка соответствует топографическим ориентирам - точкам Мак-Бурнея или Ланца. Дальнейший ход кишечника определяется следующим образом: восходящая ободочная кишка находится в правой боковой области, поперечная ободочная кишка проходит через верхний этаж брюшной полости, нисходящая ободочная кишка следует вдоль левой боковой области, а сигмовидная и прямая кишки локализуются в левой нижней части брюшной полости и в пределах малого таза [8].

Формирование органов желудочно-кишечного тракта в норме и при нарушениях эмбрионального развития

Формирование пищеварительной системы начинается на третьей неделе эмбрионального развития во время гаструляции, когда эндодерма начинает образовывать примитивную кишечную трубку. К четвертой неделе развития в сагиттальной плоскости формируются три отдела: передняя кишка, средняя кишка и задняя кишка [9]. Эти отделы впоследствии дифференцируются в различные части желудочно-кишечного тракта.

Формирование первичной кишечной трубки завершается к концу 3-4-й недели эмбриогенеза, в ходе которого она дифференцируется на три обособленных сегмента. Из производных передней кишки формируются пищевод, желудок, гепатобилиарная система (печень, желчный пузырь и протоки), поджелудочная железа, а также начальный отдел двенадцатиперстной кишки [10]. Средняя кишка служит источником развития для

дистального отдела двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника (тощей и подвздошной кишок), а также толстого кишечника вплоть до проксимальных двух третей поперечной ободочной кишки, включая слепую кишку и аппендикс. Задняя кишка дает начало оставшейся части поперечной ободочной кишки (дистальная треть), нисходящей и сигмовидной кишкам, а также верхнему сегменту анального канала [11].

К шестой неделе развития происходит пролиферация эпителиальной выстилки кишечной трубки, что приводит к временной облитерации просвета. Затем центральные клетки дегенерируют, и к восьмой неделе просвет кишечника восстанавливается. Нарушения в этом процессе могут привести к таким аномалиям, как стеноз, атрезия и дупликации различных отделов кишечника [12].

Желудок развивается из веретенообразного расширения передней кишки на четвертой неделе эмбрионального развития. В процессе формирования желудок претерпевает 90-градусный поворот по часовой стрелке, что приводит к созданию малой сальниковой сумки. Этот поворот имеет решающее значение для правильного расположения желудка и прилегающих органов [13]. Но нарушения в процессе ротации желудка могут привести к различным анатомическим вариациям. Обратное расположение желудка (situs inversus): возникает, когда желудок поворачивается против часовой стрелки, а не по часовой, что приводит к зеркальному расположению органа. Нарушения формы желудка, варианты формы желудка (в виде рога, каскадный желудок, песочные часы) могут возникать из-за неравномерного роста различных отделов во время эмбрионального развития. Аномалии положения: различные варианты высокого или низкого расположения желудка могут быть результатом нарушений в процессе формирования диафрагмы и брюшной полости [14].

Слепая кишка и аппендикс развиваются из «почки слепой кишки», которая формируется в средней кишке рядом с верхушкой пупочной грыжи на 6-й неделе эмбрионального развития. Эта почка служит маркером перехода подвздошной кишки в ободочную [15]. Слепая кишка меняет положение в соответствии с ротацией средней кишки и удлинением восходящей ободочной кишки [16]. Аппендикс становится различимым на 8-й неделе гестации. Лимфатические клетки начинают заселять эпителий аппендикса в течение 14-15 недель. После рождения, когда слепая кишка смещается латерально, аппендикс остается в более медиальном положении [17]. Частыми эмбриологическими мальформациями аппендикса являются агенезия и дупликация, хотя они относительно редки [18].

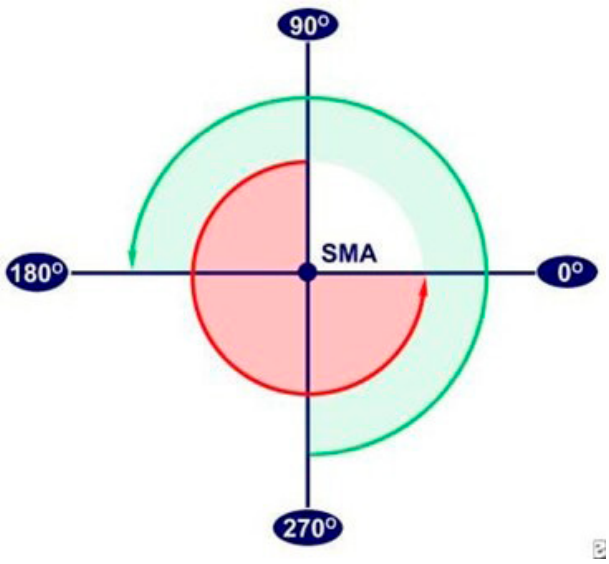


Рис. 5. Нормальное вращение кишечника во время развития. Верхняя брыжеечная артерия (ВБА) является осью. Дуоденоеюнальная петля (красная стрелка) начинается выше ВБА, а слепо-ободочная петля (зеленая стрелка) начинается ниже ВБА. Источник [21].

Fig. 5. Normal rotation of the intestine during development. The superior mesenteric artery (SMA) is the axis. The duodenojejunal loop (red arrow) begins above the SMA, and the cecocolic loop (green arrow) begins below the SMA [21].

Развитие толстой кишки тесно связано с процессом ротации средней кишки, который происходит в несколько этапов. На шестой неделе развития петля средней кишки выпячивается через примитивное пупочное кольцо в физиологическую пупочную грыжу. К десятой неделе развития, после роста брюшной полости, средняя кишка возвращается в абдоминальную полость, совершая 270-градусный поворот против часовой стрелки вокруг верхней брыжеечной артерии [19]. Нарушения этого сложного процесса ротации приводят к различным анатомическим вариациям толстой кишки: неротация - это отсутствия последних 180° ротации средней кишки, что приводит к левостороннему расположению всей толстой кишки, включая слепую кишку. Мальротация происходит, когда не удаются последние 90° ротации средней кишки, располагая илеоцекальную петлю под привратником. В результате слепая кишка может прикрепиться к задней стенке тела желудка связками, которые могут сдавливать илеоцекальное отверстие в направлении двенадцатиперстной кишки [20]. Это, в свою очередь, может привести к кишечной непроходимости. При гиперротации слепая кишка располагается у селезеночного изгиба ободочной кишки либо непосредственно, либо косвенно, из-за чрезмер-

ного опускания и прохождения через таз и вверх до левого изгиба ободочной кишки [22]. Подпеченочное положение слепой кишки возникает, когда удлинение восходящей ободочной кишки не происходит или недостаточно, что препятствует нормальному опусканию слепой кишки. В результате комплекс слепая кишка-аппендикс может находиться в зоне от подпеченочной области до правой подвздошной ямки. Мобильная слепая кишка является результатом нарушения фиксации брыжейки восходящей ободочной кишки к задней париетальной брюшине [19]. Это состояние предрасполагает к заворотам слепой кишки или неправильному положению слепой кишки.

Прямая кишка и анальный канал (проксимальнее зубчатой линии) происходят из задней кишки и, следовательно, кровоснабжаются от нижних брыжеечных сосудов [23]. Зубчатая линия представляет собой плоскость слияния эндодермальной и эктодермальной трубок. До пятой недели развития кишечный и мочеполовой тракты соединены на уровне клоаки. К восьмой неделе уроректальная перегородка мигрирует каудально, чтобы разделить клоакальную пластинку на переднюю мочеполовую пластинку и заднюю анальную пластинку. Аноректальные кольца формируются в результате заднего смещения перегородки и последующего меньшего анального отверстия. К десятой неделе анальные бугорки сливаются в подковообразную структуру дорсально и в промежностное тело спереди [24].

Наружный сфинктер заднего прохода формируется из задних частей клоакального сфинктера раньше развития внутреннего сфинктера. Внутренний сфинктер развивается из увеличивающихся волокон циркулярного мышечного слоя прямой кишки [25]. Нарушения в нормальном развитии прямой кишки и анального канала могут привести к различным аномалиям: персистирующая клоака – результат отсутствия разделения прямой кишки, влагалища и мочевыводящих путей. Атрезия и стеноз возникают из-за нарушений процесса реканализации кишечной трубки в период 6-8 недель развития. Вариации высоты расположения зубчатой линии влияют на иннервацию и функцию анального канала. Анальные мальформации включают различные типы анальных атрезий и стенозов, которые могут быть связаны с неправильной миграцией уроректальной перегородки. Вариации переходной зоны: она имеет как эндодермальные, так и эктодермальные компоненты, и вариации в этой зоне могут влиять на функциональные результаты [26].

Таблица. Частота появления вышеперечисленных заболеваний.
Table. Frequency of occurrence of the above diseases.

Аномалия	Частота (в%)
Атрезия и стеноз кишечника	Дуоденальная атрезия 0,009% [27-30]
	Еюноилеальная атрезия 0,007-0,033 % [27-30]
	Колонная атрезия 0,0025% [27-30]
Варианты формы и положения желудка, пилоростеноз	Пилоростеноз: 0,16–0,4% (2–4 на 1000 новорождённых) [31-34]
Агенезия и дупликация аппендикса	Агенезия: 0,001% среди лапаротомий по поводу аппендицита [35-37].
Мальротация кишечника	0,2–0,5% (1 на 500–1 на 200 новорождённых) [21; 38-40].
Персистирующая клоака	0,002–0,005% (1 на 20 000–1 на 50 000 девочек) [41-44].
Атрезия и стеноз ануса и прямой кишки	0,02–0,07% (1 на 1500–1 на 5000 новорождённых) [27-29].

Клиническое значение анатомических вариаций

Многие анатомические вариации строения внутренних органов часто не оказывают значительного влияния на состояние пациента и клиническую тактику его обследования, однако в определенных случаях они могут способствовать развитию патологий пищеварительной системы или представлять трудности при проведении медицинских вмешательств [45; 46]. Своевременное выявление и учет подобных анатомических вариаций в ходе хирургического вмешательства имеет критическое значение для предупреждения ятрогенных осложнений и достижения благоприятного клинического исхода.

Эволюция методов визуализации в анатомии пищеварительной системы.

Исторически сложилось так, что изучение анатомии пищеварительной системы основывалось в первую очередь на вскрытии трупов, которое давало студентам возможность приобретения практических навыков. Работа с када-

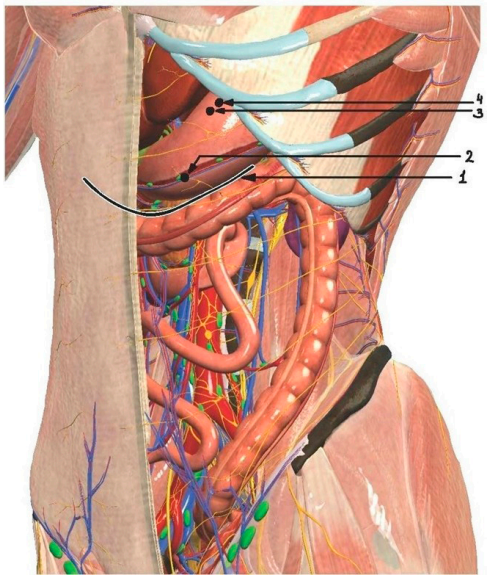


Рис. 6. 3D визуализация органов брюшной полости: 1 – линия Генке, 2 – точка Мейо-Робсона, 3 – точка Марфана, 4 – точка Ларрея [4; 5].
Fig. 6. 3D visualization of abdominal organs: 1 – Henke line, 2 – Mayo-Robson point, 3 – Marfan point, 4 – Larrey point [4; 5].
***Изображение создано при помощи 3D программы AnatomyLearning: HYPERLINK «https://play.google.com/store/apps/details?id=com.AnatomyLearning.Anatomy3DViewer3» https://play.google.com/store/apps/details?id=com.AnatomyLearning.Anatomy3DViewer3**

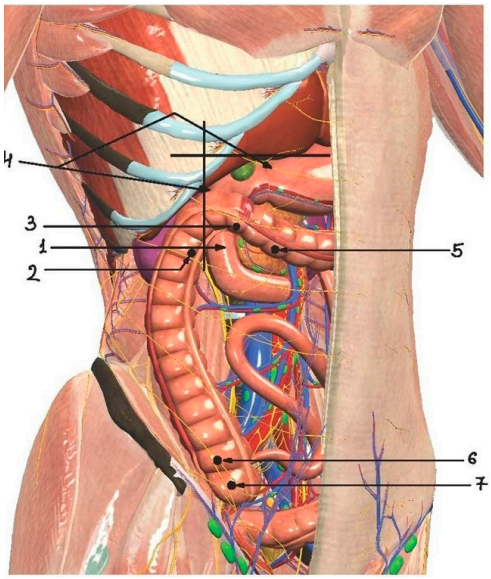


Рис. 7. 3D визуализация органов брюшной полости: 1 – двенадцатиперстная кишка, 2 – передняя почечная точка, 3 – точка Кера, 4 – контуры проекционной зоны двенадцатиперстной кишки, 5 – точка Дежардена, 6 – точка Мак-Бурнея, 7 – точка Ланца [4; 5].
Fig. 7. 3D visualization of abdominal organs: 1 – duodenum, 2 – anterior renal point, 3 – Kerr's point, 4 – contours of the projection zone of the duodenum, 5 – Desjardins' point, 6 – McBurney's point, 7 – Lanz's point [4; 5].
***Изображение создано при помощи 3D программы AnatomyLearning: HYPERLINK «https://play.google.com/store/apps/details?id=com.AnatomyLearning.Anatomy3DViewer3» https://play.google.com/store/apps/details?id=com.AnatomyLearning.Anatomy3DViewer3**

верным материалом остается ценной методикой в получении анатомических знаний, у нее есть ограничения, которые включают в себя статичность препаратов, потенциальное повреждение или искажение тканей и лимитированную доступность [47].

Традиционные учебники и двухмерные иллюстрации дополняли работу с трупным материалом, но часто не могли передать сложные пространственные отношения между органами. Физические модели предлагали некоторое улучшение пространственного понимания, но, как правило, не имели деталей, необходимых для представления анатомических вариантов или динамических физиологических процессов [48].

Одним из наиболее значительных достижений стала интеграция платформ виртуального вскрытия, которые используют технологии трехмерной визуализации и моделирования. Эти платформы создают реалистичные анатомические модели в виртуальном пространстве, позволяя студентам исследовать и взаимодействовать с анатомическими структурами без ограничений [49].

Разработка анатомических приложений и интерактивного программного обеспечения еще больше преобразила преподавание анатомии, предлагая наглядный материал в динамике. Посредством данных технологий достигается высокая степень детализации при трехмерном моделировании органов, что позволяет пользователю осуществлять интерактивную навигацию. Подобный формат работы упрощает понимание сложных структур, обеспечивая качественную визуализацию и развитие пространственного мышления [50].

Методы 3D-моделирования и реконструкции

Фундаментом для построения достоверных трехмерных моделей служит получение диагностических данных высокого разрешения. Современные технологии лучевой визуализации, в частности КТ и МРТ, формируют детальные послойные срезы, выступающие основным материалом для последующей объемной реконструкции [51]. На препроцессорном этапе данные массивы проходят строгую подготовку, включающую унификацию форматов и нормализацию разрешения. Алгоритм дальнейшего моделирования традиционно является многоступенчатым и включает

регистрацию (пространственное выравнивание серий изображений), сегментацию для выделения целевых анатомических объектов, а также финальный этап объемного или поверхностного рендеринга [52]. Хотя существуют автоматизированные методы сегментации, ручная обработка часто необходима для визуализации пищеварительной системы из-за нечетких границ органов и возможных спаек, которые усложняют автоматические подходы [53].

Применение передовых методов в морфологических исследованиях

Современные инструменты визуализации, такие как Цифровая образовательная платформа Кафедры анатомии и гистологии человека Сеченовского Университета, являются ключевым способом для предоставления исследователям и клиницистам возможность всестороннего изучения морфологии органов (например, желудка, тонкой и толстой кишки) за счет интерактивного масштабирования, панорамирования и вращения созданных трехмерных моделей [54].

Такая модульная архитектура обеспечивает высокую гибкость в разработке специализированных интерактивных приложений для визуализации, легко адаптируемых к специфическим исследовательским, образовательным и клиническим задачам в области морфологии.

Применение 3D-визуализации в медицинском образовании и клинической практике

Трехмерные модели пищеварительной системы обеспечивают более эффективное понимание функциональной анатомии и топографии органов по сравнению с традиционными методами [55]. Ключевое преимущество технологии - возможность интерактивного манипулирования моделями для получения практического опыта, недоступного при работе с учебниками [56].

Внедрение VR-приложений способствует более глубокому усвоению материала за счет погружения обучающегося в интерактивное анатомическое пространство. Подобный подход незаменим для освоения пространственной организации и взаимного расположения органов, что сложно реализовать при использовании традиционных плоскостных изображений и нативного материала [57]. Использование индивидуальных трехмерных моделей в клинике оптимизирует планирование хирургических вмешательств, способствуя прогнозированию интраоперационных осложнений и реализации принципов персонализированной медицины [58]. Интерактивная визуализация служит эффективным инструментом коммуникации, улучшая понимание пациента о характере его заболевания и целей операции [59].

