



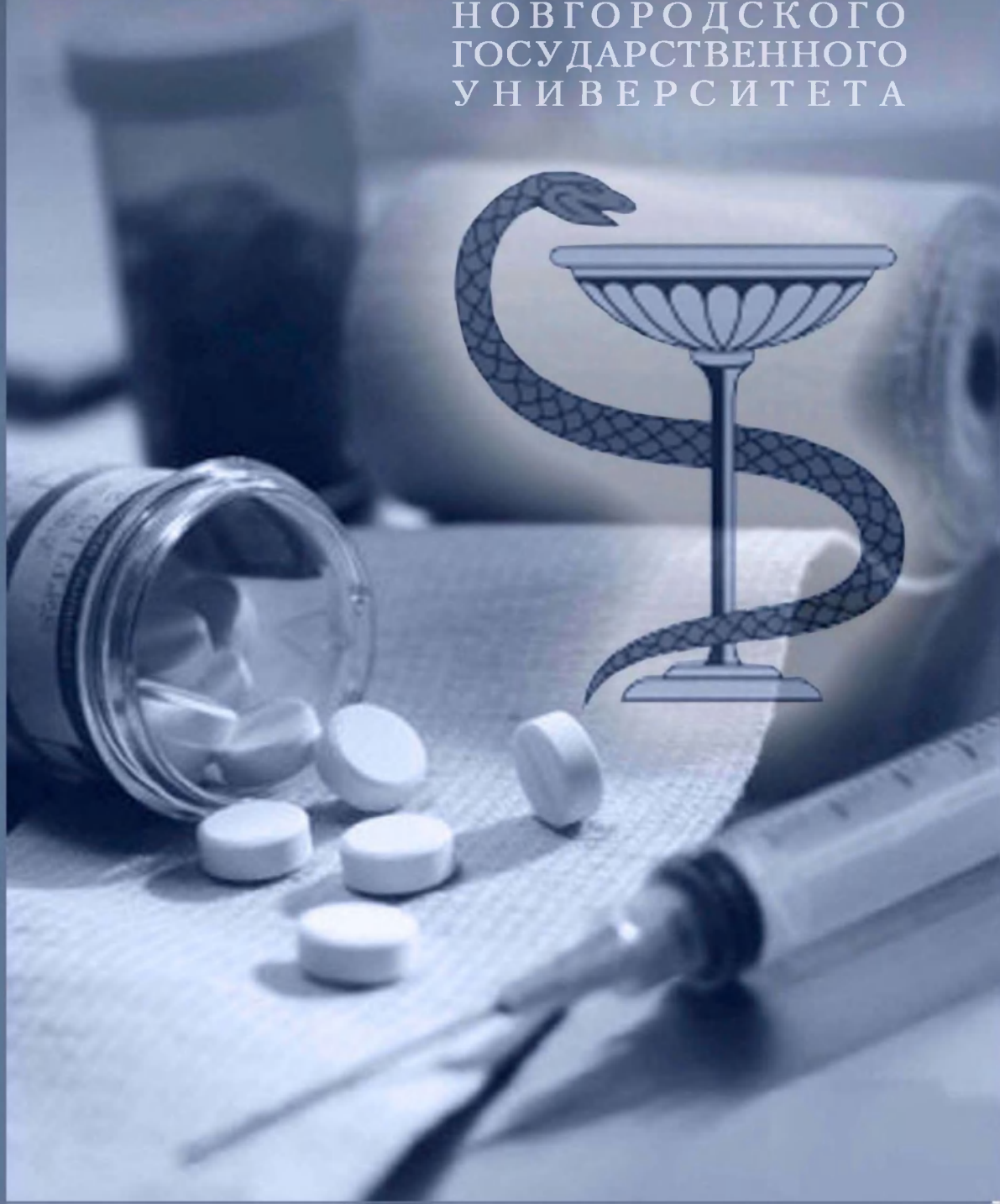
СЕРИЯ
МЕДИЦИНСКИЕ
НАУКИ

ВЕЛИКИЙ
НОВГОРОД

2(140)'2025

ВЕСТНИК ВЕСЛННК

НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА





ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ЕФРЕМЕНКОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ, д.т.н., доц.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФИХТНЕР ОКСАНА АНАТОЛЬЕВНА, д.э.н., доц.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ПРОШИНА Л. Г., д.м.н., проф.,
научный редактор (Великий Новгород)

АРХИПОВ Г. С., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

БЕЛЯКОВ Н. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

ВЕБЕР В. Р., академик РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

ГЕНДЛИН Г. Е., д.м.н., проф. (Москва)

ЕГОРОВА И. А., д.м.н., доцент (Санкт-Петербург)

КАРЕВ В. Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

КЕРИМКУЛОВА А. С., д.м.н., проф.
(Астана, Казахстан)

КОВАЛЕНКО Л. В., д.м.н., проф. (Сургут)

КОТОВ А. В., д.м.н., проф. (Москва)

ЛОБЗИН Ю. В., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МАЗУРОВ В. И., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МЕДИК В. А., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

МОВЧАН К. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

НАСЫРОВ Р. А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

РАДЗИНСКИЙ В. Е., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Москва)

ОКОНЕНКО Т. И., д.м.н., доцент
(Великий Новгород)

СОФРОНОВ Г. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

СУЛИМАНОВ Р. А., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

ТРЕЗУБОВ В. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

ТРОФИМОВА Т. Н., д.м.н., проф., (Санкт-Петербург)

ТУРГУНОВ Е. М., д.м.н., проф. (Караганда, Казахстан)

ЧУЛКОВ В. С., д.м.н., доцент (Великий Новгород)

Учредитель и издатель –

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого»

Адрес издателя и редакции:

173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1308
Факс: +7(8162)974526; Тел.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
2 (140) / 2025

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Верстка Т. С. Григорьева
Редактор перевода К. А. Мазурова
Художественное оформление В. В. Попович
Дизайн обложки И. А. Чижикина

Свидетельство ПИ № 77-17766 от 10.03.2004
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 28.07.2025
Дата выхода 31.07.2025
Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.
Тираж 500 экз. Усл. печ. л. 22,55. Уч.-изд. л. 13,06.