Будущее визуализации пищеварительной системы, вероятно, предполагает дальнейшую интеграцию искусственного интеллекта для автоматической сегментации и персонализированной генерации моделей. Достижения в области технологии дополненной реальности позволят создать еще более полезные интерактивные образовательные методики, а также моделировать физиологические процессы.

Заключение

Интеграция современных технологий в анатомическое образование преобразила традиционные методы обучения, предлагая разнообразные и интерактивные возможности для понимания анатомии пищеварительной системы. Все эти технологии (от виртуальных платформ для препарирования до интерактивных программных приложений) обеспечивают комплексные и динамические подходы к визуализации и изучению сложных структур желудочно-кишечного тракта. Анатомические варианты, которые возникают вследствие нарушений развития в эмбриональном периоде, существенно влияют на физиологические процессы в пищеварительной системе и клинические проявления различных заболеваний. Эволюция от традиционных подходов, основанных на препарировании, к сложному 3D-моделированию способствует разработке персонализированных подходов к лечению, основанных на точной реконструкции анатомии каждого пациента, что позволяет учитывать индивидуальные вариации и повышать эффективность медицинских вмешательств.

Будущие направления включают в себя внедрение функциональных данных в анатомические модели и формирование наиболее полного представления об индивидуальных вариантах анатомии внутренних органов. Эти разработки позволят улучшить образовательные результаты, так и клинические применения, в конечном итоге улучшая управление здоровьем в аспекте пищеварительной системы, за счет более точной и ранней диагностики заболеваний, разработки новых терапевтических стратегий, направленных на восстановление функций органов, и совершенствования профилактических мер, основанных на индивидуальных особенностях организма, что будет способствовать оказанию помощи различным категориям пациентов (в том числе новорожденным, беременным, пожилым) с использованием персонифицированных методик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Molnar J. L., Diogo R. Evolution, Homology, and Development of Tetrapod Limb Muscles. Diversity. 2021;13(8):393. doi:10.3390/d13080393.

2. Steele S. R., Johnson E. K., Champagne B., Davis B., Lee S., Rivadeneira D., Ross H., Hayden D. A., Maykel J. A. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. World J Gastroenterol. 2013 Jul 21;19(27):4277-88. doi:10.3748/wjg.v19.i27.4277.

3. Parker S. G., Halligan S. , Liang M., Muysoms F. E., Adrales G. L., Boutall, A, et al. International Classification of Abdominal Wall Planes (ICAP) to Describe Mesh Insertion for Ventral Hernia Repair. Br J Surg (2020) 107(3):209-17. doi:10.1002/bjs.11400.

4. Лабзин В. И., Родионов А. А. Проекционные линии, области и точки на теле человека. Учебное пособие. Благовещенск; 2005.

5. Анатомия человека. В двух томах. Под ред. М. Р. Сапина. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2021.

6. Hansen J. T., Netter F. H., Machado, C. A. G. Netter's clinical anatomy. 4th edition. Elsevier; 2019.

7. Атлас анатомии человека: в четырех томах. Под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора А. Г. Цыбулькина. М.: Новая волна, Издатель Умеренков; 2018.

8. Richard L. Drake Gray's Anatomy for Students. 5th Edition; 2020.

9. McKenney E. A., Hale A. R., Anderson J., Larsen R., Grant C., Dunn RR. Hidden diversity: comparative functional morphology of humans and other species. PeerJ. 2023 Apr 24;11:e15148. doi:10.7717/peerj.15148.

10. Rubarth L. B., Van Woudenberg C. D. Development of the Gastrointestinal System: An Embryonic and Fetal Review. Neonatal Netw. 2016;35(3):156-8. doi:10.1891/0730-0832.35.3.156.

11. Chin A. M., Hill D. R. , Aurora M., Spence J. R. Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine. Semin Cell Dev Biol. 2017 Jun;66:81-93. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.01.011.

12. Jia Y., Zou X., Yue W., Liu J., Yue M., Liu Y., Liu L., Huang P., Feng Y., Xia X. The distribution of hepatitis C viral genotypes shifted among chronic hepatitis C patients in Yunnan, China, between 2008-2018. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Jul 11;13:1092936. doi:10.3389/fcimb.2023.1092936.

13. McCracken K. W., Wells J. M. Mechanisms of embryonic stomach development. Semin Cell Dev Biol. 2017 Jun;66:36-42. doi:10.1016/j.semcdb.2017.02.004.

14. Willet S. G., Mills J. C. Stomach Organ and Cell Lineage Differentiation: from Embryogenesis to Adult Homeostasis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;2(5):546-559. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.05.006.

15. Malone J. C., Arbor T. C., Shah A. B. Embryology, Midgut. Treasure Island, Florida; 2023.

16. Ueda Y., Yamada S., Uwabe C., Kose K., Takakuwa T. Intestinal Rotation and Physiological Umbilical Herniation During the Embryonic Period. Anat Rec (Hoboken). 2016 Feb;299(2):197-206. doi:10.1002/ar.23296.

17. Girard-Madoux M. J. H., Gomez de Agüero M., Ganal-Vonarburg S. C., Mooser C., Belz G. T., Macpherson A. J., Vivier E. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? Semin Immunol. 2018 Apr;36:31-44. doi:10.1016/j.smim.2018.02.005.

18. Sakellariadis A., Sofou F., Chrysikos D., Sampsakos-Mariolis T., Schizas D., Troupis T., Filippou D. Anatomical Variations of the Vermiform Appendix. Acta Med Acad. 2024 Dec;53(3):335-342. doi:10.5644/ama2006-124.461.

19. Kostouros A., Koliarakis I., Natsis K., Spandidos D.A., Tsatsakis A., Tsiaoussis J. Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review). Int J Mol Med. 2020 Jul;46(1):27-57. doi:10.3892/ijmm.2020.4583.

20. Sokic-Milutinovic A. Appropriate management of attenuated familial adenomatous polyposis: Report of a case and review of the literature. Dig Dis. 2019;37:400-405. doi:10.1159/000497207.

21. Salehi Karlslätt K., Husberg B., Ullberg U., Nordenskjöld A., Wester T. Intestinal Malrotation in Children: Clinical Presentation and Outcomes. Eur J Pediatr Surg. 2024 Jun;34(3):228-235. doi:10.1055/s-0043-1764239.

22. Chevalier N. R., Gazguez E., Bidault L., Guilbert T., Vias C., Vian E., Watanabe Y., Muller L., Germain S., Bondurand N., et al. How tissue mechanical properties affect enteric neural crest cell migration. Sci Rep. 2016;6:20927. doi:10.1038/srep20927

23. Malakorn S., Wanitsuwan W., Chowchankit I., Kajohnwongsatit K., Rojanasakul A. Simplified anal sphincter anatomy. Int J Colorectal Dis. 2016 Aug;31(8):1567. doi:10.1007/s00384-016-2578-6.

24. Taithongchai A., van Gruting I. M. A, Volløyhaug I., Arendsen L. P., Sultan A. H., Thakar R. Comparing the diagnostic accuracy of 3 ultrasound modalities for diagnosing obstetric anal sphincter injuries. Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug;221(2):134.e1-134.e9. doi:10.1016/j.ajog.2019.04.009.

25. Watanabe J., Ota M., Suwa Y., Suzuki S., Suwa H., Momiyama M., Ishibe A., Watanabe K., Masui H., Nagahori K., Ichikawa Y., Endo I. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. Int J Color Dis. 2015;30(3):329–35. doi: 10.1007/s00384-015-2129-6.

26. Carmichael J. C., Steven Mills. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus.

ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, 4th ed., Springer Nature Switzerland AG; 2022.

27. Kudo H., Kazama T., Fukuzawa T., Ando R., Okubo R., Sakurai T., Hashimoto M., Endo Y., Nio M., Wada M. Utility of the web excision with pre-membranous incision for congenital intestinal atresia-type I and stenosis. BMC Pediatr. 2024 Jul 15;24(1):454. doi:10.1186/s12887-024-04925-6.

28. Saraç M., Tartar T., Bakal Ü., Aydın M., Akdeniz İ., Kazez A. Intestinal Atresia: Twenty Years of Experience at a Reference Hospital. Istanbul Med J. 2021 Feb;22(1):19-24. doi:10.4274/imj.galenos.2020.98957.

29. Macharia E., Simon N. Huddart. Neonatal abdominal conditions: a review of current practice and emerging trends. Paediatrics and Child Health. Volume 20, Issue 5, May 2010, Pages 207-214. doi:10.1016/j.paed.2009.12.004.

30. Koenig S. M., Russell R. T., Quevedo O. G., Chen M. K. Intestinal Atresias: A Ten-Year Evaluation of Outcomes. J Surg Res. 2024 Apr;296:130-134. doi:10.1016/j.jss.2023.12.015.

31. Chalya P. L., Manyama M., Kayange N. M., Mabula J. B., Massenga A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis at a tertiary care hospital in Tanzania: a surgical experience with 102 patients over a 5-year period. BMC Res Notes. 2015 Nov 18;8:690. doi:10.1186/s13104-015-1660-4.

32. Staerkle R. F., Lunger F., Fink L., Sasse T., Lacher M., von Elm E., Marwan A. I., Holland-Cunz S., Vuille-Dit-Bille R. N. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 9;3(3):CD012827. doi:10.1002/14651858.CD012827.pub2.

33. Donda K. Asare-Afriyie B., Ayensu M., Sharma M., Amponsah J. K., Bhatt P., Hesse M. A., Dapaah-Siakwan F. Pyloric Stenosis: National Trends in the Incidence Rate and Resource Use in the United States From 2012 to 2016. Hosp Pediatr. 2019 Dec;9(12):923-932. doi:10.1542/hpeds.2019-0112.

34. Garfield K., Sergent S. R. Pyloric stenosis. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

35. Rodríguez-García F. A, Guerrero-Ramos F. Appendicular agenesis. Rev Med MD. 2018;9.10(1):35-38.

36. Bell D. Agenesis of the appendix. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 08 Jul 2025). doi:10.53347/rID-66524.

37. Yohannes B., Abebe K. Appendiceal Agenesis: A Very Rare Intraoperative Diagnosis - A Case Report. Int Med Case Rep J. 2021 Apr 9;14:233-236. doi:10.2147/IMCRJ.S309192.

38. Zeng X., Lian N., Wang X., Du D. Abnormal anatomical landmarks: the guide points of laparoscopic Ladd's surgery for neonatal congenital intestinal malrotation. Surg Endosc. 2025 Jul;39(7):4386-4391. doi:10.1007/s00464-025-11764-8.

39. Ayane G. N., Kadimo K. Diagnosis and surgical management of congenital intestinal malrotation presenting with midgut volvulus in an adult: high index of suspicion (case report). Pan Afr Med J. 2018 Mar 15;29:154. doi:10.11604/pamj.2018.29.154.13910.

40. Ribeiro T., Greene B., Bennett S., Msallak H., Karanicolas P. Variations of intestinal malrotation in adults: A case report of midgut volvulus and literature review for the surgeon. Int J Surg Case Rep. 2022 Feb;91:106750. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106750.

41. Kubota M. The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the results of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature. Pediatr Surg Int. 2017 Apr;33(4):505-512. doi:10.1007/s00383-016-4053-4.

42. Kawamura T., Kamo A., Nishiguchi T. Diagnosis of Persistent Cloaca by Ultrasonography and MRI: A Case Report. Am J Case Rep. 2020 May 8;21:e921576. doi:10.12659/AJCR.921576.

43. Thomas D. F. M. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. Asian J Androl. 2020 Mar-Apr;22(2):124-128. doi:10.4103/aja.aja_72_19.

44. Chaux A. Persistent cloaca. PathologyOutlines.com website. URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladdercloacogenic.html. (Accessed 02.02, 2026).

45. Renault G. Variations in the Digestive Tract Anatomical Insights and Clinical Implications. Int J Anat Var. 2024;17(10):679-680. doi:10.37532/1308-4038.17(10).447.

46. Klein M., Varga I. Hirschsprung's Disease-Recent Understanding of Embryonic Aspects, Etiopathogenesis and Future Treatment Avenues. Medicina (Kaunas). 2020 Nov 13;56(11):611. doi:10.3390/medicina56110611.

47. McMenamin P. G., McLachlan J., Wilson A., McBride J. M., Pickering J., Evans D. J. R., Winkelmann A. Do we really need cadavers anymore to learn anatomy in undergraduate medicine? Med Teach. 2018 Oct;40(10):1020-1029. doi:10.1080/0142159X.2018.1485884.

48. Heather A., Chinnah T., Devaraj V. The Use of Virtual and Augmented Reality in Anatomy Teaching. MedEdPublish (2016). 2019 Apr 5;8:77. doi: 10.15694/mep.2019.000077.1.

49. Keenan I. D., Ben Awadh A. Integrating 3D Visualisation Technologies in Undergraduate Anatomy Education. Adv Exp Med Biol. 2019;1120:39-53. doi:10.1007/978-3-030-06070-1_4.

50. Shen Z., Yao Y., Xie Y., Guo C., Shang X., Dong X., Li Y., Pan Z., Chen S., Xiong G., Wang F. Y., Pan H. The process of 3D printed skull models for

anatomy education. Comput Assist Surg (Abingdon). 2019 Oct;24(sup1):121-130. doi:10.1080/24699322.2018.1560101.

51. Van Vlasselaer N., Van den Broeck J., Serrien B., Cattrysse E. Creating and hosting 3D photogrammetry models for anatomical education: An accessible and student-centered approach. Anat Sci Educ. 2025 Jul;18(7):657-669. doi:10.1002/ase.70052.

52. AbouHashem Y., Dayal M., Savanah S., Štrkalj G. The application of 3D printing in anatomy education. Med Educ Online. 2015 Oct 16;20:29847. doi:10.3402/meo.v20.29847.

53. Hahn M., Nord C., Eriksson M., Morini F., Alanentalo T., Korsgren O., Ahlgren U. 3D imaging of human organs with micrometer resolution - applied to the endocrine pancreas. Commun Biol. 2021 Sep 10;4(1):1063. doi:10.1038/s42003-021-02589-x.

54. Цифровая образовательная платформа Кафедры анатомии и гистологии человека Сеченовского университета: Москва. URL: https://morphology.sechenov.ru. (Дата обращения:10.07.2025)

55. Henssen D., Karstens J., De Jong G., Duits J. D., Boer L., Brink M., Maal T., Peters-Bax L. Implementing 3D printing and extended reality in anatomy education: Organization, evolution, and assessment of an innovative teaching program in an undergraduate medical school in the Netherlands. Ann Anat. 2025 Jan;257:152354. doi:10.1016/j.aanat.2024.152354.

56. Ye Z., Dun A., Jiang H., Nie C., Zhao S., Wang T., Zhai J. The role of 3D printed models in the teaching of human anatomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Educ. 2020 Sep 29;20(1):335. doi:10.1186/s12909-020-02242-x.

57. Murgitroyd E., Madurska M., Gonzalez J., Watson A. 3D digital anatomy modelling – Practical or pretty? Surgeon. 2015 Jun;13(3):177-80. doi:10.1016/j.surge.2014.10.007.

58. Chytas D., Noussios G., Salmas M., Demesticha T., Vasiliadis A. V., Troupis T. The effectiveness of three-dimensional printing in undergraduate and postgraduate anatomy education: A review of reviews. Morphologie. 2024 Jun;108(361):100759. doi:10.1016/j.morpho.2023.100759.

59. Pietrabissa A., Marconi S., Negrello E., Mauri V., Peri A., Pugliese L., Marone E. M., Auricchio F. An overview on 3D printing for abdominal surgery. Surg Endosc. 2020 Jan;34(1):1-13. doi:10.1007/s00464-019-07155-5.

REFERENCES

1. Molnar J. L., Diogo R. Evolution, Homology, and Development of Tetrapod Limb Muscles. Diversity. 2021;13(8):393. doi:10.3390/d13080393.

2. Steele S. R., Johnson E. K., Champagne B., Davis B., Lee S., Rivadeneira D., Ross H., Hayden D. A., Maykel J. A. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. World J Gastroenterol. 2013 Jul 21;19(27):4277-88. doi:10.3748/wjg.v19.i27.4277.

3. Parker S. G., Halligan S., Liang M., Muysoms F. E., Adrales G. L., Boutall, A, et al. International Classification of Abdominal Wall Planes (ICAP) to Describe Mesh Insertion for Ventral Hernia Repair. Br J Surg (2020) 107(3):209-17. doi:10.1002/bjs.11400.

4. Labzin V. I., Rodionov A. A.. Proyektsionnyye linii, oblasti i tochki na tele cheloveka. Uchebnoye posobiye. Blagoveshchensk; 2005.

5. Human Anatomy. In two volumes. Edited by M. R. Sapin. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House; 2021.

6. Hansen J. T., Netter F. H., Machado, C. A. G. Netter's clinical anatomy. 4th edition. Elsevier; 2019.

7. Atlas of Human Anatomy: in four volumes. Edited by Doctor of Medical Sciences, Professor A. G. Tsybulkin. Moscow: Novaya Volna, Publisher Umerenkov, 2018.

8. Richard L. Drake Gray's Anatomy for Students. 5th Edition; 2020.

9. McKenney E. A. , Hale A. R., Anderson J., Larsen R. , Grant C., Dunn RR. Hidden diversity: comparative functional morphology of humans and other species. PeerJ. 2023 Apr 24;11:e15148. doi:10.7717/peerj.15148.

10. Rubarth L. B., Van Woudenberg C. D. Development of the Gastrointestinal System: An Embryonic and Fetal Review. Neonatal Netw. 2016;35(3):156-8. doi:10.1891/0730-0832.35.3.156.

11. Chin A. M., Hill D. R. , Aurora M., Spence J. R. Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine. Semin Cell Dev Biol. 2017 Jun;66:81-93. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.01.011.

12. Jia Y., Zou X., Yue W., Liu J., Yue M. , Liu Y., Liu L., Huang P., Feng Y., Xia X. The distribution of hepatitis C viral genotypes shifted among chronic hepatitis C patients in Yunnan, China, between 2008-2018. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Jul 11;13:1092936. doi:10.3389/fcimb.2023.1092936.

13. McCracken K. W., Wells J. M. Mechanisms of embryonic stomach development. Semin Cell Dev Biol. 2017 Jun;66:36-42. doi:10.1016/j.semcdb.2017.02.004.

14. Willet S. G., Mills J. C. Stomach Organ and Cell Lineage Differentiation: from Embryogenesis to Adult Homeostasis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;2(5):546-559. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.05.006.

15. Malone J. C., Arbor T. C., Shah A. B. Embryology, Midgut. Treasure Island, Florida; 2023.

16. Ueda Y., Yamada S. , Uwabe C. , Kose K., Takakuwa T. Intestinal Rotation and Physiological Umbilical Herniation During the Embryonic Period. Anat Rec (Hoboken). 2016 Feb;299(2):197-206. doi:10.1002/ar.23296.

17. Girard-Madoux M. J. H., Gomez de Agüero M., Ganal-Vonarburg S. C., Mooser C., Belz G. T., Macpherson A. J., Vivier E. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? Semin Immunol. 2018 Apr;36:31-44. doi:10.1016/j.smim.2018.02.005.

18. Sakellariadis A., Sofou F., Chrysikos D., Sampsakos-Mariolis T., Schizas D., Troupis T., Filippou D. Anatomical Variations of the Vermiform Appendix. Acta Med Acad. 2024 Dec;53(3):335-342. doi:10.5644/ama2006-124.461.

19. Kostouros A., Koliarakis I., Natsis K., Spandidos D.A., Tsatsakis A., Tsiaoussis J. Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review). Int J Mol Med. 2020 Jul;46(1):27-57. doi:10.3892/ijmm.2020.4583.

20. Sokic-Milutinovic A. Appropriate management of attenuated familial adenomatous polyposis: Report of a case and review of the literature. Dig Dis. 2019;37:400-405. doi:10.1159/000497207.

21. Salehi Karlslätt K., Husberg B., Ullberg U., Nordenskjöld A., Wester T. Intestinal Malrotation in Children: Clinical Presentation and Outcomes. Eur J Pediatr Surg. 2024 Jun;34(3):228-235. doi:10.1055/s-0043-1764239.

22. Chevalier N. R., Gazguez E., Bidault L., Guilbert T., Vias C., Vian E., Watanabe Y., Muller L., Germain S., Bondurand N., et al. How tissue mechanical properties affect enteric neural crest cell migration. Sci Rep. 2016;6:20927. doi:10.1038/srep20927

23. Malakorn S., Wanitsuwan W., Chowchankit I., Kajohnwongsatit K., Rojanasakul A. Simplified anal sphincter anatomy. Int J Colorectal Dis. 2016 Aug;31(8):1567. doi:10.1007/s00384-016-2578-6.

24. Taithongchai A., van Gruting I. M. A, Volløyhaug I., Arendsen L. P., Sultan A. H., Thakar R. Comparing the diagnostic accuracy of 3 ultrasound modalities for diagnosing obstetric anal sphincter injuries. Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug;221(2):134.e1-134.e9. doi:10.1016/j.ajog.2019.04.009.

25. Watanabe J., Ota M., Suwa Y., Suzuki S., Suwa H., Momiyama M., Ishibe A., Watanabe K., Masui H., Nagahori K., Ichikawa Y., Endo I. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. Int J Color Dis. 2015;30(3):329–35. doi: 10.1007/s00384-015-2129-6.

26. Carmichael J. C., Steven Mills. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, 4th ed., Springer Nature Switzerland AG; 2022.

27. Kudo H., Kazama T., Fukuzawa T., Ando R., Okubo R., Sakurai T., Hashimoto M., Endo Y., Nio M., Wada M. Utility of the web excision with pre-membranous incision for congenital intestinal atresia-type I and stenosis. BMC Pediatr. 2024 Jul 15;24(1):454. doi:10.1186/s12887-024-04925-6.

28. Saraç M., Tartar T., Bakal Ü., Aydın M., Akdeniz İ., Kazez A. Intestinal Atresia: Twenty Years of Experience at a Reference Hospital. Istanbul Med J. 2021 Feb;22(1):19-24. doi:10.4274/imj.galenos.2020.98957.

29. Macharia E., Simon N. Huddart. Neonatal abdominal conditions: a review of current practice and emerging trends. Paediatrics and Child Health. Volume 20, Issue 5, May 2010, Pages 207-214. doi:10.1016/j.paed.2009.12.004.

30. Koenig S. M., Russell R. T., Quevedo O. G., Chen M. K. Intestinal Atresias: A Ten-Year Evaluation of Outcomes. J Surg Res. 2024 Apr;296:130-134. doi:10.1016/j.jss.2023.12.015.

31. Chalya P. L., Manyama M., Kayange N. M., Mabula J. B., Massenga A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis at a tertiary care hospital in Tanzania: a surgical experience with 102 patients over a 5-year period. BMC Res Notes. 2015 Nov 18;8:690. doi:10.1186/s13104-015-1660-4.

32. Staerkle R. F., Lunger F., Fink L., Sasse T., Lacher M., von Elm E., Marwan A. I., Holland-Cunz S., Vuille-Dit-Bille R. N. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 9;3(3):CD012827. doi:10.1002/14651858.CD012827.pub2.

33. Donda K. Asare-Afriyie B., Ayensu M., Sharma M., Amponsah J. K., Bhatt P., Hesse M. A., Dapaah-Siakwan F. Pyloric Stenosis: National Trends in the Incidence Rate and Resource Use in the United States From 2012 to 2016. Hosp Pediatr. 2019 Dec;9(12):923-932. doi:10.1542/hpeds.2019-0112.

34. Garfield K., Sergent S. R. Pyloric stenosis. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

35. Rodríguez-García F. A, Guerrero-Ramos F. Appendicular agenesis. Rev Med MD. 2018;9.10(1):35-38.

36. Bell D. Agenesis of the appendix. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 08 Jul 2025). doi:10.53347/rID-66524.

37. Yohannes B., Abebe K. Appendiceal Agenesis: A Very Rare Intraoperative Diagnosis - A Case Report. Int Med Case Rep J. 2021 Apr 9;14:233-236. doi:10.2147/IMCRJ.S309192.

38. Zeng X., Lian N., Wang X., Du D. Abnormal anatomical landmarks: the guide points of laparoscopic Ladd's surgery for neonatal congenital intestinal malrotation. Surg Endosc.

2025 Jul;39(7):4386-4391. doi:10.1007/s00464-025-11764-8.

39. Ayane G. N., Kadimo K. Diagnosis and surgical management of congenital intestinal malrotation presenting with midgut volvulus in an adult: high index of suspicion (case report). Pan Afr Med J. 2018 Mar 15;29:154. doi:10.11604/pamj.2018.29.154.13910.

40. Ribeiro T., Greene B., Bennett S., Msallak H., Karanicolas P. Variations of intestinal malrotation in adults: A case report of midgut volvulus and literature review for the surgeon. Int J Surg Case Rep. 2022 Feb;91:106750. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106750.

41. Kubota M. The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the results of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature. Pediatr Surg Int. 2017 Apr;33(4):505-512. doi:10.1007/s00383-016-4053-4.

42. Kawamura T., Kamo A., Nishiguchi T. Diagnosis of Persistent Cloaca by Ultrasonography and MRI: A Case Report. Am J Case Rep. 2020 May 8;21:e921576. doi:10.12659/AJCR.921576.

43. Thomas D. F. M. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. Asian J Androl. 2020 Mar-Apr;22(2):124-128. doi:10.4103/aja.aja_72_19.

44. Chaux A. Persistent cloaca. PathologyOutlines.com website. URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladdercloacogenic.html. (Accessed 02.02, 2026).

45. Renault G. Variations in the Digestive Tract Anatomical Insights and Clinical Implications. Int J Anat Var. 2024;17(10):679-680. doi:10.37532/1308-4038.17(10).447.

46. Klein M., Varga I. Hirschsprung's Disease-Recent Understanding of Embryonic Aspects, Etiopathogenesis and Future Treatment Avenues. Medicina (Kaunas). 2020 Nov 13;56(11):611. doi:10.3390/medicina56110611.

47. McMenamin P. G., McLachlan J., Wilson A., McBride J. M., Pickering J., Evans D. J. R., Winkelmann A. Do we really need cadavers anymore to learn anatomy in undergraduate medicine? Med Teach. 2018 Oct;40(10):1020-1029. doi:10.1080/0142159X.2018.1485884.

48. Heather A., Chinnah T., Devaraj V. The Use of Virtual and Augmented Reality in Anatomy Teaching. MedEdPublish (2016). 2019 Apr 5;8:77. doi: 10.15694/mep.2019.000077.1.

49. Keenan I. D., Ben Awadh A. Integrating 3D Visualisation Technologies in Undergraduate Anatomy Education. Adv Exp Med Biol. 2019;1120:39-53. doi:10.1007/978-3-030-06070-1_4.

50. Shen Z., Yao Y., Xie Y., Guo C., Shang X., Dong X., Li Y., Pan Z., Chen S., Xiong G., Wang F. Y., Pan H. The process of 3D printed skull models for anatomy education. Comput Assist Surg (Abingdon). 2019 Oct;24(sup1):121-130. doi:10.1080/24699322.2018.1560101.

51. Van Vlasselaer N., Van den Broeck J., Serrien B., Cattrysse E. Creating and hosting 3D photogrammetry models for anatomical education: An accessible and student-centered approach. Anat Sci Educ. 2025 Jul;18(7):657-669. doi:10.1002/ase.70052.

52. AbouHashem Y., Dayal M., Savanah S., Štrkalj G. The application of 3D printing in anatomy education. Med Educ Online. 2015 Oct 16;20:29847. doi:10.3402/meo.v20.29847.

53. Hahn M., Nord C., Eriksson M., Morini F., Alanentalo T., Korsgren O., Ahlgren U. 3D imaging of human organs with micrometer resolution - applied to the endocrine pancreas. Commun Biol. 2021 Sep 10;4(1):1063. doi:10.1038/s42003-021-02589-x.

54. Digital educational platform of the Department of Human Anatomy and Histology at Sechenov University: Moscow. URL: https://morphology.sechenov.ru. (Accessed: July 10, 2025).

55. Henssen D., Karstens J., De Jong G., Duits J. D., Boer L., Brink M., Maal T., Peters-Bax L. Implementing 3D printing and extended reality in anatomy education: Organization, evolution, and assessment of an innovative teaching program in an undergraduate medical school in the Netherlands. Ann Anat. 2025 Jan;257:152354. doi:10.1016/j.aanat.2024.152354.

56. Ye Z., Dun A., Jiang H., Nie C., Zhao S., Wang T., Zhai J. The role of 3D printed models in the teaching of human anatomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Educ. 2020 Sep 29;20(1):335. doi:10.1186/s12909-020-02242-x.

57. Murgitroyd E., Madurska M., Gonzalez J., Watson A. 3D digital anatomy modelling – Practical or pretty? Surgeon. 2015 Jun;13(3):177-80. doi:10.1016/j.surge.2014.10.007.

58. Chytas D., Noussios G., Salmas M., Demesticha T., Vasiliadis A. V., Troupis T. The effectiveness of three-dimensional printing in undergraduate and postgraduate anatomy education: A review of reviews. Morphologie. 2024 Jun;108(361):100759. doi:10.1016/j.morpho.2023.100759.

59. Pietrabissa A., Marconi S., Negrello E., Mauri V., Peri A., Pugliese L., Marone E. M., Auricchio F. An overview on 3D printing for abdominal surgery. Surg Endosc. 2020 Jan;34(1):1-13. doi:10.1007/s00464-019-07155-5.

УДК: 616.72-002-092: 577.161.2 DOI:10.5281/zenodo.23326219

ВИТАМИН D И ОСТЕОАРТРИТ

Федуличев П. Н.[1], Румянцева З. С.[1], Шадчнева Н. А.[1], Эседова А. Э.[2], Радаева О. А.[3], Матвеева Л. В.[3], Идрисова М. А.[2], Сыщикова О. В.[4], Майлян Д. Э.[4], Федуличев Д. П.[1], Рожнов А. А.[1]

[1]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

[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, пл. им. В. И. Ленина, д. 1, Махачкала, Россия

[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», 430005, ул. Большевистская, д. 68, Саранск, Россия

[4]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

Для корреспонденции: Федуличев Павел Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: p.fedulichev@gmail.com

For correspondence: Fedulichev Pavel Nikolaevich, MD, Professor of the Department of Department of Traumatology and Orthopedics, 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: p.fedulichev@gmail.com

Information about authors:

Fedulichev P. N., https://orcid.org/0000-0002-5492-0270
Rumyantceva Z. S., https://orcid.org/0000-0002-1711-021X
Shadchneva N. A., https://orcid.org/0000-0001-9717-7782
Esedova A. E., https://orcid.org/0000-0002-9311-1791
Radaeva O. A., https://orcid.org/0000-0003-1383-2474
Matveeva L. V., https://orcid.org/0000-0001-9342-3157
Idrisova M. A., https://orcid.org/0000-0002-3251-5418
Syshchikova O. V., https://orcid.org/0009-0008-7202-4606
Mailyan D. E., https://orcid.org/0000-0003-4428-022X
Fedulichev D. P., https://orcid.org/0009-0002-9265-6973
Rozhnov A. A., https://orcid.org/0009-0004-7382-9562

РЕЗЮМЕ

Повреждение суставного хряща при остеоартрите обусловлено сложным взаимодействием генетических, метаболических, биохимических, воспалительных и биомеханических факторов. Важную роль в патогенезе заболевания играет витамин D, однако данные о его вкладе в развитие и прогрессирование патологического процесса неоднозначны. Нами проанализированы научные исследования, посвященные влиянию дефицита витамина D на основные патогенетические звенья остеоартрита. Представлены данные о влиянии кальцитриола на основные клетки тканей сустава – хондроциты, остеоциты, остеобласты. Отмечено, что эффект витамина D обусловлен воздействием на различные механизмы хондро- и остеогенеза, в том числе на синтез в суставном хряще внеклеточного матрикса, регуляцию активности матриксных металлопротеиназ, стимуляцию минерализацию костей остеобластами. Приведены данные о положительном влиянии витамина D на ангиогенез, что способствует восстановлению хряща. Установлено модулирующее влияние кальцитриола на ключевые клеточные процессы в популяции иммунокомпетентных клеток. Данное воздействие характеризуется ингибированием пролиферативной активности, стимуляцией дифференцировки и нормализацией функционального статуса различных субпопуляций лимфоцитов и макрофагов, что опосредует супрессию интенсивности воспалительной реакции в синовиальной оболочке сустава. Кроме того, недостаточность 1,25(OH)2D ассоциирована с усилением биосинтеза провоспалительных интерлейкинов при одновременном подавлении экспрессии антивоспалительных медиаторов. Совокупность указанных факторов позволяет рассматривать дефицит витамина D в качестве этиологического триггера, инициирующего каскад воспалительных и аутоиммунных реакций в суставных тканях. Включение в комплексную терапию остеоартрита кальцитриол-содержащих препаратов обосновано выявленным сложным многокомпонентным противовоспалительным действием витамина D.

Ключевые слова: остеоартрит, витамин D, гиповитаминоз D, воспаление.