Отпечатано: ИП Копыльцов П. И.,
394052, Россия, Воронеж,
ул. Маршала Неделина, 27, кв. 56



(16+)

© Вестник НовГУ, 2025



EDITOR-IN-CHIEF

EFREMENKOV ANDREY B.,
Dr of Engineering, Assoc. Prof.

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FIKHTNER OXANA A., Dr of Economics, Assoc. Prof.

EDITORIAL BOARD:

PROSHINA L. G., DM, Prof.,
Science Editor (Veliky Novgorod)

ARKHIPOV G. S., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

BELYAKOV N. A., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

VEBER V. R., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

GENDLIN G. E., DM, Prof. (Moscow)

EGOROVA I. A., DM, Assoc. Prof. (Saint Petersburg)

KAREV V. V., DM, Prof. (Saint Petersburg)

KERIMKULOVA A. S., DM, Prof. (Astana,
Kazakhstan)

KOVALENKO L. V., DM, Prof. (Surgut)

KOTOV A. V., DM, Prof. (Moscow)

LOBZIN Yu. V., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MAZUROV V. I., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MEDIK V. A., Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

MOVCHAN K. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

NASYROV R. A., DM, Prof. (Saint Petersburg)

OKONENKO T. I., DM, Assoc. Prof.
(Veliky Novgorod)

RADZINSKY V. E., Corresponding Member of
Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Moscow)

SOFRONOV G. A., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

SULIMANOV R. A., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

TREZUBOV V. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TROFIKOVA T. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TURGUNOV E. M., DM, Prof. (Karaganda,
Kazakhstan)

CHULKOV V. S., DM, Assoc. Prof. (Veliky Novgorod)

Founder and Publisher – Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address of Publisher and Editorial Staff:

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
Russia, 173003, Veliky Novgorod,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya, 41, room 1308
Fax: +7(8162)974526; Tel.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY
2 (140) / 2025

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU Editorial Staff
Layout T. S. Grigoreva
Translation editor K. A. Mazurova
Art work V. V. Popovich
Cover design I. A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry
of the Russian Federation for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 28.07.2025
Publication date 31.07.2025
Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.
Number of printed copies: 500.
Conventionally printed sheet 22.55.

Printed by IE Kopyltsov P. I.
Russia, 394052, Voronezh,
ul. Marshala Nedelina, 27-56



(16+)

© Vestnik NovSU, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Обращение к читателям</i>	170
------------------------------	-----

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

<i>Баландин А. А., Горобченко А. С., Рогалев П. С., Баландина И. А.</i> Анатомические изменения верхнечелюстных пазух у женщин в разном возрасте	174
<i>Кашаева М. Д., Дюков Д. С., Рамазанов А. Г.</i> Морфофункциональное состояние лимфатической системы почек при доброкачественных холестазах	183
<i>Мурашов О. В., Иванова Н. В., Командресова Т. М., Бегун М. С., Наседкин А. Г., Ищенко О. С., Луппо М. Д.</i> Редкий случай двойной вариации ветвей дуги аорты («бычьей дуги» и aberrантной левой позвоночной артерии)	191
<i>Шевцова Л. М., Прошин А. В., Присяжнюк С. Л.</i> Оценка некоторых морфофункциональных изменений миокарда на фоне экспериментального сахарного диабета	203

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

<i>Керимкулова А. С., Вебер В. Р., Прошина Л. Г., Жмайлова С. В.</i> Связь гипертрофии левого и правого желудочков сердца с причиной смерти при артериальной гипертензии (по данным аутопсии)	211
<i>Яковлев А. А., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С., Корепанова Ю. Б., Карбань О. В.</i> Коррекция проявлений сенесценции в тонкой и толстой кишке экспериментальных животных на фоне искусственного старения	223

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

<i>Баринов Э. Ф., Ахундова С. А.</i> Возрастные особенности регуляции компенсаторной реакции тромбоцитов при гематурии у женщин с нефролитиазом	231
<i>Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Зинин В. Н., Иванников С. Е., Кельдасова М. Р.</i> Особенности течения беременности при железодефицитной анемии разной степени тяжести у женщин со срочными родами	240
<i>Воронцова А. С., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мурашкина А. А.</i> Оценка поведенческих факторов, связанных с риском для здоровья у этнических индийцев, проживающих в приарктическом регионе Российской Федерации	253
<i>Ершевская А. Б.</i> Феномен изолированного повышения аспартатаминотрансферазы у ребенка 12 месяцев: патогенетические механизмы, тактика ведения пациента	264
<i>Осиков М. В., Курносенко И. В., Крюков В. А.</i> Роль микроРНК в регуляции окислительного стресса при эндометриозе	273

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Антропова Г. А., Оконенко Т. И.* Местные анестетики в стоматологии: ограничение применения 291
- Поздняков Д. И., Арльт А. В., Саркисян К. Х.* Нейропротекторное действие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии головного мозга 301

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Кулик Н. А., Аямба М. М.* Инструментально-лабораторная диагностика сердечной дисфункции у пациентов с циррозом печени 315
- Ларина Н. Г., Кудрявцев К. Е., Сеченева Л. В., Ларин Д. В.* Диагностика метаболического синдрома в педиатрической практике 323
- Вебер В. Р., Павлова В. А., Павлова А. А., Мамонтова М. М.* Возрастная динамика содержания ренина в крови здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией 332