VITAMIN D AND OSTEOARTHRITIS

Fedulichev P. N.[1], Rumyantseva Z. S.[1], Shadchneva N. A.[1], Esedova A. E.[2], Radaeva O. A.[3], Matveeva L. V.[3], Idrisova M. A.[2], Syshchikova O. V.[4], Mailyan D. E.[4], Fedulichev D. P.[1], Rozhnov A. A.[1]

[1]Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia
[2]Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia
[3]National Research Mordovian State University named after N. P. Ogareva, Saransk, Russia
[4]Donetsk State Medical University named after M. N. Gorky, Donetsk, Russia

SUMMARY

Damage to articular cartilage in osteoarthritis is caused by a complex interaction of genetic, metabolic, biochemical, inflammatory and biomechanical factors. Vitamin D plays an important role in the pathogenesis of the disease, but data on its contribution to the development and progression of the pathological process are ambiguous. We have analyzed scientific studies on the effect of vitamin D deficiency on the main pathogenetic links of osteoarthritis. Data on the effect of calcitriol on the main cells of joint tissues – chondrocytes, osteocytes, osteoblasts are presented. It is noted that the effect of vitamin D is due to the effect on various mechanisms of chondro- and osteogenesis, including the synthesis of extracellular matrix in articular cartilage, regulation of the activity of matrix metalloproteinases, stimulation of bone mineralization by osteoblasts. The data on the positive effect of vitamin D on angiogenesis, which contributes to the restoration of cartilage, are presented. The modulating effect of calcitriol on key cellular processes in a population of immunocompetent cells has been established. This effect is characterized by inhibition of proliferative activity, stimulation of differentiation and normalization of the functional status of various subpopulations of lymphocytes and macrophages, which mediates suppression of the intensity of the inflammatory reaction in the synovial membrane of the joint. In addition, the deficiency is 1,25(OH)2D is associated with enhanced biosynthesis of pro-inflammatory interleukins while suppressing the expression of anti-inflammatory mediators. The combination of these factors makes it possible to consider vitamin D deficiency as an etiological trigger that initiates a cascade of inflammatory and autoimmune reactions in joint tissues. The inclusion of calcitriol-containing drugs in the complex therapy of osteoarthritis is justified by the revealed complex multicomponent anti-inflammatory effect of vitamin D.

Key words: osteoarthritis, vitamin D, vitamin D deficiency, inflammation.

Остеоартрит (ОА) представляет собой хроническое заболевание суставов, значительно снижающее качество жизни миллионов пациентов во всем мире. Основными морфологическими признаками ОА являются постепенная деградация хряща, образование субхондральных кист, склероз прилегающей субхондральной кости, развитие остеофитов и синовиального воспаления. Повреждение суставного хряща обусловлено сложным взаимодействием генетических, метаболических, биохимических, воспалительных и биомеханических факторов [1]. К основным факторам риска остеоартрита относятся возраст, пол, генетическая предрасположенность, механические нагрузки, травмы и ожирение.

В последние годы большое количество исследований было направлено на изучение роли гиповитаминоза D в развитии данного патологического состояния, однако данные о его вкладе в развитие и прогрессирование дегенеративных и воспалительных процессов неоднозначны.

Нами была поставлена задача проанализировать публикации, посвященные роли дефицита витамина D в возникновение и прогрессирование воспаления суставных тканей. Были использованы научные исследования на русском и английском языках, опубликованные в 2010-2026 годах (электронные базы eLIBRARY, PubMedCentral, PubMed, GoogleScholar).

Метаболизм и плейотропные эффекты витамина D

Классической функцией данной группы секостероидов является поддержание кальциевого и фосфорного гомеостаза, что служит необходимым условием для адекватной минерализации костной ткани [2]. Помимо ключевой роли в минеральном обмене, витамин D реализует свои функции через ядерный рецептор (Vitamin D Receptor, VDR)-опосредованную сигнальную трансдукцию. Экспрессия данного рецептора в иммунокомпетентных клетках, мышечной ткани и эпителии обеспечивает широкий спектр плейотропных биологических ответов организма [3-9]. Дефицит 1,25(OH)2D выступает в роли независимого патогенетического фактора, усугубляющего течение климактерического синдрома, а также ассоциированного с повышением риска развития атопических реакций, малигнизации и сердечно-сосудистого континуума [10-15].

Следует дифференцировать эргокальциферол (витамин D2), синтезируемый фитопланктоном, растениями и грибами, и холекальциферол (витамин D3). Последний образуется в базальном слое эпидермиса человека посредством фотохимической реакции: под воздействием ультрафиолетового излучения B-диапазона происходит фотоизомеризация 7-дегидрохолестерола в превитамин D3 с последующей термозависимой изомеризацией в стабильный D3. Будучи липофильной молекулой, неактивный холекальциферол образует комплекс со специфическим транспортным белком (vitamin D-binding protein, DBP) и поступает в печень. Здесь под действием микросомального фермента витамин D 25-гидроксилазы осуществляется гидроксилирование по C25-положению стероидного ядра, приводящее к образованию

кальцидиола (25(OH)D3). Данная форма характеризуется длительным периодом полувыведения (приблизительно 3-4 недели) [16], что определяет её ценность как биохимического маркера статуса витамина D при лабораторной диагностике.

В последующем в проксимальных канальцах почек, а также в клетках иммунной системы и костной ткани митохондриальный фермент 1α-гидроксилаза (CYP27B1) участвует в преобразовании кальцидиола в кальцитриол (1α,25(OH)2D3) – активную форму витамина D с высоким сродством к VDR.

Прямые эффекты активной формы витамина D на клетки тканей сустава

Хондроциты, остеобласты, адипоциты берут начало от мезенхимальных клеток-предшественников [17]. Экспрессируя VDR, клетки костной ткани становятся медиаторами сигналов кальцитриола. Собственно рост кости происходит вследствие интенсивной пролиферации хондроцитов эпифизарной пластинки и их трансформация в гипертрофические хондроциты. Эта дифференцировка сопровождается конститутивной экспрессией белков внеклеточного матрикса, включая коллагены X и II типов, что создаёт предпосылки для последующей минерализации. Механизм действия витамина D опосредован ядерным рецептором VDR, через который оказывается стимулирующий эффект на биосинтез протеогликанов зрелыми хондроцитами. Кроме того, экспериментальные данные продемонстрировали, что активная форма витамина D (кальцитриол) напрямую индуцирует синтез коллагена и мембранных ферментов-транспортеров (Na+/K+-АТФаз), тем самым модулируя метаболическую активность и функциональное состояние хрящевой ткани. Hurst-Kennedy J. и соавт. пришли к выводу, что во внеклеточном матриксе хрящевой ткани кальцитриол ускоряет синтез хондроцитами сульфатированного глюкозаминогликана, а также снижает активность матриксных металлопротеиназ (MMP). Этими же авторами установлено, что витамин D-опосредованная стимуляция продукции лизофосфатидиновой кислоты и активация фосфолипазы D подавляет апоптоз хондроцитов [18].

При этом необходимо отметить, что в отдельных работах приводятся сведения, подтверждающие не только благоприятное действие витамина D на хрящевую ткань, но и его обратные эффекты. Так, Tetlow L.C. и соавт. еще в 2001 приводили данные, что в экспериментальных моделях воздействие 1,25(OH)2D3 стимулировало продукцию MMP-3 в образцах хрящевой ткани суставов, пораженных остеоартритом [19]. Как известно, указанный фермент способствует снижению прочности хрящевой ткани, участвуя в расщеплении коллагенов, протеогликанов, фибронектина и других компонентов хряща [20].

Известно, что в патогенез ОА непосредственно вовлечена субхондральная кость [21]. Причем судьба суставного хряща определяется не исключительно уплотнением субхондральной кости, а скорее нарушением процесса ее ремоделирования. Клинические исследования у пациентов с ОА показали, что процесс резорбции кости увеличивается на ранних стадиях заболевания, в то время как склероз субхондральной кости является относительно поздним явлением. Хорошо известно, что костный метаболизм контролируется цитокинами семейства фактора некроза опухоли, а именно молекулярной триадой OPG/RANK/RANKL. В основе этой системы лежит рецептор-активатор ядерного траскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of tumor necrosis factor, RANK). Единственный лиганд, связывающийся с внеклеточным доменом RANK (RANKL), синтезируется в основном клетками остеобластного происхождения, иммуноцитами, некоторыми раковыми клетками и участвует в резорбции кости посредством активации зрелых остеокластов и стимуляции остеокластогенеза. RANKL стимулирует остеокластогенез и активность остеокластов путем связывания с рецептором клеточной поверхности RANK, расположенным на остеокластах (предшественниках и зрелых). Связывание RANKL с RANK приводит к активации специфических сигнальных путей, которые участвуют в формировании остеокластов и резорбции кости. Остеопротегерин (OPG) секретируется стромальными клетками и другими типами клеток, включая остеобласты, и действует как растворимый рецептор-ловушка для RANKL. OPG, взаимодействуя с RANKL, ингибирует связывание RANKL с RANK, тем самым предотвращая активацию RANK и последующий остеокластогенез и, как следствие, ингибирует резорбцию кости.

Показано, что хондроциты способны напрямую регулировать остеокластогенез посредством передачи сигналов через VDR, что приводит к индукции экспрессии RANKL. Активация системы RANK-RANKL приводит к увеличению активности остеокластов и усилению резорбции субхондральной кости. Продукция RANKL приводит также и к разрушению хряща, так как увеличение соотношения RANKL/OPG связано с высоким синтезом MMP-13 и повышенной экспрессией MMP-9 [22].

В исследовании Corrado A. и соавт. [23] было выполнено фенотипическое разделение остеобластов, полученных от когорт пациентов с коксартрозом, остеопорозом (ОП) и лиц из группы контроля без костно-суставной патологии. Анализ экспрессии ключевых медиаторов ремоделирова-

ния костной ткани выявил, что в культуре клеток от пациентов с ОА наблюдалось статистически значимое снижение соотношения RANKL к остеопротегерину. Данный феномен был обусловлен преимущественным увеличением продукции молекул OPG, выступающих в роли «ловушки» для RANKL.

В работах исследовательской группы под руководством Giner M. [24] были получены диаметрально противоположные результаты. Согласно их данным, секреция OPG остеобластами при ОА, напротив, уступает таковой у пациентов с ОП. Указанное расхождение может быть связано с гетерогенностью исследуемых популяций, методологическими различиями в изоляции и культивировании клеток, а также стадией заболевания.

Следует отметить, что применение витамина D при лечении больных ОА приводило к значительному увеличению пролиферации остеобластов и их активности, что подтверждалось существенным возрастанием продукции остеокальцина и щелочной фосфатазы – белков, играющих центральную роль в формировании и минерализации кости [23]. Так как основными функциями остеобластов являются формирование кости и ее минерализация, то повышение их активности ведет к сдвигу баланса костного ремоделирования в сторону формации костной ткани сустава. Учитывая повышенную резорбцию субхондральной кости при ОА, особенно на ранних его стадиях, активация остеобластов играет положительную роль в патогенезе заболевания.

Важным аспектом патофизиологии ОА является ангиогенез. Развитие и расширение сосудистых сетей наблюдается в синовиальной оболочке, менисках, паннусе, остеофитах и остеохондральных соединениях пораженных суставов при ОА, что может приводить к усилению болевых ощущений из-за расширения сети чувствительных нервов [25]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) является мощным ангиогенным цитокином, местный и системный уровни которого связаны с тяжестью ОА [26]. Экспрессия VEGF частично регулируется 1,25(OH)2D3 в остеобластах. Кроме того, ангиогенный потенциал культуральной среды, взятой из остеобластов больных с ОА, значительно увеличивается после лечения витамином D.

Воздействие кальцитриола на остеокласты осуществляется преимущественно косвенно через активность остеобластов и передачу сигналов RANKL, лишь отдельные исследования показали непосредственное действие витамина D на остеокласты через VDR [27; 28].

Опосредованные эффекты витамина D на патогенез остеоартрита путем регуляции иммунных факторов

Установлено, что в патогенезе ОА важное значение имеют нарушения иммунной реактивности. Широко распространенная гипотеза патогенеза ОА предполагает, что заболевание связано с развитием воспаления, инициированного различными факторами, в том числе генетической предрасположенностью, ожирением, метаболическими нарушениями, травмами, профессиональной деятельностью, занятием спортом и т.д. [29-33]. Патологические изменения сопровождаются высвобождением медиаторов, активирующих различные пути воспаления и приводящих к повреждению хряща.

К настоящему времени не вызывает сомнение, что роль витамин D в организме выходит далеко за пределы поддержания гомеостаза кальция и фосфора. Многочисленные исследования подтверждают наличие у витамина и иммуномодулирующих свойств. Доказано его регулирующее действие на различные факторы и механизмы врожденной и адаптивной иммунной системы [34-36].

Так, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о влиянии витамина D на функцию макрофагов в хрящевой ткани. Для остеоартрита характерно увеличение активности макрофагов в дегенерирующем хряще, что сопровождается увеличением продукции в тканях медиаторов воспаления [37]. Провоспалительные макрофаги (M1 или классически активированные макрофаги) играют центральную роль в защите организма от инфекции, в то время как противовоспалительные макрофаги (M2 или альтернативно активированные макрофаги) имеют решающее значение в противовоспалительном ответе и ремоделировании тканей [38; 39]. Фенотип макрофагов M2 преобладает в поздней фазе воспаления, способствуя ослаблению воспалительной реакции. На животных моделях установлено значительное снижение экспрессии макрофагов M1 на фоне более высокого содержания витамина D в сыворотке [40]. Это согласуется с результатами других исследований, установивших фенотипическое переключение макрофагов M1 на M2 при участии витамина D [41].

1,25(OH)2D3 регулирует также функцию и дифференцировку антигенпрезентирующих клеток (АПК). Эффектом витамина D является снижение чрезмерной презентации антигена и увеличение экспрессии ингибирующих молекул на клеточной поверхности АПК. В результате действия витамина АПК становятся более толерогенными и менее зрелыми. При этом в клетках снижается экспрессия антигенов главного ком-

плекса гистосовместимости класса II и костимулирующих молекул, ингибируется продукция различных групп интерлейкинов (IL) – IL-12 и IL-23 на фоне нарастания синтеза IL-10 – толерогенного цитокина. Витамин D также подавляет экспрессию Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) на моноцитах и ингибирует продукцию таких мощных провоспалительных цитокинов как IL-2, IL-6 и IL-17 [35].

1,25(OH)2D3 модулирует адаптивную иммунную систему посредством рецепторов VDR в антигенпрезентирующих клетках и активированных Т- и В-лимфоцитах, что приводит к переключению иммунного ответа с провоспалительного на толерогенный (рис.1).

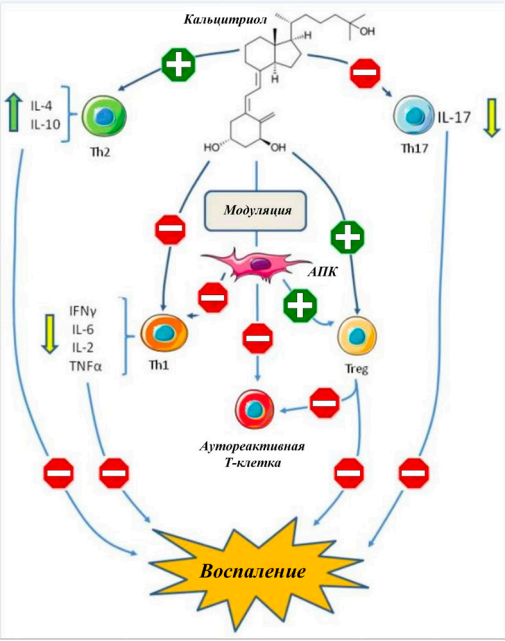


Рис. 1 Влияние витамина D на иммунную систему [42].
Fig. 1 The effect of vitamin D on the immune system [42].
Примечание: АПК – антигенпредставляющая клетка, IFN – интерферон, IL – интерлейкин, Th1 – Т-хелпер 1 типа, Th2 – Т-хелпер 2 типа, Th17 – Т-хелпер 17, TNFα – фактор некроза опухоли α, Treg – Т-регуляторная клетка.
Note: APC – antigen-presenting cell. IFN – interferon, IL – interleukin, Th1 – type 1 T-helper, Th2 – type 2 T-helper, Th17 – T-helper 17, TNFα – tumour necrosis factor α, Treg – T-regulatory cell.

Витамин D способствует переходу от иммунных профилей Th1, Th9, Th17 к иммунному профилю Th2, стимулирует дифференцировку Treg, увеличивает соотношение CD4/CD8 [43].

Кроме того, 1,25(OH)2D3 несколькими путями регулирует выработку антител плазматическими клетками. Во-первых, индуцирует апоптоз активированных В-клеток, что приводит к уменьшению образования плазмоцитов [44]. Во-вторых, через стимуляцию выработки таких противовоспалительных цитокинов как интерлейкин-10 и CC-хемокиновый лиганд типа 10 ингибирует дифференцировку зрелых В-клеток в В-клетки памяти и плазматические клетки. Таким образом, регулируя выработку антител, витамин D снижает риск развития аутоиммунных заболеваний и повышает эффективность лечения системной красной волчанки, сахарного диабета I типа [45; 46].

В ряде исследований сообщается, что в патогенезе ОА важную роль играют провоспалительные цитокины IL-1β и IL-18, которые активно реконструируют внеклеточный матрикс хондроцитов, значительно повышая экспрессию белков, разрушающих матрикс. Необходимо учитывать, что макрофаги являются основными иммунными клетками, присутствующими в синовиальной оболочке и выполняющими важные функции в поддержании иммунного гомеостаза [47]. IL-1β и IL-18, секретируемые макрофагами, в основном продуцируются из инфламмасом макрофагального Nod-подобного рецептора пиринового домена 3 (Nod-like-receptor, NLRP3) [48].

В патогенезе остеоартрита одним из ключевых звеньев синовиального воспаления является активация инфламмасомы NLRP3. Данный процесс сопряжён со сборкой многобелкового комплекса NLRP3, что катализирует аутопротеолитическую активацию каспазы-1. Активная форма этого фермента, в свою очередь, осуществляет протеолитическое расщепление молекул-предшественников прокаспазы-1, про-интерлейкина-1β (pro-IL-1β) и про-интерлейкина-18 (pro-IL-18), конвертируя их в зрелые, секретируемые формы провоспалительных цитокинов [49].