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Панкова Е. Д., Чулков В. С., Эктова Н. А., Минина Е. Е., Сумеркина В. А.* Прогностическая роль липопротеина (а) в развитии неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста 341

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

- Заслуженному деятелю науки РФ Владимиру Николаевичу Трезубову – 80 356
- Требования к публикации статей в научном журнале «Вестник НовГУ»* 358

CONTENTS

<i>Address to readers</i>	170
---------------------------	-----

HUMAN ANATOMY

<i>Balandin A. A., Gorobchenko A. S., Rogalev P. S., Balandina I. A.</i> Anatomical changes of the maxillary sinuses in women of different ages	174
<i>Kashaeva M. D., Dyukov D. S., Ramazanov A. G.</i> Morphofunctional state of the lymphatic system of the kidneys in benign cholestasis	183
<i>Murashov O. V., Ivanova N. V., Komandresova T. M., Begun M. S., Nasedkin A. G., Ishchenko O. S., Luppo M. D.</i> A rare case of double variation of the aortic arch («bovine arch» and aberrant left vertebral artery)	191
<i>Shevtsova L. M., Proshin A. V., Prisyazhnyuk S. L.</i> Evaluation of selected morphofunctional changes in the myocardium in experimental diabetes mellitus	203

PATHOLOGIC ANATOMY

<i>Kerimkulova A. S., Veber V. R., Proshina L. G., Zhmailova S. V.</i> Relevance of left and right ventricular hypertrophy to the cause of death in arterial hypertension (according to autopsy data)	211
<i>Yakovlev A. A., Vasil'ev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S., Korepanova Yu. B., Karban' O. V.</i> Modulation of senescence-related changes in the small and large intestine of experimental animals with induced aging	223

PATHOPHYSIOLOGY

<i>Barinov E. F., Akhundova S. A.</i> Age-related features of the regulation of the compensatory platelet response in hematuria in women with nephrolithiasis	231
<i>Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Zinin V. N., Ivannikov S. E., Keldasova M. R.</i> The features of the pregnancy in women with term delivery and iron deficiency anemia of varying severity	240
<i>Vorontsova A. S., Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Murashkina A. A.</i> Assessment of behavioral factors related to health risk among ethnic indians living in the pre-arctic region of the Russian Federation	253
<i>Ershevskaya A. B.</i> The phenomenon of an isolated increase in aspartate transaminase (AST) in a 12-month-old child: pathogenetic mechanisms, patient management tactics	264
<i>Osikov M. V., Kurnosenko I. V., Kryukov V. A.</i> The role of MicroRNAs in the regulation of oxidative stress in endometriosis	273

PATHOPHYSIOLOGY

- Antropova G. A., Okonenko T. I.* Local anesthetics in dentistry: use restrictions 291
- Pozdnyakov D. I., Arlt A. V., Sarkisayn K. Ch.* Neuroprotective effect of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromane-4-one in conditions of experimental ischemia-reperfusion of the brain 301

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

- Kulik N. A., Ayamba M. M.* Instrumental and laboratory diagnostics of cardiac dysfunction in patients with cirrhosis of the liver 315
- Larina N. G., Kudryavtsev K. E., Sechenova L. V., Larin D. V.* Diagnosis of metabolic syndrome in pediatric practice 323
- Veber V. R., Pavlova V. A., Pavlova A. A., Mamontova M. M.* Age-related changes in blood renin levels in healthy individuals and patients with arterial hypertension 332

INTERNAL MEDICINE

- Pankova E. D., Chulkov V. S., Ektova N. A., Minina E. E., Sumerkina V. A.* The prognostic role of lipoprotein (a) in the development of non-alcoholic fatty liver disease in young adults 341

DATES AND EVENTS

- Honored Scientist of the Russian Federation Vladimir Nikolaevich Trezubov – 80 356
- Requirements for publishing articles in the scientific journal "Vestnik NovSU"* 358

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые читатели!

Представляем вам актуальные материалы исследований в области медицины и здравоохранения, отобранные нашей редколлегией для нового выпуска научного журнала «Вестник НовГУ», серия «Медицинские науки».

География авторов постоянно расширяется: авторы из Челябинска, Сургута, Перми, Донецка, Москвы, Пятигорска, Пскова, Ижевска, Архангельска и Астаны представили свои уникальные материалы для публикации в данном выпуске журнала. Исследователи из Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого продемонстрировали результаты исследований, полученные авторскими коллективами более опытных и только начинающих ученых, определяя взаимодействие знаний и опыта для обеспечения непрерывности развития медицины. Так, в статье «Возрастная динамика содержания ренина в крови здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией», подготовленной аспирантками В. А. Павловой, А. А. Павловой и М. М. Мамонтовой под руководством их научного руководителя академика В. Р. Вебера, авторами было выявлено, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с возрастом наблюдается значительное повышение ренина. Именно эти выводы являются промежуточными результатами диссертационных исследований начинающих учёных, что обеспечивает преемственность поколений и является частью научно-исследовательской политики университета по подготовке кадров высшей научной квалификации. Университет активно продолжает движение в этом направлении и совершенствует свои инструменты развития. Как ответ на вызов времени в связи с необходимостью подготовки высокопрофессионального кадров – кандидатов и докторов медицинских наук – в Новгородском университете был открыт Диссертационный совет 99.2.145.02 по специальности 3.1.18. «Внутренние болезни». Вместе с постоянно растущими требованиями к уровню подготовки специалистов сферы здравоохранения появляется серьезная задача координации деятельности редакции журнала «Вестник НовГУ» и Диссертационного совета в обеспечении высокого уровня качества публикаций диссертантов. Откликом на возникшие запросы стало плановое открытие редакцией новой рубрики журнала – «Внутренние болезни», где будут печататься результаты исследований в области клинической медицины. Мы будем рады познакомить читателей с материалами исследований соискателей ученых степеней, докторантов и научных сотрудников в области медицинских наук и приглашаем к публикации в новой рубрике на страницах журнала «Вестник НовГУ». Публикации в изданиях

Перечня ВАК – необходимое условие для успешной защиты диссертации и признания научных достижений в профессиональном сообществе!

Этот выпуск – первый в медицинской серии в 2025 году и интересен тем, что, оставаясь верными традициям, мы продолжаем совершенствовать наш издательский процесс, публикуя научные статьи, отражающие результаты приоритетных исследований ученых-медиков и практикующих врачей, и повышая видимость этих результатов в научном сообществе, приглашая к началу открытого диалога специалистов. Как вы уже знаете, каждой статье присваивается DOI, который является обязательной составляющей современной системы научной коммуникации и облегчает поиск материалов в виртуальном пространстве по метаданным статьи, делает материалы доступными, повышает их цитируемость. Редакция журнала «Вестник НовГУ» поддерживает положения декларации «Этические принципы научных публикаций», принятой Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rassep.ru>) на основе рекомендаций Комитета по этике научных публикаций (Committee of Publication Ethics). Мы разделяем позицию о необходимости руководствоваться общепринятыми нормами академической этики при подготовке научного исследования и представлении его в редакцию. Редакция готовит новый пакет улучшений, связанный с совершенствованием представления данных о статье и ее авторах в соответствии с международными стандартами издательского дела, которые будут реализованы на страницах журнала с 2026 года.

С требованиями к оформлению статей и правилами подачи рукописей можно ознакомиться на официальном сайте Новгородского университета в разделе, посвященном научно-теоретическому и прикладному журналу «Вестник НовГУ». Мы желаем нашим авторам и читателям больших успехов в научном поиске и ждём материалы по адресу электронной почты журнала vestnik@novsu.ru!

Заместитель главного редактора
научного журнала «Вестник НовГУ»,
доктор экономических наук, доцент

О. А. Фихтнер

ADDRESS TO READERS

Dear readers!

We present to you a selection of current research materials in the fields of medicine and public health, carefully chosen by our editorial board for the latest issue of the scientific journal Vestnik NovSU, Series: Medical Sciences.

The geographical diversity of our authors continues to grow. This issue features unique submissions from researchers based in Chelyabinsk, Surgut, Perm, Donetsk, Moscow, Pyatigorsk, Pskov, Izhevsk, Arkhangelsk, and Astana. Scholars from Yaroslav-the-Wise Novgorod State University have presented the results of their studies, representing both experienced research teams and early-career scientists – highlighting the integration of knowledge and experience to ensure the continuity of progress in medical science. For example, in the article “Age-related changes in blood renin levels in healthy individuals and patients with arterial hypertension” by postgraduate students V. A. Pavlova, A. A. Pavlova, and M. M. Mamontova, under the supervision of academician V. R. Veber, the authors identified a significant age-related increase in renin levels in patients with arterial hypertension. These findings represent preliminary results of dissertation research by early-career scientists, reflecting the university’s commitment to the continuity of academic mentorship and its broader strategy for training highly qualified researchers. The university continues to move forward in this direction, refining its development tools. As part of its response to the pressing need for highly trained professionals – candidates and doctors of medical sciences – Novgorod University has established Dissertation Council 99.2.145.02, specializing in internal medicine (specialty 3.1.18). With the growing demand for higher standards in the training of healthcare professionals comes the important task of coordinating the work of Vestnik NovSU’s editorial board with that of the Dissertation Council to ensure the high quality of publications by degree candidates. In response to this need, a new journal section titled “Internal Medicine” has been launched, where clinical medicine research results will be published. We are pleased to share the work of doctoral candidates, PhD students, and researchers in the medical sciences, and we invite submissions to this new section of Vestnik NovSU. Publishing in journals included in the Russian Higher Attestation Commission (VAK) list is a necessary step for successful thesis defense and professional recognition within the academic community.

This issue marks the first release in the medical series for 2025 and is noteworthy for upholding tradition while advancing the editorial process. We continue to publish scientific articles that reflect the results of high-priority research conducted by medical scientists and practicing clinicians. By increasing the visibility of these studies, we invite open dialogue among professionals. As you know, each research article is assigned

a DOI – an essential element of modern scientific communication that facilitates the discoverability, accessibility, and citation of published work through article metadata. The editorial board of the journal supports the principles outlined in the Declaration on Publication Ethics, adopted by the Association of Science Editors and Publishers (<https://rassep.ru>), based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE). We endorse the view that authors should adhere to accepted standards of academic integrity when preparing and submitting research. The editorial team is currently preparing a new set of improvements related to how article and author data are presented, in line with international publishing standards. These updates will be implemented in the journal starting in 2026.

Submission guidelines and manuscript formatting requirements are available on the official website of Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, in the section dedicated to the theoretical and applied scientific journal “Vestnik NovSU”. We wish our authors and readers continued success in their scientific endeavors and look forward to receiving your submissions at the journal’s email address vestnik@novsu.ru.

Deputy Editor-in-Chief
of the scientific journal “Vestnik NovSU”,
Doctor of Economics, Associate Professor

Oxana A. Fikhtner

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.31-002:616-073.756.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).174-182

Поступила в редакцию / Received 18.04.2025

ГРНТИ 76.29.55+76.29.62

Специальность ВАК 3.3.1.

Принята к публикации / Accepted 28.07.2025

Научная статья

АНАТОМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПАЗУХ У ЖЕНЩИН В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

Баландин А. А., Горобченко А. С., Рогалев П. С., Баландина И. А.