Следует отметить, что повышенная секреция IL-1β и IL-18 приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса хряща при остеоартрите [50; 51]. Витамин D за счет модуляции взаимодействия между VDR и NLRP3 в макрофагах, подавляет их активацию и снижает секрецию провоспалительных цитокинов [42; 52]. В результате под влиянием витамина D наблюдается ингибирование хондрогенной деградации экстрацеллюлярного матрикса хряща, что в конечном итоге приостанавливает прогрессирование ОА.

Усиление воспалительного процесса при ОА на фоне дефицита витамина D связывают с повышенной секрецией IL-33, который стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и IL-13) [53]. Зарегистрированная более низкая экспрессия IL-33 у экспериментальных животных с нормальным уровнем витамина D предполагает его противовоспалительный эф-

фект и возможную роль в снижении воспаления при ОА [40].

Связь витамина D с заболеваемостью остеоартритом и его тяжестью

Исследования показали, что гиповитаминоз D связан с повышенным риском развития и прогрессирования остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. Статистические данные указывают на обратную зависимость: чем ниже уровень витамина D в крови, тем выше вероятность тяжелых форм болезни [54]. В исследовании Zafeiris E.P. и соавт. (2021) было установлено, что у пациентов с дефицитом витамина D риск развития тяжелого ОА значительно выше, чем у лиц с его достаточным уровнем (отношение шансов=3,1; 95% доверительный интервал 1,6-6,1; p=0,001). При этом включение в комплексную терапию ОА кальцитриола способствовало замедлению деградации хряща у пациентов с гиповитаминозом D, но не влияло на темп прогрессирования заболевания при нормальном уровне витамина D [56]. В ряде клинических исследований была продемонстрирована выраженная корреляция между низким сывороточным уровнем витамина D, тяжестью симптоматики у пациентов с ОА и рентгенологическими признаками прогрессирования заболевания, в частности, степенью сужения суставной щели [57].

Следует отметить, что выводы о наличии данной ассоциации не являются универсальными. Так, результаты работы McAlindon T.E. и соавт., основанные на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), ставят под сомнение прямую связь между дефицитом витамина D и деградацией хрящевой ткани, подчёркивая гетерогенность доказательств и зависимость выводов от методологии исследования [58]. Проведенный Yu Y. и соавт. мета-анализ опроверг зависимость развития ОА коленного сустава от гиповитаминоза D, при этом подтвердив связь прогрессирования патологического процесса на фоне недостаточного уровня витамина D в крови. В данном обзоре не было обнаружено улучшение клинической симптоматики, замедление деградации суставного хряща при приеме витамина D [59]. В рандомизированном клиническом исследовании McAlindon T. и соавт. не подтвердилась возможность снижения скорости разрушения хряща на фоне терапии витамином D [60].

Тем не менее, подавляющее большинство современных исследований свидетельствует о протективном эффекте заместительной терапии витамином D. В частности, работа Askari A. и соавт. [61] установила корреляцию между гиповитаминозом D и риском развития остеоартрита, а также систематизировала механизмы влияния калицитриола на патогенез воспалительных и дегенеративных процессов, происходящих в суставе. Авторы считают, что наибольший вклад вносит инициируемый недостатком витамина D дисбаланс в системе RANKL/RANK/OPG, что приводит к остеоокластогенезу, и, вследствие этого, резорбции костной ткани. Одновременное развитие миопатии на фоне дефицита активных форм витамина D ведёт к мышечной слабости, учащая падения и травматизацию суставов.

Помимо системных эффектов, активная форма витамина D оказывает и прямое влияние на метаболизм хряща. Взаимодействуя с рецепторами VDR на хондроцитах, молекула кальцитриола меняет профиль экспрессии матриксных металлопротеиназ и дизинтегрина и металлопротеиназ, содержащих тромбоспондиновый домен (A Disintegrin And Metalloproteinase containing a thrombospondin domain, ADAMTS), подавляя деградацию хрящевого матрикса [62].

Следует также помнить об участии витамина D в гомеостазе кальция: недостаток калицитриола запускает вторичный гиперпаратиреоз, который, в свою очередь, усугубляет остеопению.

Заключение

Современные научные исследования убедительно продемонстрировали факт того, что витамин D является активным участником различных звеньев патогенеза остеоартрита. Его роль реализуется через прямое воздействие на клетки тканей сустава и через системную регуляцию метаболизма костной ткани и воспалительного процесса.

На системном уровне VDR-опосредованная сигнальная трансдукция обеспечивает иммуномодулирующее действие витамина D, подавляя синтез провоспалительных цитокинов и смещая цитокиновый баланс в сторону противовоспалительного ответа. Дефицит активной формы витамина D, таким образом, выступает в роли независимого фактора, способствующего хронизации синовиального воспаления и прогрессированию структурных изменений сустава.

Следовательно, включение препаратов витамина D в комплексную терапевтическую стратегию при ОА является патогенетически обоснованным. Терапевтический потенциал данной группы секостероидов обусловлен их способностью оказывать хондропротективное и остеопротективное действие, а также мощное иммуносупрессивное и противовоспалительное влияние, что в совокупности способствует замедлению дегенеративных процессов и улучшению клинического исхода заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Appleton C. T. Osteoarthritis year in review 2017: biology. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26(3):296-303. doi:10.1016/j.joca.2017.10.008.

2. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal and non-

skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-1093. doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004.

3. Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А., Геворкян Р. Р., Румянцева З. С., Майлян Э. А., Ткаченко К. Е. Уровни витамина D у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022;12(3):28-34. doi:10.29039/2224-6444-2022-12-3-28-34.

4. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Роль витамина D в регуляции противоинфекционного иммунитета. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016;6(4):75-82.

5. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017;37(5):22-32.

6. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник. 2017;54(2):30-40.

7. Майлян Э. А., Жадан Е. С., Багрий А. Э., Трунова О. А., Прохоров Е. В. Сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D и интерлейкина-1β у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных Helicobacter pylori. Человек и его здоровье. 2023;26(2):59-65. doi:10.21626/vestnik/2023-2/07.

8. Майлян Э. А., Лесниченко Д. А., Джеломанова Е. С., Резниченко Н. А., Прилуцкий А. С., Багрий А. Э., Трунова О. А., Прохоров Е. В. Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов, участвующих в костном ремоделировании. Медицинский совет. 2023;17(15):134-143. HYPERLINK «https://doi.org/10.21518/ms2023-369»doi:10.21518/ms2023-369.

9. Майлян Э. А., Джеломанова Е. С., Резниченко Н. А., Багрий А. Э., Трунова О. А., Немсадзе И. Г. Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом. Доктор.Ру. 2024;23(5):50-55. doi:10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55.

10. Майлян Э. А., Геворкян Р. Р., Резниченко Н. А., Ткаченко К. Е. Уровни витамина D и миостатина у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи. Человек и его здоровье. 2024;27(4):31-38. doi:10.21626/vestnik/2024-4/03.

11. Плахотников И. А., Валигун Я. С., Майлян Э. А., Ткаченко К. Е. Ассоциация полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с аутоиммунным тиреоидитом у женщин репродуктивного возраста. Человек и его здоровье. 2024;27(2):39-46. doi:10.21626/vestnik/2024-2/05.

12. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблеми остеології. 2014;17(3):22-28.

13. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А., Майлян Д. Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015;17(1):43-51.

14 Чурилов А. В., Майлян Э. А., Джеломанова Е. С., Лесниченко Д. А. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома. Медико-социальные проблемы семьи. 2022;27(2):20-27.

15. Чурилов А. В., Майлян Э. А., Джеломанова Е. С., Лесниченко Д. А. Уровни витамина D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022;26(1):49-53.

16. Майлян Э. А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сывороточный уровень 25(OH)D. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017;16(1):19-25.

17. Thomas S., Jaganathan B. G. Signaling network regulating osteogenesis in mesenchymal stem cells. J Cell Commun Signal. 2022;16(1):47-61. doi:10.1007/s12079-021-00635-1.

18. Hurst-Kennedy J., Zhong M., Gupta V., Boyan B. D., Schwartz Z. 24R,25-Dihydroxyvitamin D3, lysophosphatidic acid, and p53: a signaling axis in the inhibition of phosphate-induced chondrocyte apoptosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;122(4):264-271. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.05.010.

19. Tetlow L. C., Woolley D. E. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartilage. 2001;9(5):423-431. doi:10.1053/joca.2000.0408.

20. Рогова Л. Н., Липов Д. С. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы). Волгоградский научно-медицинский журнал. 2018;57(1):12-16.

21. Hügle T., Geurts J. What drives osteoarthritis? – synovial versus subchondral bone pathology. Rheumatology (Oxford).

2017;56(9):1461-1471. doi:10.1093/rheumatology/kew389.

22. Kovács B., Vajda E., Nagy E. E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4653. doi:10.3390/ijms20184653.

23. Corrado A., Neve A., Macchiarola A., Gaudio A., Marucci A., Cantatore F. P. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. J Rheumatol. 2013;40(5):684-694. doi:10.3899/jrheum.120845.

24. Giner M., Rios M. A., Montoya M. A., Vázquez M. A., Naji L., Pérez-Cano R. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;113(1-2):46-51. doi:10.1016/j.jsbmb.2008.11.005.

25. Walsh D. A., McWilliams D. F., Turley M. J., Dixon M. R., Fransès R. E., Mapp P. I., Wilson D. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(10):1852-1861. doi:10.1093/rheumatology/keq188.

26. Saetan N., Honsawek S., Tanavalee A., Yuktanandana P., Meknavin S., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Parkpian V. Relationship of plasma and synovial fluid vascular endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis. Int Orthop. 2014;38(5):1099-1104. doi:10.1007/s00264-013-2192-y.

27. Starczak Y., Reinke D. C., Barratt K. R., Russell P. K., Clarke M. V., Davey R. A., Atkins G. J., Anderson P. H. Vitamin D receptor expression in mature osteoclasts reduces bone loss due to low dietary calcium intake in male mice. J Steroid Biochem Mol Biol. 2021;210:105857. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105857.

28. Verlinden L., Janssens I., Doms S., Vanhevel J., Carmeliet G., Verstuyf A. Vdr expression in osteoclast precursors is not critical in bone homeostasis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;195:105478. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105478.

29. Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А., Федуличев П. Н., Майлян Э. А. Ассоциация полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с остеоартритом у женщин постменопаузального возраста в зависимости от остеопоротических нарушений костной ткани. Вятский медицинский вестник. 2023;80(4):12-16. doi:10.24412/2220-7880-2023-4-12-16.

30. Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А., Федуличев П. Н., Майлян Э. А. Полиморфные варианты гена рецептора витамина D при остеоартрите у женщин постменопаузального возраста. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024;23(1):66-71. doi:10.37903/vsgma.2024.1.8.

31. Майлян Э. А., Майлян Д. Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин. Медицинский вестник Юга России. 2016;1:33-40. doi:10.21886/2219-8075-2016-1-33-40.

32. Майлян Э. А., Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018;1:45-51.

33. Федуличев П. Н. Традиционные факторы риска развития остеоартрита. Медико-социальные проблемы семьи. 2022;27(4):117-124.

34. Майлян Э. А., Эседова А. Э., Резниченко Н. А., Румянцева З. С., Идрисова М. А., Зяблицев Д. В., Костецкая Н. И., Ворожко А. А. Роль витамина D в регуляции иммунных факторов, участвующих в патогенезе постменопаузального остеопороза. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(3):97-104. doi:10.37279/2070-8092-2021-24-3-97-104.

35. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 2020;12(7):2097. doi:10.3390/nu12072097.

36. Martens P. J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A. C. Vitamin D's Effect on Immune Function. Nutrients. 2020;12(5):1248. doi:10.3390/nu12051248.

37. Rai V., Dietz N. E., Dilisio M. F., Radwan M. M., Agrawal D. K. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):203. doi:10.1186/s13075-016-1099-6.

38. Bashir S., Sharma Y., Elahi A., Khan F. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. Inflamm Res. 2016;65(1):1-11. doi:10.1007/s00011-015-0874-1.

39. Liu Y. C., Zou X. B., Chai Y. F., Yao Y. M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. Int J Biol Sci. 2014;10(5):520-529. doi:10.7150/ijbs.8879.

40. Rai V., Radwan M. M., Agrawal D. K. IL-33, IL-37, and Vitamin D Interaction Mediate Immunomodulation of Inflammation in Degenerating Cartilage. Antibodies (Basel). 2021;10(4):41. doi:10.3390/antib10040041.

41. Yang Y., Liu F., Tang M., Yuan M., Hu A., Zhan Z., Li Z., Li J., Ding X., Lu L. Macrophage polarization in experimental and clinical choroidal neovascularization. Sci Rep. 2016;6:30933. doi:10.1038/srep30933.

42. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. Nutrients. 2018;10(11):1656. doi:10.3390/nu10111656.

43. Eckard A. R., O'Riordan M. A., Rosebush J. C., Lee S. T., Habib J. G., Ruff J. H., Labbato D., Daniels J. E., Uribe-Leitz M., Tangpricha V., Chahroudi A., McComsey G. A. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. Antivir Ther. 2018;23(4):315-324. doi:10.3851/IMP3199.

44. Rolf L., Muris A. H., Hupperts R., Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells--the multiple sclerosis perspective. Immunology. 2016;147(3):275-284. doi:10.1111/imm.12572.

45. Yamamoto E. A., Nguyen J. K., Liu J., Keller E., Campbell N., Zhang C. J., Smith H. R., Li X., Jørgensen T.N . Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. Nutrients. 2020;12(2):291. doi:10.3390/nu12020291.

46. Infante M., Ricordi C., Sanchez J., Clare-Salzler M.J., Padilla N., Fuenmayor V., Chavez C., Alvarez A., Baidal D., Alejandro R., Caprio M., Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. Nutrients. 2019;11(9):2185. doi:10.3390/nu11092185.

47. Fernandes T. L., Gomoll A. H., Lattermann C., Hernandez A. J., Bueno D. F., Amano M. T. Macrophage: A Potential Target on Cartilage Regeneration. Front Immunol. 2020;11:111. doi:10.3389/fimmu.2020.00111.

48. Sanchez-Lopez E., Zhong Z., Stubelius A., Sweeney S. R., Booshehri L. M., Antonucci L., Liu-Bryan R., Lodi A., Terkeltaub R., Lacal J. C., Murphy A. N., Hoffman H. M., Tiziani S., Guma M., Karin M. Choline Uptake and Metabolism Modulate Macrophage IL-1β and IL-18 Production. Cell Metab. 2019;29(6):1350-1362.e7. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.011.

49. Yan Z., Qi W., Zhan J., Lin Z., Lin J., Xue X., Pan X., Zhou Y. Activating Nrf2 signalling alleviates osteoarthritis development by inhibiting inflammasome activation. J Cell Mol Med. 2020;24(22):13046-13057. doi:10.1111/jcmm.15905.

50. Duan A., Shen K., Li B., Li C., Zhou H., Kong R., Shao Y., Qin J., Yuan T., Ji J., Guo W., Wang X., Xue T., Li L., Huang X., Sun Y., Cai Z., Liu W., Liu F. Extracellular vesicles derived from LPS-preconditioned human synovial mesenchymal stem cells inhibit extracellular matrix degradation and prevent osteoarthritis of the knee in a mouse model. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):427. doi:10.1186/s13287-021-02507-2.

51. Chen X., Li Y., Zhang M., Wu X., Zhu J. Silencing LCK inactivates the NF-κB pathway to attenuate cartilage injury in osteoarthritis: an in vivo and in vitro study. J Gene Med. 2021:e3387. doi:10.1002/jgm.3387.

52. Duan A., Ma Z., Liu W., Shen K., Zhou H., Wang S., Kong R., Shao Y., Chen Y., Guo W., Liu F. 1,25-Dihydroxyvitamin D Inhibits Osteoarthritis by Modulating Interaction Between Vitamin D Receptor and NLRP3 in Macrophages. J Inflamm Res. 2021;14:6523-6542. doi:10.2147/JIR.S339670.

53. He Z., Song Y., Yi Y., Qiu F., Wang J., Li J., Jin Q., Sacitharan P. K. Blockade of IL-33 signalling attenuates osteoarthritis. Clin Transl Immunology. 2020;9(10):e1185. doi:10.1002/cti2.1187.

54. Anari H., Enteshari-Moghaddam A., Abdolzadeh Y. Association between serum Vitamin D deficiency and Knee Osteoarthritis. Mediterr J Rheumatol. 2020;30(4):216-219. doi:10.31138/mjr.30.4.216.

55. Zafeiris E. P., Babis G. C., Zafeiris C. P., Chronopoulos E. Association of vitamin D, BMD and knee osteoarthritis in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2021;21(4):509-516.

56. Antony B., Ding C. Vitamin D and osteoarthritis: disparity between observational studies and clinical trials. Int J Rheum Dis. 2017;20(6):671-674. doi:10.1111/1756-185X.13133.

57. Osati S., Homayounfar R., Hajifaraji M. Metabolic effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient patients (a double-blind clinical trial). Diabetes Metab Syndr. 2016;10(2(1)):S7-S10. doi:10.1016/j.dsx.2016.01.007.