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, Россия)

Аннотация. В качестве предмета изучения в данном исследовании выбрана верхнечелюстная пазуха, ее значимость обусловлена сложностью анатомической конфигурации, а также клиническим значением, заключающимся в широком спектре различных осложнений после стоматологического лечения, связанных с повреждением данной структуры. Цель исследования – проанализировать динамику параметров высоты верхнечелюстных пазух и толщины их верхней стенки у женщин с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии. Основу работы составили результаты исследований 85 пациенток женского пола. Исследования показали, что динамика параметров высоты верхнечелюстных пазух характеризуется тенденцией к их увеличению от юношеского к первому периоду зрелого возраста ($p > 0,05$) и к дальнейшему их снижению к пожилому возрасту ($p < 0,05$). Возрастные изменения толщины верхней стенки верхнечелюстных пазух проявляются в ее увеличении от юношеского возраста к первому периоду зрелого возраста и истончении к пожилому возрасту ($p < 0,01$). Полученные в ходе морфометрии результаты дают возможность по-новому взглянуть на такую важную анатомическую структуру, как верхнечелюстная пазуха, и использовать эти данные в диагностике и лечении пациентов стоматологического и оториноларингологического профилей.

Ключевые слова: *верхнечелюстная пазуха, возраст, морфометрия, конусно-лучевая компьютерная томография.*

Для цитирования: Баландин А. А., Горобченко А. С., Рогалев П. С., Баландина И. А. Анатомические изменения верхнечелюстных пазух у женщин в разном возрасте // Вестник Новгородского государственного университета. 2025. 2 (140). 174–182. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).174-182

Research Article

ANATOMICAL CHANGES OF THE MAXILLARY SINUSES IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Balandin A. A., Gorobchenko A. S., Rogalev P. S., Balandina I. A.

E. A. Vagner Perm State Medical University (Perm, Russia)

Abstract. In this study, the maxillary sinus was selected as the subject of research due to its complex anatomical configuration and significant clinical relevance, which lies in the wide range of potential complications following dental procedures that may involve damage to this structure. The aim of the study was to analyze the dynamics of maxillary sinus height and the thickness of its superior wall in women using cone-beam computed tomography. The study was based on the CBCT results of 85 female patients. The findings showed that the height of the maxillary sinuses tends to increase from adolescence to early adulthood ($p > 0.05$), followed by a significant decrease in older age ($p < 0.05$). Age-related changes in the thickness of the superior wall of the maxillary sinuses are characterized by an increase from adolescence to early adulthood and thinning in older age ($p < 0.01$). The morphometric results obtained provide new insights into the anatomy of the maxillary sinus and can be used in the diagnosis and treatment of dental and otorhinolaryngological patients.

Keywords: *maxillary sinus, age, morphometry, cone-beam computed tomography.*

For citation: Balandin A. A., Gorobchenko A. S., Rogalev P. S., Balandina I. A. Anatomical changes of the maxillary sinuses in women of different ages // Vestnik NovSU. 2 (140). 174–182. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).174-182

Введение

Лицевой отдел черепа – одна из самых анатомически сложных областей человеческого тела. Исследования этой области постоянно открывают все новые возможности для понимания комплексного взаимодействия различных анатомических структур, составляющих основу лицевого отдела. Кости, связки, мышцы, жировая клетчатка и кожа играют ключевую роль в формировании структуры лица. Процесс возрастных изменений происходит во всех структурах лица, но запуск и скорость их протекания различаются в зависимости от конкретной тканевой структуры, генетического набора определенного человека и особенностей этнических групп, к которым относится конкретный пациент. Поэтому знание возрастной анатомии и понимание морфологических изменений имеет решающее значение в работе врача [1–2].

Возрастными особенностями строения тех или иных органов и систем пациентов посвящено множество научных работ, ведь именно от такого фактора, как возраст, зависит формирование индивидуального подхода в сфере здравоохранения. Особенности, обусловленные возрастом, необходимо принимать во внимание и при прижизненной диагностике множества заболеваний и травм [3–6].

В качестве предмета изучения в данном исследовании выбрана такая стратегически важная анатомическая структура лицевого отдела черепа, как верхнечелюстная пазуха. Ее значимость обусловлена сложностью анатомической конфигурации, а также клиническим значением, заключающимся в широком спектре различных осложнений после стоматологического лечения, связанных с повреждением данной структуры [7–10].

Цель исследования – исследовать динамику параметров высоты верхнечелюстных пазух и толщины их верхней стенки у женщин в периоде от юношеского до пожилого возраста с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

Материалы и методы

Основу работы составили результаты КЛКТ-исследований 85 пациентов женского пола, проходивших диагностическое обследование в высокоточном центре рентген-диагностики «Voxel» в период 2021–2023 гг. Возрастной диапазон женщин составил от 15 до 75 лет включительно. Обследуемые подтвердили свое согласие на исследование, проводимое для определения тактики стоматологического лечения.

Получено разрешение этического комитета ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера (№ 5 от 24.05.2023 г.).

Снимки получены при помощи КТ-аппарата I–CAT (Imaging Sciences International, США). Определяли следующие параметры: высоту верхнечелюстных пазух и толщину их верхней стенки. Высоту определяли как максимальное расстояние между нижней стенкой глазницы и нижней стенкой пазухи в области альвеолярного отростка на сагиттальных срезах. Толщину верхней стенки рассчитывали по поперечному срезу в середине нижней стенки глазницы. На сагиттальных срезах толщина была измерена в самой глубокой точке верхней стенки пазухи.