58. McAlindon T. E., Dawson-Huges B., Driban J., Nuite M., Lee J. Y., Priceet L. L. Clinical trial of vitamin D to reduce pain and structural progression of knee osteoarthritis (OA). Arthritis Rheum. 2010;62(10):706.

59. Yu Y., Liu D., Feng D., Zhao J. Association between Vitamin D and Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Meta-analysis. Z Orthop Unfall. 2021;159(3):281-287. doi:10.1055/a-1098-8815.

60. McAlindon T., LaValley M., Schneider E., Nuite M., Lee J. Y., Price L. L., Lo G., Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(2):155-162. doi:10.1001/jama.2012.164487.

61. Askari A., Ariya M., Davoodi S. H., Shahraki H. R., Ehrampoosh E., Homayounfar R. Vitamin K and D Status in Patients with Knee Osteoarthritis: An Analytical Cross-sectional Study. Mediterr J Rheumatol. 2021;32(4). 350-357. doi:10.31138/mjr.32.4.350.

62. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A., Anomasiri W., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves

Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. Nutrients. 2017;9(8):799. doi:10.3390/nu9080799.

REFERENCES

1. Appleton C. T. Osteoarthritis year in review 2017: biology. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26(3):296-303. doi:10.1016/j.joca.2017.10.008.

2. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal and non-

skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-1093. doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004.

3. Ignatenko G. A., Reznichenko N. A., Gevorkyan R. R., Rumyantseva Z. S., Maylyan E. A., Tkachenko K. E. Vitamin D levels in post-menopausal women with stress urinary incontinence. Crimean Journal Of Experimental And Clinical Medicine. 2022;12(3):28-34. doi:10.29039/2224-6444-2022-12-3-28-34.

4. Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Vitamin D role in anti-infectious immunity regulation. Crimean Journal Of Experimental And Clinical Medicine. 2016;6(4):75-82.

5. Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Vitamin D extraskeletal effects: the role in the allergic diseases pathogenesis. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Medicine. Pharmacy. 2017;37(5):22-32.

6. Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Associations between polymorphisms of vitamin D system genes and different diseases. Medical Newsletter Of Vyatka. 2017;54(2):30-40.

7. Maylyan E. A., Zhadan E. S., Bagriy A. E., Trunova O. A., Prokhorov E. V Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and interleukin-1b in Helicobacter pylori-infected women with postmenopausal osteoporosis. Humans and their Health. 2023;26(2):59-65. doi:10.21626/vestnik/2023-2/07.

8. Maylyan E. A., Lesnichenko D. A., Dzhelomanova E. S., Reznichenko N. A., Prilutskii A. S., Bagriy A. E., Trunova O. A., Prokhorov E. V. The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling. Medical Council. 2023;17(15):134-143. doi:10.21518/ms2023-369.

9. Maylyan E. A., Dzhelomanova E. S., Reznichenko N. A., Bagriy A. E., Trunova O. A., Nemsadze I. G. Vitamin D Influence on Clinical and Immunological Indicators in Women with Climacteric Syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(5):50-55. doi:10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55.

10. Maylyan E. A., Gevorkyan R. R., Reznichenko N. A., Tkachenko K. E. Vitamin D and myostatin levels in postmenopausal women with stress urinary incontinence. Humans and their health. 2024;27(4):31-38. doi:10.21626/vestnik/2024-4/03.

11. Plakhotnikov I. A., Valigun Ya. S., Maylyan E. A., Tkachenko K. E. Association of vitamin D receptor rs1544410 gene polymorphism with autoimmune thyroiditis in women of reproductive age. Humans and their health. 2024;27(2):39-46. doi:10.21626/vestnik/2024-2/05.

12. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. Main extraskeletal effects of vitamin D. Problems of osteology. 2014;17(3):22-28.

13. Povoroznyuk V. V., Reznicenko N. A., Maylyan E. A., Maylyan D. E. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Pain. Joints. Spine. 2015;17(1):43-51.

14. Churilov A. V., Maylyan E. A., Dzhelomanova E. S., Lesnichenko D. A. Associations of vitamin D deficiency with clinical manifestations of climacteric syndrome. Medical and social problems of the family. 2022;27(2):20-27.

15. Churilov A. V., Maylyan E. A., Dzhelomanova E.S., Lesnichenko D.A. Levels of vitamin D in the blood serum of women with climacteric syndrome. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022;26(1):49-53.

16. Maylyan E. A. Genetic polymorphisms of genes of vitamin D system influence on 25(OH)D serum level. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2017;16(1):19-25.

17. Thomas S., Jaganathan B.G. Signaling network regulating osteogenesis in mesenchymal stem cells. J Cell Commun Signal. 2022;16(1):47-61. doi:10.1007/s12079-021-00635-1.

18. Hurst-Kennedy J., Zhong M., Gupta V., Boyan B. D., Schwartz Z. 24R,25-Dihydroxyvitamin D3, lysophosphatidic acid, and p53: a signaling axis in the inhibition of phosphate-induced chondrocyte apoptosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;122(4):264-271. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.05.010.

19. Tetlow L. C., Woolley D. E. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartilage. 2001;9(5):423-431. doi:10.1053/joca.2000.0408.

20. Rogova L. N., Lipov D. S. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of osteoarthrosis. Volgograd scientific and medical journal. 2018;57(1):12-16.

21. Hügle T., Geurts J. What drives osteoarthritis? – synovial versus subchondral bone pathology. Rheumatology (Oxford). 2017;56(9):1461-1471. doi:10.1093/rheumatology/kew389.

22. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage

Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4653. doi:10.3390/ijms20184653.

23. Corrado A., Neve A., Macchiarola A., Gaudio A., Marucci A., Cantatore F. P. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. J Rheumatol. 2013;40(5):684-694. doi:10.3899/jrheum.120845.

24. Giner M., Rios M. A., Montoya M. A., Vázquez M. A., Naji L., Pérez-Cano R. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;113(1-2):46-51. doi:10.1016/j.jsbmb.2008.11.005.

25. Walsh D. A., McWilliams D. F., Turley M. J., Dixon M. R., Fransès R. E., Mapp P. I., Wilson D. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(10):1852-1861. doi:10.1093/rheumatology/keq188.

26. Saetan N., Honsawek S., Tanavalee A., Yuktanandana P., Meknavin S., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Parkpian V. Relationship of plasma and synovial fluid vascular endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis. Int Orthop. 2014;38(5):1099-1104. doi:10.1007/s00264-013-2192-y.

27. Starczak Y., Reinke D. C., Barratt K. R., Russell P. K., Clarke M. V., Davey R. A., Atkins G. J., Anderson P. H. Vitamin D receptor expression in mature osteoclasts reduces bone loss due to low dietary calcium intake in male mice. J Steroid Biochem Mol Biol. 2021;210:105857. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105857.

28. Verlinden L., Janssens I., Doms S., Vanhevel J., Carmeliet G., Verstuyf A. Vdr expression in osteoclast precursors is not critical in bone homeostasis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;195:105478. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105478.

29. Ignatenko G. A., Reznichenko N. A., Fedulichev P. N., Mailyan E. Associations Of The RS1544410 polymorphism in the vitamin D receptor geneand osteoarthritis in postmenopausal women depending on osteoporotic bone tissue disorders. Medical Newsletter of Vyatka. 2023;80(4):12-16. doi:10.24412/2220-7880-2023-4-12-16.

30. Ignatenko G. A., Reznichenko N. A., Fedulichev P. N., Maylyan E. A. Polymorphic variants of the vitamin D receptor gene in osteoarthritis in postmenopausal women. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2024;23(1):66-71. doi:10.37903/vsgma.2024.1.8.

31. Maylyan E. A., Maylyan D. E. Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors. Medical Herald of the South of Russia. 2016;1:33-40. doi:10.21886/2219-8075-2016-1-33-40.

32. Maylyan E. A., Ignatenko G. A., Reznicenko N. A. Risk of postmenopausal osteoporosis and cytokine levels depending on the rs2234693 polymorphism of the ESR1 gene. Transbaikal Medical Bulletin. 2018;1:45-51.

33. Fedulichev P. N. Traditional risk factors for the development of osteoarthritis. Medical and social problems of the family. 2022;27(4):117-124.

34. Mailyan E. A., Esedova A. E., Reznicenko N. A., Rumyantseva Z. S., Idrisova M.A., Zyablitsev D. V., Kostetskaya N. I., Vorozhko A. A. The role of vitamin D in the regulation of immune factors involved in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik. 2021;24(3):97-104. doi:10.37279/2070-8092-2021-24-3-97-104.

35. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 2020;12(7):2097. doi:10.3390/nu12072097.

36. Martens P. J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A. C. Vitamin D's Effect on Immune Function. Nutrients. 2020;12(5):1248. doi:10.3390/nu12051248.

37. Rai V., Dietz N. E., Dilisio M. F., Radwan M. M., Agrawal D. K. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):203. doi:10.1186/s13075-016-1099-6.

38. Bashir S., Sharma Y., Elahi A., Khan F. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. Inflamm Res. 2016;65(1):1-11. doi:10.1007/s00011-015-0874-1.

39. Liu Y. C., Zou X. B., Chai Y. F., Yao Y. M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. Int J Biol Sci. 2014;10(5):520-529. doi:10.7150/ijbs.8879.

40. Rai V., Radwan M. M., Agrawal D. K. IL-33, IL-37, and Vitamin D Interaction Mediate Immunomodulation of Inflammation in Degenerating Cartilage. Antibodies (Basel). 2021;10(4):41. doi:10.3390/antib10040041.

41. Yang Y., Liu F., Tang M., Yuan M., Hu A., Zhan Z., Li Z., Li J., Ding X., Lu L. Macrophage polarization in experimental and clinical choroidal neovascularization. Sci Rep. 2016;6:30933. doi:10.1038/srep30933.

42. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. Nutrients. 2018;10(11):1656. doi:10.3390/nu10111656.

43. Eckard A. R., O'Riordan M. A., Rosebush J. C., Lee S. T., Habib J. G., Ruff J. H., Labbato D., Daniels J. E., Uribe-Leitz M., Tangpricha

V., Chahroudi A., McComsey G. A. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. Antivir Ther. 2018;23(4):315-324. doi:10.3851/IMP3199.

44. Rolf L., Muris A. H., Hupperts R., Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells--the multiple sclerosis perspective. Immunology. 2016;147(3):275-284. doi:10.1111/imm.12572.

45. Yamamoto E. A., Nguyen J. K., Liu J., Keller E., Campbell N., Zhang C. J., Smith H. R., Li X., Jørgensen T.N . Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. Nutrients. 2020;12(2):291. doi:10.3390/nu12020291.

46. Infante M., Ricordi C., Sanchez J., Clare-Salzler M.J., Padilla N., Fuenmayor V., Chavez C., Alvarez A., Baidal D., Alejandro R., Caprio M., Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. Nutrients. 2019;11(9):2185. doi:10.3390/nu11092185.

47. Fernandes T. L., Gomoll A. H., Lattermann C., Hernandez A. J., Bueno D. F., Amano M. T. Macrophage: A Potential Target on Cartilage Regeneration. Front Immunol. 2020;11:111. doi:10.3389/fimmu.2020.00111.

48. Sanchez-Lopez E., Zhong Z., Stubelius A., Sweeney S. R., Booshehri L. M., Antonucci L., Liu-Bryan R., Lodi A., Terkeltaub R., Lacal J. C., Murphy A. N., Hoffman H. M., Tiziani S., Guma M., Karin M. Choline Uptake and Metabolism Modulate Macrophage IL-1β and IL-18 Production. Cell Metab. 2019;29(6):1350-1362.e7. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.011.

49. Yan Z., Qi W., Zhan J., Lin Z., Lin J., Xue X., Pan X., Zhou Y. Activating Nrf2 signalling alleviates osteoarthritis development by inhibiting inflammasome activation. J Cell Mol Med. 2020;24(22):13046-13057. doi:10.1111/jcmm.15905.

50. Duan A., Shen K., Li B., Li C., Zhou H., Kong R., Shao Y., Qin J., Yuan T., Ji J., Guo W., Wang X., Xue T., Li L., Huang X., Sun Y., Cai Z., Liu W., Liu F. Extracellular vesicles derived from LPS-preconditioned human synovial mesenchymal stem cells inhibit extracellular matrix degradation and prevent osteoarthritis of the knee in a mouse model. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):427. doi:10.1186/s13287-021-02507-2.

51. Chen X., Li Y., Zhang M., Wu X., Zhu J. Silencing LCK inactivates the NF-κB pathway to attenuate cartilage injury in osteoarthritis: an in vivo and in vitro study. J Gene Med. 2021:e3387. doi:10.1002/jgm.3387.

52. Duan A., Ma Z., Liu W., Shen K., Zhou H., Wang S., Kong R., Shao Y., Chen Y., Guo W., Liu F. 1,25-Dihydroxyvitamin D Inhibits Osteoarthritis by Modulating Interaction Between Vitamin D Receptor and NLRP3 in Macrophages. J Inflamm Res. 2021;14:6523-6542. doi:10.2147/JIR.S339670.

53. He Z., Song Y., Yi Y., Qiu F., Wang J., Li J., Jin Q., Sacitharan P. K. Blockade of IL-33 signalling attenuates osteoarthritis. Clin Transl Immunology. 2020;9(10):e1185. doi:10.1002/cti2.1187.

54. Anari H., Enteshari-Moghaddam A., Abdolzadeh Y. Association between serum Vitamin D deficiency and Knee Osteoarthritis. Mediterr J Rheumatol. 2020;30(4):216-219. doi:10.31138/mjr.30.4.216.

55. Zafeiris E. P., Babis G. C., Zafeiris C. P., Chronopoulos E. Association of vitamin D, BMD and knee osteoarthritis in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2021;21(4):509-516.

56. Antony B., Ding C. Vitamin D and osteoarthritis: disparity between observational studies and clinical trials. Int J Rheum Dis. 2017;20(6):671-674. doi:10.1111/1756-185X.13133.

57. Osati S., Homayounfar R., Hajifaraji M. Metabolic effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient patients (a double-blind clinical trial). Diabetes Metab Syndr. 2016;10(2(1)):S7-S10. doi:10.1016/j.dsx.2016.01.007.

58. McAlindon T. E., Dawson-Huges B., Driban J., Nuite M., Lee J. Y., Priceet L. L. Clinical trial of vitamin D to reduce pain and structural progression of knee osteoarthritis (OA). Arthritis Rheum. 2010;62(10):706.

59. Yu Y., Liu D., Feng D., Zhao J. Association between Vitamin D and Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Meta-analysis. Z Orthop Unfall. 2021;159(3):281-287. doi:10.1055/a-1098-8815.

60. McAlindon T., LaValley M., Schneider E., Nuite M., Lee J. Y., Price L. L., Lo G., Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(2):155-162. doi:10.1001/jama.2012.164487.

61. Askari A., Ariya M., Davoodi S. H., Shahraki H. R., Ehrampoosh E., Homayounfar R. Vitamin K and D Status in Patients with Knee Osteoarthritis: An Analytical Cross-sectional Study. Mediterr J Rheumatol. 2021;32(4). 350-357. doi:10.31138/mjr.32.4.350.

62. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A., Anomasiri W., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. Nutrients. 2017;9(8):799. doi:10.3390/nu9080799.

УДК 616-056.52-:618.1]- 055.2 DOI:10.5281/ZENODO.23331722

ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН КАК СИСТЕМНЫЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА РЕПРОДУКЦИИ

Шурыгина О. В., Косорлукова О. А., Тугушев М. Т., Петрова А. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, ул. Чапаевская 89, Самара, Россия

Для корреспонденции: Косорлукова Ольга Андреевна, специалист лаборатории трансляционных технологий и междисциплинарных связей, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», e-mail: o.a.kosorlukova@samsmu.ru

For correspondence: Olga A. Kosorlukova, specialist of the Laboratory of Translational Technologies and Interdisciplinary Connections, Samara State Medical University, e-mail: o.a.kosorlukova@samsmu.ru

Information about authors:

Shurygina O. V., http://orcid.org/0000-0002-1413-3328
Kosorlukova O. A., https://orcid.org/0009-0001-9544-4127
Tugushev M. T., https://orcid.org/0000-0002-3328-3217
Petrova A. A., http://orcid.org/0000-0001-5684-2109

РЕЗЮМЕ

Ожирение рассматривается как системный фактор, ассоциированный с нарушением регуляции репродуктивной функции на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о влиянии ожирения на цитофизиологические характеристики ооцитов, ранний эмбриогенез, рецептивность эндометрия и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Ожирение ассоциировано с изменением морфометрических, метаболических и биохимических характеристик ооцитов. В частности, у пациенток с ожирением отмечается уменьшение диаметра ооцитов, изменения их липидного профиля, характеризующиеся дисбалансом полиненасыщенных жирных кислот, изменение динамики эмбрионального развития, а также сниженное потребление глюкозы и повышенный уровень эндогенных триглицеридов на стадии бластоцисты. На уровне эндометрия ожирение ассоциировано с дисрегуляцией транскриптомного профиля, нарушением процессов децидуализации и иммунного ответа, что приводит к снижению рецептивности и частоты имплантации. Клинические проявления включают снижение частоты наступления беременности и живорождения, а также повышенный риск невынашивания. Рассматриваются современные подходы к коррекции метаболических нарушений, направленные на оптимизацию эмбриологических и клинических исходов у пациенток с ожирением. В данном обзоре использованы источники на английском и русском языках, преимущественно за период с 2015 по 2025 годы. Поиск литературы проводился в международных и российских базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science, ResearchGate, eLibrary и CyberLeninka. Отбор источников осуществлялся с использованием комбинаций ключевых слов и терминов, отражающих основные аспекты темы, включая: obesity, bodymass index (BMI), overweight, infertility, in vitro fertilization (IVF), pregnancy rate, live birth.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, эмбриологические исходы, вспомогательные репродуктивные технологии.