Выборка исследования представлена лицами без патологических изменений, аномалий развития или травм верхней челюсти и самой верхнечелюстной пазухи. Пациенток разделили по возрастному признаку на три группы согласно возрастной периодизации (Москва, 1965). В прямой и аксиальной проекциях определяли высоту правой и левой пазух, толщину их верхней стенки. Сканирование осуществлялось нативно, толщина среза – 1 мм (рисунки 1–2).

Представительницами первой группы стали 17 девушек в возрасте от 16 до 19 лет. Во вторую группу вошли 24 женщины в возрасте 21–35 лет. Третья группа состояла из 22 женщин пожилого возраста (56–74 года).

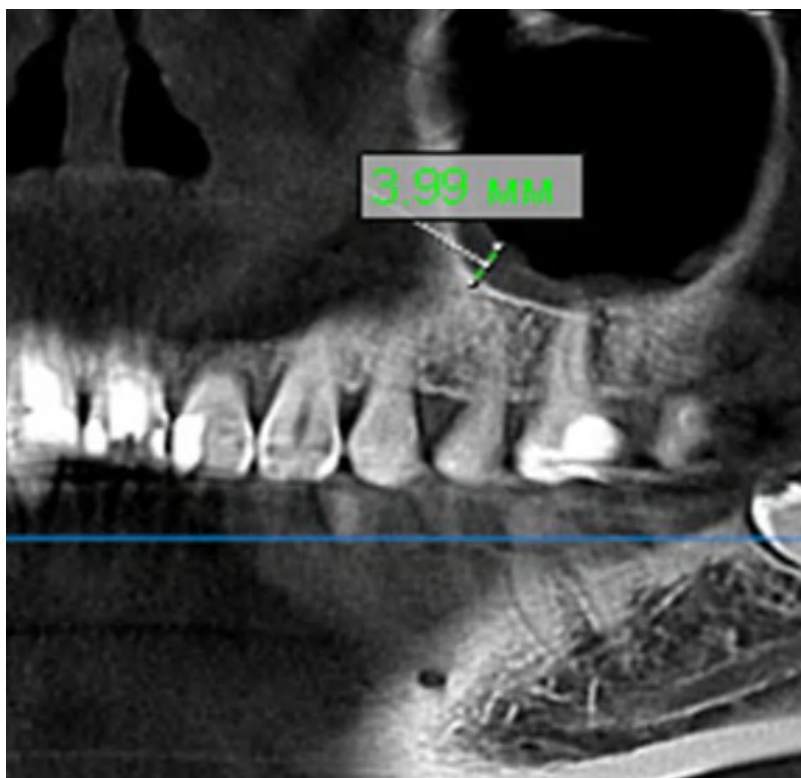


Рисунок 1. КЛКТ верхнечелюстной пазухи в прямой проекции (женщина, 35 лет)

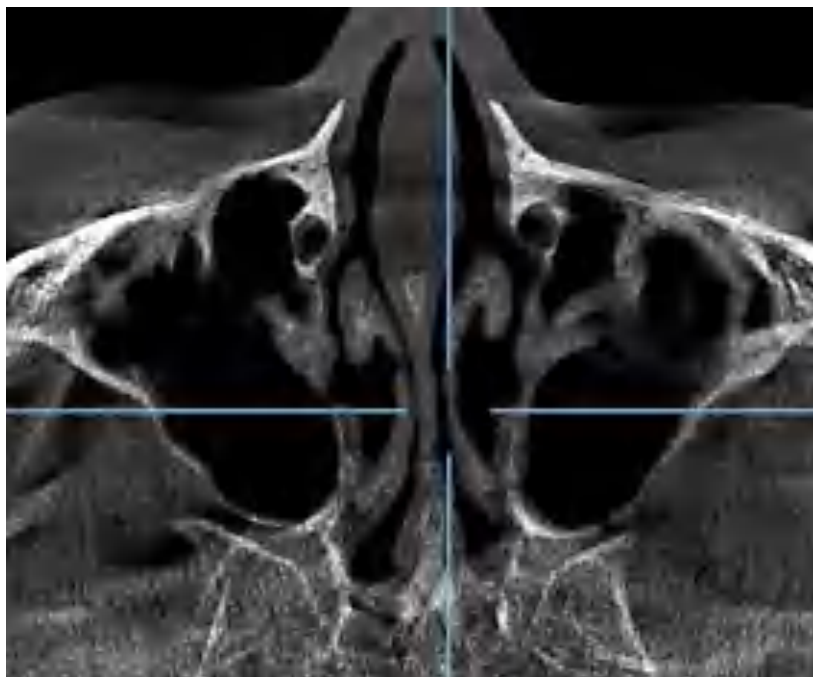


Рисунок 2. КЛКТ верхнечелюстной пазухи в аксиальной проекции (женщина, 35 лет)

Статистический анализ проведен в программе Microsoft Excel 2014. Результаты представлены в качестве значений средней арифметической величины (M), стандартной ошибки (m), медианы, вариационного коэффициента. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использован параметрический t -критерий Стьюдента, отличия достоверны при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные параметров толщины верхней стенки и высоты правой и левой верхнечелюстных пазух в исследуемых возрастных периодах представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Параметры высоты верхнечелюстных пазух по данным КЛКТ у женщин в исследуемых возрастных периодах (мм, $n = 68$)

Возрастной период	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Правая пазуха						
Юношеский возраст ($n=17$)	$23,21 \pm 2,88$	26,9	19,7	2,07	0,18	22,5
Первый период зрелого возраста ($n=24$)	$23,32 \pm 3,55$	27,2	19,8	2,08	0,19	22,5
Пожилкой возраст ($n=22$)	$22,58 \pm 3,28$	26,1	20,0	1,81	0,15	22,4
Левая пазуха						
Юношеский возраст ($n=17$)	$22,80 \pm 2,11$	26,1	19,8	2,03	0,19	22,7
Первый период зрелого возраста ($n=24$)	$22,96 \pm 4,15$	26,8	19,8	2,04	0,19	22,8
Пожилкой возраст ($n=22$)	$22,62 \pm 4,31$	26,0	19,8	2,08	0,19	22,5