WOMEN'S OBESITY AS A SYSTEMATIC FACTOR IN REPRODUCTIVE DYSFUNCTION

Shurygina O. V., Kosorlukova O. A., Tugushev M. T., Petrova A. A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Obesity is considered a systemic factor associated with impaired regulation of reproductive function at the cellular, tissue, and organismal levels. The aim of this review is to systematize current data on the impact of obesity on the cytophysiological characteristics of oocytes, early embryogenesis, endometrial receptivity, and the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs. Obesity is associated with changes in the morphometric, metabolic, and biochemical characteristics of oocytes. In particular, obese patients exhibit a reduction in oocyte diameter, changes in their lipid profile characterized by an imbalance of polyunsaturated fatty acids, altered dynamics of embryonic development, as well as reduced glucose uptake and elevated levels of endogenous triglycerides at the blastocyst stage. At the endometrial level, obesity is associated with dysregulation of the transcriptional profile, impaired decidualization, and an abnormal immune response, leading to reduced receptivity and a lower implantation rate. Clinical manifestations include a lower rate of conception and live birth, as well as an increased risk of miscarriage. This review examines current approaches to correcting metabolic disorders aimed at optimizing embryological and clinical outcomes in obese patients. Sources in English and Russian, primarily from the period 2015 to 2025, were used in this review. The literature search was conducted in international and Russian databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, ResearchGate, eLibrary, and CyberLeninka. Sources were selected using combinations of keywords and terms reflecting the main aspects of the topic, including: obesity, body mass index (BMI), overweight, infertility, in vitro fertilization (IVF), pregnancy rate, live birth.

Key words: obesity, body mass index, embryological outcomes, assisted reproductive technologies.

Ожирение – системный фактор, влияющий на каждый этап репродуктивного процесса и сопровождающийся перестройкой метаболизма клетки, липидного гомеостаза и сигнальных путей регуляции. Изменения, индуцированные метаболическим стрессом, формируют клеточную среду, потенциально неблагоприятную для созревания гамет, эмбрионального развития, имплантации и дальнейшего течения беременности. Качество гамет и эмбрионов является ключевым условием реализации репродуктивной функции. Это особенно актуально в условиях роста распространённости ожирения среди женщин фертильного возраста [1].

Увеличение частоты метаболических нарушений в популяции напрямую коррелирует с ростом частоты бесплодия и снижением эффективности программ ВРТ [2]. В этой связи, ожирение следует рассматривать как фактор клеточной дисрегуляции, способный влиять на эндокринный гомеостаз, гаметогенез, имплантацию и ранний эмбриогенез. Настоящий обзор посвящен влиянию ожирения на состояние ооцитов, эмбриональное развитие, процессы имплантации и эмбриологические и клинические исходы. Рассматриваются механизмы, лежащие в основе выявленных изменений, а также обсуждаются возможные стратегии коррекции метаболически обусловленных нарушений.

Влияние ожирения на цитофизиологию ооцитов

Прямым свидетельством влияния ожирения на качество ооцитов является изменение их физических характеристик. Так, наличие ожирения ассоциировано со статистически значимым уменьшением диаметра ооцитов даже при отсутствии других патологий, таких как СПКЯ [3].

Интересны цитофизиологические характеристики: такие ооциты после оплодотворения быстрее достигают стадии морулы, а на стадии бластоцисты демонстрируют сниженное потребление глюкозы и повышенный уровень эндогенных триглицеридов. В результате, в таких бластоцистах отмечен меньший объем количества клеток, в особенности клеток трофэктодермы [4].

Биохимический анализ ооцитов человека демонстрирует, что ожирение связано с изменением их липидного состава, в частности, с дефицитом n-3 полиненасыщенных жирных кислот. Профиль жирных кислот в ооцитах изменяется в зависимости от стадии их созревания, при этом ооциты на стадии MII у женщин с избыточным весом имеют более низкий уровень насыщенных жирных кислот и более высокий уровень мононенасыщенных жирных кислот. Это связано с повышенной активностью дельта-9-десатуразы, которая катализирует превращение насыщенных жирных кислот в мононенасыщенные. Нарушение состава жирных кислот в ооцитах женщин с ожирением, повышение уровня DHA (докозагексаеновая кислота) и снижение EPA (эйкозапентаеновая кислота) могут быть механизмами, влияющими на снижение компетентности ооцитов [5]. Термин «компетентность ооцитов» мы понимаем как определяющий фактор, влияющий на успешное оплодотворение и формирование качественных эмбрионов, способных к имплантации [6].

Также измененный липидный профиль ооцитов способствует программированию метаболических нарушений у потомства [5]. Существует гипотеза, что более низкий уровень n-3 полиненасыщенных жирных кислот в фолликулярной жидкости может быть следствием их активного поглощения более качественными ооцитами, но данная гипотеза требует проверки, учитывая низкое содержание n-3 полиненасыщенных жирных кислот в самих ооцитах [7].

В ретроспективном исследовании, куда были включены 1721 пациентки, проходившие первую программу ЭКО со свежими собственными ооцитами, у женщин с ожирением II и III степени, несмотря на получение сопоставимого количества зрелых ооцитов с группой пациенток с нормальной массой тела, статистически значимо снижалось количество нормально оплодотворенных ооцитов, а также наблюдался более низкий пиковый уровень эстрадиола [8].

Влияние ожирения на эмбриональное развитие

Оценивая влияние ожирения на морфокинетические параметры эмбрионов, можно отметить, что высокий индекс массы тела оказывал негативное влияние на темпы эмбрионального развития: эмбрионы женщин с ожирением достигали стадии 5 бластомеров и 8 бластомеров значимо позже, чем эмбрионы женщин с нормальной массой тела [9]. У пациенток с избыточной массой тела и ожирением отмечается статистически значимое снижение доли бластоцист высокого качества по сравнению с женщинами с дефицитом массы тела и нормальной массой тела [10]. Кроме того, эмбрионы, полученные от пациенток с дефицитом массы тела (ИМТ <18.5), достигают стадии 8 бластомеров в среднем на 4,5 часа раньше, чем эмбрионы женщин с нормальной массой тела и ожирением [11].

В отличие от предыдущих работ, в одном из исследований было выявлено ускорение эмбрионального развития у женщин с ожирением, чей индекс массы тела составлял 30-39.9. Эмбрионы в данной группе достигали стадии 2 бластомеров значимо быстрее, чем эмбрионы женщин с нормальной, избыточной массой тела и даже с морбидным ожирением.

Данный эффект сохранялся и на последующих стадиях эмбрионального развития. То есть в настоящее время не установлено прямой, линейной зависимости между индексом массы тела и скоростью развития эмбриона [12]. Вместе с тем, статистически значимое влияние ИМТ матери на большинство параметров развития эмбрионов отсутствует [13].

Влияние ожирения на имплантацию

Ожирение связано с изменением экспрессии генов эндометрия, особенно в период имплантации (19-24 дни менструального цикла). Так, у пациенток с ожирением был идентифицирован 151 ген с нарушенной регуляцией по сравнению с контрольной группой, при этом выраженность данных изменений усиливалась при сочетании ожирения с синдромом поликистозных яичников или бесплодием [14]. Также продемонстрировано наличие 1419 генов со значительными различиями в экспрессии у женщин с избыточной массой тела и ожирением, которые не смогли забеременеть, при этом 30% всех выявленных путей были связаны с иммунным ответом и воспалением [15]. Проведя анализ транскриптомного профиля, в одном из исследований описано нарушение экспрессии ряда генов (XCL1, XCL2, HMHA1, S100A1, KLRC1, COTL1, COL16A1, KRT7 и MFAP5) эндометрия в период имплантации у пациенток с ожирением. Пониженная экспрессия характерна для COL16A1, COTL1, HMHA1, KRCL1, XCL1 и XCL2; более высокая экспрессия - для KRT7, MFAP5 и S100A1. Известно, что вышеперечисленные гены регулируют хемокиновую и цитокиновую активность иммунной системы, участвуют в организации экстрацеллюлярного матрикса и осуществляют контроль протеинсвязывающей функции [16]. Также было отмечено изменение профилей экспрессии генов у женщин с ожирением, в частности, играющих ключевую роль в успехе имплантации [17].

Ожирение влияет и на уровень адипоцитокинов – снижение экспрессии лептина (LEP) и рецепторов адипонектина (ADIPOR1/R2) негативно влияет на рецептивность эндометрия. В частности, лептин оказывает дозозависимое влияние на гены имплантации (MMP9, HB-EGF, ITGB3, IL1B) [18]. Важную роль в успешной имплантации играет скоординированное действие липидов и их производных, а именно n-3 и n-6 полиненасыщенных жирных кислот, эндоканнабиноидов (например, анандамид) и простагландинов (PGE2, PGF2a, PGI2 и другие) [19].

Метаболические изменения, ассоциированные с ожирением, рассматриваются в ряде исследований как один из факторов, способствующих снижению рецептивности эндометрия. Так, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность нарушают эндометриальную функцию, подавляя ключевые маркеры децидуализации (IGFBP-1), нарушая сигнализацию инсулина и утилизацию глюкозы, что в конечном итоге приводит к снижению частоты имплантации. Избыток андрогенов, в свою очередь, подавляет экспрессию критически важных генов, таких как HOXA10 и WT1, и ингибирует ключевые метаболические пути (пентозофосфатный путь), необходимые для децидуализации эндометрия [20]. Высокий уровень лептина при метаболическом синдроме также влияет на развитие эндометрия и имплантацию. Адипоциты продуцируют лептин, что приводит к нарушению метаболизма глюкозы и способствует развитию гиперандрогении. Нарушается баланс таких гормонов, как резистин, грелин и адипонектин, что дополнительно влияет на фолликулогенез и состояние эндометрия [21].

Молекулярные и метаболические нарушения находят отражение на морфологическом уровне. У пациенток с ожирением, особенно при наличии неразвивающейся беременности в анамнезе, описаны признаки структурной дезорганизации децидуальной ткани, включающие аваскуляризацию либо гиповаскуляризацию ворсин хориона, отек и дегенеративные изменения стромы, отложение фибриноида, а также дистрофические изменения клеток [22]. При ожирении происходит трансформация стромальных клеток из фибробластных форм в круглые, полигональные, эпителиоидные, децидуальные клетки [23]. Дополнительно выявляются геморрагические изменения в интервиллезном пространстве, признаки регрессивных изменений железистого аппарата и лимфоцитарная инфильтрация [22].

Исходы у женщин с ожирением

Материнское ожирение ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. В группах с избыточной массой тела и ожирением выявлено снижение частоты наступления беременности [24] постепенное и значимое снижение вероятности частоты живорождения [25]. Помимо этого, при анализе 22 обзоров был сделан вывод, что гестационный сахарный диабет, преэклампсия, гипертоническая болезнь, депрессия с большей вероятностью возникают у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Также у пациенток с ожирением в сравнении с пациентками с нормальной массой тела выше продолжительность пребывания в стационаре в послеродовом периоде – 2.12 дня против 1.29-1.79 дня в остальных группах [26].

Материнское ожирение также связано с повышенным риском преждевременных родов, рождением крупного плода - даже соблюдая рекомендации NAM (National academy of medicine),

данный риск превышает 10% у женщин с ожирением II и III степени [27], пороками развития плода, врождёнными аномалиями и увеличением рисков перинатальной смерти [22;24]. Риск выкидыша повышен на 31%, внутриутробной гибели плода – на 34% при ИМТ≥30 и в 3.5 раза при ИМТ≥40 [29]. Согласно результатам метаанализа, объединяющего данные 6 исследований, включая 3800 женщин с ожирением, 3792 – с избытком массы тела и 17 146 – с нормальным весом, частота самопроизвольных выкидышей у пациенток с ожирением достигала 16,6%, тогда как у женщин с нормальной массой тела данный показатель составлял 10,7% [30]. К аналогичному заключению пришли авторы большого ретроспективного исследования, включавшего исходы 844 беременностей у 491 женщины с ПНБ в анамнезе. Показано, что у пациенток с ожирением существенно повышен риск невынашивания последующей беременности по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Данные регрессионного анализа в этом исследовании показали, что высокий ИМТ является вторым по значимости предиктивным фактором в отношении исхода беременности после старшего репродуктивного возраста пациенток [31].

Клинические стратегии для улучшения эмбриологических исходов, перспективы исследований

Существует небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, посвященных анализу вмешательств, направленных на улучшение исходов у пациенток с ожирением, которые проходят лечение бесплодия методами ВРТ.

Терапией первой линии является диета и изменение образа жизни. Пилотное исследование, в которое была включена 41 пациентка, оценивало влияние 12-недельной диеты и физических упражнений перед вступлением в программу ЭКО на частоту наступления беременности (ЧНБ) у женщин с ожирением. Снижение массы тела в среднем на 5,9 кг в исследуемой группе сопровождалось достоверным увеличением частоты живорождений (61,9% против 30%) по сравнению с группой без предварительного вмешательства [32]. В одном из исследований было проанализировано влияние 12-недельной диеты в сочетании с ведением дневника питания, физической нагрузкой и совместной работой с диетологом. В результате, процент оплодотворения в анализируемой группе составил 73% против 49% в группе контроля, ЧНБ был в 3,4 раза выше по сравнению с группой контроля (48% против 14%), частота живорождения – в 3,1 раз выше (44% против 14%). Также после прохождения 12-недельной программы у пациенток отмечался более высокий уровень эстрадиола по сравнению с контрольной группой [33].

Медикаментозная терапия играет вспомогательную роль. Основной линией препаратов, используемых при лечении ожирения, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), а именно лираглутид, семаглутид и тирезпатид. Применение аГПП-1 (лираглутида) в комбинации с метформином перед вступлением в программу ЭКО ассоциировано с повышением частоты имплантации эмбриона [34]. Также существует гипотеза, что увеличение частоты имплантации может быть следствием противовоспалительных свойств терапии данными препаратами [35]. Однако необходима своевременная отмена аГПП-1 и ГИП перед проведением программ ВРТ в целях минимизации риска осложнений. Комплексное вмешательство, включающее модификацию образа жизни, редукционную диету, применение ингибиторов липаз (орлистат) в комбинации со вспомогательными веществами способствует значимому снижению массы тела и нормализации гормонального профиля, потенциально снижая риск гиперпластических процессов и репродуктивных потерь [36].

Бариатрическая хирургия является одной из крайних мер. Данная процедура даёт эффект долгосрочной потери веса и улучшения самочувствия, однако прямых доказательств ее положительного влияния на исходы программ ВРТ практически нет, имеющиеся данные ограничены небольшими исследованиями [37]. В ретроспективном исследовании, включающим в себя анализ исходов у 40 пациенток, было выявлено увеличение количества полученных ооцитов, увеличение количества ооцитов и эмбрионов высокого качества, большее количество оплодотворенных ооцитов, а также повышение показателей ЧНБ (37,5%) и частоты живорождения (35%) в группе пациенток после бариатрической операции [38]. По данным систематического обзора, в который было включено 11 исследований, наибольшая потеря веса у пациенток, планирующих вступить в программу ВРТ, была достигнута с помощью бариатрической хирургии. Исходы были крайне высокими – частота наступления беременности составила 88%, частота живорождения – 83% [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным современной литературы, ожирение, как системный фактор нарушения процессов репродукции, оказывает негативное воздействие на клеточные, молекулярные и тканевые механизмы, что отрицательно влияет на реализацию репродуктивной функции. Метаболические и гормональные нарушения, ассоци-



Рис.1. Систематизация литературных данных. Схематическое изображение влияния ожирения на цито- и гистофизиологию ооцитов, эмбрионов, эндометрия, клинические эффекты и возможные стратегии их коррекции.
Fig. 1. Systematization of literature data. Schematic representation of the impact of obesity on the cyto- and histophysiology of oocytes, embryos, and the endometrium, as well as clinical effects and possible strategies for their correction.

ированные с ожирением, приводят к изменению цитофизиологических характеристик и липидного обмена в ооцитах, что в дальнейшем отражается на потенциале развития эмбрионов. Наряду с этим, ожирение сопровождается нарушением рецептивности эндометрия, влияет на процессы децидуализации, иммунного ответа и экспрессии генов, критически важных для имплантации. В совокупности данные изменения способствуют снижению эффективности программ ВРТ, а также увеличивают частоту репродуктивных потерь и неблагоприятных исходов беременности.