Выявлена тенденция к увеличению параметров высоты правой 0,47% ($t=0,02$; $p>0,05$) и левой 0,70% ($t=0,03$; $p>0,05$) верхнечелюстных пазух от юношеского возраста к первому периоду зрелого возраста. Далее, к пожилому возрасту просматривается тенденция к уменьшению высоты на 3,28% ($t=0,15$; $p<0,05$) правой верхнечелюстной пазухи и на 1,48% ($t=0,06$; $p<0,05$) левой верхнечелюстной пазухи.

Таблица 2. Толщина верхней стенки верхнечелюстных пазух по данным КЛКТ у женщин в исследуемых возрастных периодах (мм, $n = 68$)

Возрастной период	$M\pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Правая пазуха						
Юношеский возраст ($n=17$)	$0,81\pm 0,01$	1,0	0,7	0,10	0,01	0,8
Первый период зрелого возраста ($n=24$)	$0,88\pm 0,01$	1,0	0,8	0,10	0,01	0,9
Пожилой возраст ($n=22$)	$0,77\pm 0,01$	0,9	0,7	0,00	0,00	0,8
Левая пазуха						
Юношеский возраст ($n=17$)	$0,83\pm 0,01$	1,0	0,7	0,00	0,00	0,8
Первый период зрелого возраста ($n=24$)	$0,86\pm 0,01$	1,0	0,8	0,00	0,00	0,9
Пожилой возраст ($n=22$)	$0,79\pm 0,01$	0,9	0,7	0,00	0,00	0,8

Анализ данных по группам позволяет сделать вывод о том, что выявлено преобладание параметров толщины верхней стенки обеих пазух у женщин в первом периоде зрелого возраста по сравнению со всеми остальными исследуемыми. Так, толщина верхней стенки правой верхнечелюстной пазухи от юношеского возраста к первому периоду зрелого возраста увеличивается на 7,95% ($t=4,95$; $p<0,01$). От первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту она истончается на 14,3% ($t=7,78$; $p<0,01$). Толщина верхней стенки левой пазухи у представительниц юношеского возраста относительно первого периода зрелого возраста увеличивается на 3,49% ($t=2,12$; $p<0,01$). К пожилому возрасту наблюдается уменьшение ее параметров на 8,9% ($t=4,95$; $p<0,01$).

Полученные результаты можно объяснить, обратившись к онтогенетическим закономерностям, протекающим на всех уровнях организации человеческого организма [11]. В нашей работе освещается динамика обратного развития некоторых параметров верхнечелюстных пазух именно в женском организме. Известно, что гормональные изменения, происходящие в организме женщины в процессе старения, являются предикторами в изменении толщины костной составляющей стенки пазухи. Ни для кого не секрет, что период климакса для женщины представляет собой сложное испытание как для ментального здоровья, так и для физического, снижая устойчивость организма перед неблагоприятными факторами [12]. Потеря костной массы в постменопаузе, связанная с дефицитом эстрогена, является основным фактором, способствующим развитию остеопороза [13]. Механизм этого процесса связан с системным действием дефицита эстрогена, проявляющимся в снижении активности остеобластов и уменьшении ингибирующего влияния

на остеокласты [14]. Следствием этого является ускорение процессов костного ремоделирования, ведущее к изменению структурно-функционального состояния костной ткани [15]. Данные процессы находят проявление в уменьшении толщины верхней стенки правой и левой верхнечелюстных пазух у женщин менопаузального и постменопаузального возраста, в сравнении с представительницами репродуктивного возраста [16].

Опираясь на ретроспективный анализ проведенных ранее исследований, мы вправе сделать заключение, что верхнечелюстная пазуха подвергается конформации и изменениям линейных показателей на протяжении всей жизни. Её параметры, как и сам лицевой отдел черепа, подвергаются выраженным морфологическим изменениям и не являются стабильными [17].

Заключение

Динамика параметров высоты верхнечелюстных пазух характеризуется тенденцией к их увеличению от юношеского к первому периоду зрелого возраста ($p > 0,05$) и к дальнейшему их снижению к пожилому возрасту ($p < 0,05$).

Возрастные изменения толщины верхней стенки верхнечелюстных пазух проявляются в ее увеличении от юношеского возраста к первому периоду зрелого возраста и истончении к пожилому возрасту ($p < 0,01$).

Полученные в ходе морфометрии результаты дают возможность по-новому взглянуть на такую важную анатомическую структуру, как верхнечелюстная пазуха, и использовать эти данные в диагностике и лечении пациентов стоматологического и оториноларингологического профилей.

Список литературы

1. Cotofana S., Fratila A. A., Schenck T. L., Redka-Swoboda W., Zilinsky I., Pavicic T. The anatomy of the aging face: a review // *Facial plastic surgery*. 2016. 32 (3). 253–260. DOI: 10.1055/s-0036-1582234
2. Mendelson B., Wong C. H. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation // *Aesthetic plastic surgery*. 2012. 36. 753–760. DOI: 10.1007/s00266-012-9904-3
3. Браилова Н. В., Кузнецова В. А., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение костной ткани // *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020. 2. 147–153. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153
4. Баландин А. А., Баландина И. А., Панкратов М. К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой // *Успехи геронтологии*. 2021. 34 (3). 461–465. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017
5. Баландин А. А., Железнов Л. М., Баландин В. А., Баландина И. А. Корреляционная взаимосвязь между возрастной динамикой поперечного размера мозжечка и головного указателя у мезоцефалов // *Вестник Новгородского*

государственного университета. 2021. 3 (124). 6–10. DOI: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).6-10

6. Салехова М. П., Есикова Е. В., Салехов С. А., Сулиманов Р. А. Нарушения периферического кровообращения при патологии грудного отдела позвоночника в зрелом и пожилом возрасте // Вестник Новгородского государственного университета. 2015. 2 (85). 50–53.