Очевидно, что необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований для определения влияния ожирения и метаболических нарушений на цитофизиологию ооцитов и формирующихся эмбрионов. Оценка эффективности стратегий прегравидарной подготовки, ведения пациентов на эмбриологическом и клиническом этапе программ ВРТ является одной из основополагающих задач современной репродукции человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Penzias A., Azziz R., Bendikson K., Falcone T., Hansen K., Hill M., et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1266-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.

2. Есжанова А. А., Халмуратова К. Ж., Сагандыкова Г. А., Куаныш С., Кенесары А. С., Мукышбекова М. Е. Ожирение и фертильность: обзор литературы. Репродуктивная медицина. 2023;55(2):39-45. doi:10.37800/RM.2.2023.39-45.

3. Marquard K. L., Stephens S. M., Jungheim E. S., Ratts V. S., Odem R. R., Lanzendorf S., et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. 2011;95(6):2146-9, 2149.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.026.

4. Leary C., Leese H.J., Sturmey R.G. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. Hum Reprod. 2015;30(1):122-32. doi:10.1093/humrep/deu276.

5. Matorras R., Exposito A., Ferrando M., Mendoza R., Larreategui Z., Laínz L., et al. Oocytes of women who are obese or overweight have lower levels of n- 3 polyunsaturated fatty acids compared with oocytes of women with normal weight. Fertil Steril. 2020;113(1):53-61. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.08.059.

6. Попова О. О., Шурыгина О. В., Юхимец С. Н., Сараева Н. В., Петрова А. А., Минаева Т. В., Шурыгин С. А. Эффективность применения искусственной активации ооцитов ионофорами кальция в программах ВРТ у пациентов с неблагоприятным репродуктивным анамнезом: эмбриологические и клинические исходы. Морфологические ведомости. 2025;33(4):id-991. doi:10.20340/mv-mn.2025.33(4).991.

7. Liu Y., Tilleman K., Vlaeminck B., Gervais R., Chouinard P.Y., De Sutter P., et al. The fatty acid composition in follicles is related to the developmental potential of oocytes up to the blastocyst stage: a single-centre cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):107. doi:10.1186/s12958-022-00974-7.

8. Shah D. K., Missmer S. A., Berry K. F., Racowsky C., Ginsburg E. S. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In

Vitro Fertilization. Obstet Gynecol. 2011;118(1):63-70. doi:10.1097/AOG.0b013e31821fd360.

9. Bartolacci A., Buratini J., Moutier C., Guglielmo M. C., Novara P. V., Brambillasca F., et al. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. J Assist Reprod Genet. 2019;36(6):1109-16. doi:10.1007/s10815-019-01456-3.

10. Blais I., Koifman M., Lahav-Baratz S., Younes G., Weiner-Megnazi Z., Oron G. P-209 Overweight and obese women have slower developing embryos and a lower rate of morphokinetic top-quality blastocysts compared to underweight and normal weight women. Hum Reprod. 2022;37(Supplement _1):deac107.202. doi:10.1093/humrep/deac107.202.

11. Kassi L. A., McQueen D. B., Kimelman D., Confino R., Yeh C., Hutchinson A., et al. Body mass index, not race, may be associated with an alteration in early embryo morphokinetics during in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2021;38(12):3091-8. doi:10.1007/s10815-021-02350-7.

12. Piquette T., Rydze R.T., Pan A., Bosler J., Granlund A., Schoyer K.D. The effect of maternal body mass index on embryo division timings in women undergoing in vitro fertilization. FS Rep. 2022;3(4):324-31. doi:10.1016/j.xfre.2022.10.004.

13. Younes G., Kugelman N., Blais I., Lahav-Baratz S., Assaf W., Koifman M., et al. Does obesity affect embryo development and quality? A retrospective analysis. Reprod Biomed Online. 2025;51(4):104753. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104753.

14. Bellver J., Martínez-Conejero J.A., Labarta E., Alamá P., Melo M.A.B., Remohí J., et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;95(7):2335-2341.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.

15. Salamun V., Bokal E.V., Maver A., Papler T.B. RETRACTED: Transcriptome study of receptive endometrium in overweight and obese women shows important expression differences in immune response and inflammatory pathways in women who do not conceive. Laganà A.S., editor. PLOS ONE. 2021;16(12):e0261873. doi:10.1371/journal.pone.0261873.

16. Comstock I. A., Diaz-Gimeno P., Cabanillas S., Bellver J., Sebastian-Leon P., Shah M., et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. Fertil Steril. 2017;107(3):740-748.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.11.009.

17. Brewer C. J., Balen A. H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction. 2010;140(3):347-64. doi:10.1530/REP-09-0568.

18. Gonnella F., Konstantinidou F., Donato M., Gatta D. M. P., Peserico A., Barboni B., et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility. Int J Mol Sci. 2024;25(13):6855. doi:10.3390/ijms25136855.

19. Yang T., Zhao J., Liu F., Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. Hum Reprod Update. 2022;28(6):858-89. doi:10.1093/humupd/dmac026.

20. Schulte M. M. B., Tsai J. he, Moley K. H. Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation. Reprod Sci. 2015;22(1):6-14. doi:10.1177/1933719114561552.

21. Basile G., Marinelli S., Napoletano G., Straccamore M. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. Acta Biomed Atenei Parm. 2022;93(4):e2022278. doi:10.23750/abm.v93i4.13466.

22. Кузьмина Е. А., Оразмурадов А. А., Гаганов Л. Е., Новгинов Д. С., Доронина О. К., Дикая М. С. Морфологические особенности ранних репродуктивных потерь при ожирении. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2025. 13(3):46-52. doi:10.33029/2303-9698-2025-13-3-46-52.

23. Кузьмина Е. А., Сохова З. М., Семятов С. М., Ахматова А. Н., Зулумян Т. Н., Оразмурадова А. А. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями. Доктор.Ру. 2024;23(5):62-6. doi:10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66.

24. García-Ferreyra J., Carpio J., Zambrano M., Valdivieso-Mejía P., Valdivieso-Rivera P. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. JBRA Assist Reprod. 2021;25(3):394-402. doi:10.5935/1518- 0557.20200105.

25. Peterson A., Wu H., Kappy M., Kucherov A., Singh M., Lieman H., et al. Higher live birth rates are associated with a normal body mass index in preimplantation genetic testing for aneuploidy frozen embryo transfer cycles: a Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System study. Fertil Steril. 2024;121(2):291-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.11.005.

26. Avcı M.E., Şanlıkan F., Çelik M., Avcı A., Kocaer M., Göçmen A. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(17):2080-3. doi:10.3109/14767058.2014.978279.

27. Faucher M.A., Barger M.K. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review.

Women Birth. 2015;28(3):e70–9. doi:10.1016/j.wombi.2015.03.006.

28. Hu D., Huang B., Xiong M., Yao J., Yang S., Wu R., et al. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology. Sci Rep. 2022;12(1):18858. doi:10.1038/s41598-022-23576-0.

29. Marchi J., Berg M., Dencker A., Olander E.K., Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. Obes Rev. 2015;16(8):621-38. doi:10.1111/obr.12288.

30. Boots C., Stephenson M. D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med. 2011;29(6):507-13. doi:10.1055/s-0031-1293204.

31. Metwally M., Saravelos S. H., Ledger W. L., Li T.C. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2010;94(1):290-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.

32. Espinós J. J., Polo A., Sánchez-Hernández J., Bordas R., Pares P., Martínez O., et al. Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. Reprod Biomed Online. 2017;35(4):417-24. doi:10.1016/j.rbmo.2017.06.019.

33. Sim K. A., Dezarnaulds G. M., Denyer G. S., Skilton M. R., Caterson I. D. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. Clin Obes. 2014;4(2):61-8. doi:10.1111/cob.12048.

34. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):1-11. doi:10.1530/EJE-18-0175.

35. Jensterle M., Janez A., Fliers E., DeVries J. H., Vrtacnik-Bokal E., Siegelaar

36. S. E. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. Hum Reprod Update. 2019;25(4):504-17. doi:10.1093/humupd/dmz019.

37. Липатов И. С., Калинкина О. Б. Пути преодоления проблемы ожирения у пациентки с патологией репродуктивной системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3):314-–319. doi:10.31146/1682- 8658-ecg-235-3-314-319.

38. Khairy M., Rajkhowa M. Effect of obesity on assisted reproductive treatment outcomes and its management: a literature review. Obstet Gynaecol. 2017;19(1):47–54. doi:10.1111/tog.12343.

39. Milone M., Sosa Fernandez L. M., Sosa Fernandez L.V., Manigrasso M., Elmore U., De Palma G.D., et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? Obes Surg. 2017;27(8):2106–12. doi:10.1007/s11695-017-2614-9.

40. Sim K. A., Partridge S. R., Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. Obes Rev. 2014;15(10):839–50. doi:10.1111/obr.12217.

REFERENCES

1. Penzias A., Azziz R., Bendikson K., Falcone T., Hansen K., Hill M., et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1266-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.

2. Eszhanova A. A., Khalmuratova K. Zh., Sagandykova G. A., Kuanysh S., Kenessary A. S., Mukyshbekova M. E. Obesity and Fertility: a literature review. Reprod Med. 2023;(2 (55)):39–45. (In Russ.). doi:10.37800/RM.2.2023.39-45.

3. Marquard K. L., Stephens S. M., Jungheim E. S., Ratts V. S., Odem R. R., Lanzendorf S., et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. 2011;95(6):2146-9, 2149.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.026.

4. Leary C., Leese H.J., Sturmey R.G. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. Hum Reprod. 2015;30(1):122-32. doi:10.1093/humrep/deu276.

5. Matorras R., Exposito A., Ferrando M., Mendoza R., Larreategui Z., Laínz L., et al. Oocytes of women who are obese or overweight have lower levels of n- 3 polyunsaturated fatty acids compared with oocytes of women with normal weight. Fertil Steril. 2020;113(1):53-61. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.08.059.

6. Popova O. O., Shurygina O. V., Yukhimets S. N., Saraeva N. V., Petrova A. A., Minaeva T. V., et al. Effectiveness of calcium ionophore artificial oocyte activation in art programs for patients with adverse reproductive history: embryological and clinical outcomes. Morphol Newsl. 2025;33(4):26–36. (In Russ.). doi:10.20340/mv-mn.2025.33(4).991.

7. Liu Y., Tilleman K., Vlaeminck B., Gervais R., Chouinard P.Y., De Sutter P., et al. The fatty acid composition in follicles is related to the developmental potential of oocytes up to the blastocyst stage: a single-centre cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):107. doi:10.1186/s12958-022-00974-7.

8. Shah D. K., Missmer S. A., Berry K. F., Racowsky C., Ginsburg E. S. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In

Vitro Fertilization. Obstet Gynecol. 2011;118(1):63-70. doi:10.1097/AOG.0b013e31821fd360.

9. Bartolacci A., Buratini J., Moutier C., Guglielmo M. C., Novara P. V., Brambillasca F., et al. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. J Assist Reprod Genet. 2019;36(6):1109-16. doi:10.1007/s10815-019-01456-3.

10. Blais I., Koifman M., Lahav-Baratz S., Younes G., Weiner-Megnazi Z., Oron G. P-209 Overweight and obese women have slower developing embryos and a lower rate of morphokinetic top-quality blastocysts compared to underweight and normal weight women. Hum Reprod. 2022;37(Supplement _1):deac107.202. doi:10.1093/humrep/deac107.202.

11. Kassi L. A., McQueen D. B., Kimelman D., Confino R., Yeh C., Hutchinson A., et al. Body mass index, not race, may be associated with an alteration in early embryo morphokinetics during in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2021;38(12):3091-8. doi:10.1007/s10815-021-02350-7.

12. Piquette T., Rydze R.T., Pan A., Bosler J., Granlund A., Schoyer K.D. The effect of maternal body mass index on embryo division timings in women undergoing in vitro fertilization. FS Rep. 2022;3(4):324-31. doi:10.1016/j.xfre.2022.10.004.

13. Younes G., Kugelman N., Blais I., Lahav-Baratz S., Assaf W., Koifman M., et al. Does obesity affect embryo development and quality? A retrospective analysis. Reprod Biomed Online. 2025;51(4):104753. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104753.

14. Bellver J., Martínez-Conejero J.A., Labarta E., Alamá P., Melo M.A.B., Remohí J., et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;95(7):2335-2341.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.

15. Salamun V., Bokal E.V., Maver A., Papler T.B. RETRACTED: Transcriptome study of receptive endometrium in overweight and obese women shows important expression differences in immune response and inflammatory pathways in women who do not conceive. Laganà A.S., editor. PLOS ONE. 2021;16(12):e0261873. doi:10.1371/journal.pone.0261873.

16. Comstock I. A., Diaz-Gimeno P., Cabanillas S., Bellver J., Sebastian-Leon P., Shah M., et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. Fertil Steril. 2017;107(3):740-748.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.11.009.

17. Brewer C. J., Balen A. H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction. 2010;140(3):347-64. doi:10.1530/REP-09-0568.

18. Gonnella F., Konstantinidou F., Donato M., Gatta D. M. P., Peserico A., Barboni B., et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility. Int J Mol Sci. 2024;25(13):6855. doi:10.3390/ijms25136855.

19. Yang T., Zhao J., Liu F., Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. Hum Reprod Update. 2022;28(6):858-89. doi:10.1093/humupd/dmac026.

20. Schulte M. M. B., Tsai J. he, Moley K. H. Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation. Reprod Sci. 2015;22(1):6-14. doi:10.1177/1933719114561552.

21. Basile G., Marinelli S., Napoletano G., Straccamore M. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. Acta Biomed Atenei Parm. 2022;93(4):e2022278. doi:10.23750/abm.v93i4.13466.

22. Kuzmina E.A., Orazmuradov A.A., Gaganov L.E., et al. Morphological features of early reproductive losses in obesity. Obstet Gynecol News Opin Train. 2025;13(3):46–52. (In Russ.). doi:10.33029/2303-9698-2025-13-3-46-52.

23. Kuzmina E.A., Sokhova Z.M., Semyatov S.M., et al. Morphological Features of the Endometrium in Patients with Obesity and Early Reproductive Losses. DoctorRu. 2024;23(5):62–6. (In Russ.). doi:10.31550/1727-2378-2024- 23-5-62-66.

24. García-Ferreyra J., Carpio J., Zambrano M., Valdivieso-Mejía P., Valdivieso-Rivera P. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. JBRA Assist Reprod. 2021;25(3):394-402. doi:10.5935/1518- 0557.20200105.

25. Peterson A., Wu H., Kappy M., Kucherov A., Singh M., Lieman H., et al. Higher live birth rates are associated with a normal body mass index in preimplantation genetic testing for aneuploidy frozen embryo transfer cycles: a Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System study. Fertil Steril. 2024;121(2):291-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.11.005.

26. Avcı M.E., Şanlıkan F., Çelik M., Avcı A., Kocaer M., Göçmen A. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(17):2080-3. doi:10.3109/14767058.2014.978279.

27. Faucher M.A., Barger M.K. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. Women Birth. 2015;28(3):e70–9. doi:10.1016/j.wombi.2015.03.006.

28. Hu D., Huang B., Xiong M., Yao J., Yang S., Wu R., et al. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology. Sci Rep. 2022;12(1):18858. doi:10.1038/s41598-022-23576-0.

29. Marchi J., Berg M., Dencker A., Olander E.K., Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. Obes Rev. 2015;16(8):621-38. doi:10.1111/obr.12288.

30. Boots C., Stephenson M. D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med. 2011;29(6):507-13. doi:10.1055/s-0031-1293204.

31. Metwally M., Saravelos S. H., Ledger W. L., Li T.C. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2010;94(1):290-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.

32. Espinós J. J., Polo A., Sánchez-Hernández J., Bordas R., Pares P., Martínez O., et al. Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. Reprod Biomed Online. 2017;35(4):417-24. doi:10.1016/j.rbmo.2017.06.019.

33. Sim K. A., Dezarnaulds G. M., Denyer G. S., Skilton M. R., Caterson I. D. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. Clin Obes. 2014;4(2):61-8. doi:10.1111/cob.12048.

34. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):1-11. doi:10.1530/EJE-18-0175.

35. Jensterle M., Janez A., Fliers E., DeVries J. H., Vrtacnik-Bokal E., Siegelaar S. E. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. Hum Reprod Update. 2019;25(4):504-17. doi:10.1093/humupd/dmz019.

36. Lipatov I.S., Kalinkina O.B. Ways to overcome the problem of obesity in a patient with reproductive system pathology. Exp Clin Gastroenterol. 2025;(3):314–9. (In Russ.). doi:10.31146/1682-8658-ecg-235-3-314-319.

37. Khairy M., Rajkhowa M. Effect of obesity on assisted reproductive treatment outcomes and its management: a literature review. Obstet Gynaecol. 2017;19(1):47–54. doi:10.1111/tog.12343.

38. Milone M., Sosa Fernandez L. M., Sosa Fernandez L.V., Manigrasso M., Elmore U., De Palma G.D., et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? Obes Surg. 2017;27(8):2106–12. doi:10.1007/s11695-017-2614-9.

39. Sim K. A., Partridge S. R., Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. Obes Rev. 2014;15(10):839-50. doi:10.1111/obr.12217.

Подписано в печать: 27.05.2026 г.
Дата выхода в свет:
Формат 60x84/8. 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