7. Hosemann W, Grimm A. Chirurgische Anatomie der Kieferhöhle // HNO. 2020. 68 (8). 555–565. DOI: 10.1007/s00106-020-00868-3

8. Гайворонский И. В., Смирнова М. А., Гайворонская М. Г. Анатомические корреляции при различных вариантах строения верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2008. 3. 95–99.

9. Wang L., Gun R., Youssef A., Carrau R. L., Prevedello D. M., Otto B. A., Ditzel L. Anatomical study of critical features on the posterior wall of the maxillary sinus: clinical implications // Laryngoscope. 2014. 124 (11). 2451–2455. DOI: 10.1002/lary.24676

10. Лепилин А. В., Мареев О. В., Коваленко И. П., Мареев Г. О. Особенности строения лицевого черепа и верхнечелюстной пазухи как предпосылка возникновения осложнений при эндодонтическом лечении зубов верхней челюсти // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. 8 (3). 813–816.

11. Beresheim A. C., Pfeiffer S., Grynpsas M. Ontogenetic changes to bone microstructure in an archaeologically derived sample of human ribs // Journal of anatomy. 2020. 236. 448–462. DOI: 10.1111/joa.13116

12. Габитова М. А., Крупенин П. М., Соколова А. А., Напалков Д. А., Фомин В. В. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. 39 (6). 70–76. DOI: 10.15372/SSMJ20190609

13. Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Силютин М. В., Воронина Е. А., Ничик Т. Е. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. 7 (3). 308–321. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9

14. Velez M. P., Alvarado B. E., Rosendaal N, da Câmara S. M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C. M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian longitudinal study on aging // Menopause. 26 (9). 958–965. DOI: 10.1097/GME.0000000000001362

15. Ferrucci L., Gonzalez-Freire M., Fabbri E., Simonsick E., Tanaka T., Moore Z., Salimi Sh., Sierra F., de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest // Aging cell. 2020. 19 (2). e13080. DOI: 10.1111/accel.13080

16. Tang S. S., Yin X. J., Yu W., Cui L., Li Z. X., Cui L. J., Wang L. H., Xia W. [Prevalence of osteoporosis and related factors in postmenopausal women aged 40 and above in China] // Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2022.43 (4). 509–516. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210826-00680

17. Павлов А. В. Относительные размеры мозгового черепа и масса головного мозга человека в онтогенезе в зависимости от пола и возраста // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2005. 1–2. 19–21.

References

1. Cotofana S., Fratila A. A., Schenck T. L., Redka-Swoboda W., Zilinsky I., Pavicic T. The anatomy of the aging face: a review // *Facial plastic surgery*. 2016. 32 (3). 253–260. DOI: 10.1055/s-0036-1582234
2. Mendelson B., Wong C. H. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation // *Aesthetic plastic surgery*. 2012. 36. 753–760. DOI: 10.1007/s00266-012-9904-3
3. Brailova N. V., Kuznetsova V. A., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Bone aging // *Russian journal of geriatric medicine*. 2020. 2. 147–153. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153 (In Russian).
4. Balandin A. A., Balandina I. A., Pankratov M. K. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma // *Advances in gerontology*. 2021. 34 (3). 461–465. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017 (In Russian).
5. Balandin A. A., Zheleznov L. M., Balandin V. A., Balandina I. A. Correlation between dynamics of age-related parameters of transverse size and head index of the cerebellum in mesocephals // *Vestnik NovSU*. 2021. 3 (124). 6–10. DOI: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).6-10 (In Russian).
6. Salekhova M. P., Esikova E. V., Salekhov S. A., Sulimanov R. A. Disturbed peripheral circulation at thoracic spine abnormalities in elderly and middle-aged patients // *Vestnik NovSU*. 2015. 2 (85). 50–53. (In Russian).
7. Hosemann W, Grimm A. Chirurgische Anatomie der Kieferhöhle // *HNO*. 2020. 68 (8). 555–565. DOI: 10.1007/s00106-020-00868-3
8. Gayvoronsky I. V., Smirnova M. A., Gayvoronskaya M. G. Anatomy correlations of different variants of human maxillary sinus structure and maxilla's dental process // *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2008. 3. 95–99. (In Russian).
9. Wang L., Gun R., Youssef A., Carrau R. L., Prevedello D. M., Otto B. A., Ditzel L. Anatomical study of critical features on the posterior wall of the maxillary sinus: clinical implications // *Laryngoscope*. 2014. 124 (11). 2451–2455. DOI: 10.1002/lary.24676
10. Lepilin A. V., Mareev O. V., Kovalenko I. P., Mareev G. O. Structural features of the facial skull and maxillary sinus as a prerequisite for the occurrence of complications in endodontic treatment of upper jaw teeth // *Saratov journal of medical scientific research*. 2012. 8 (3). 813–816. (In Russian).
11. Beresheim A. C., Pfeiffer S., Grynpsas M. Ontogenetic changes to bone microstructure in an archaeologically derived sample of human ribs // *Journal of Anatomy*. 2020. 236. 448–462. DOI: 10.1111/joa.13116
12. Gabitova M. A., Krupenin P. M., Sokolova A. A., Napalkov D. A., Fomin V. V. "Fragility" as a predictor of bleedings in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants // *The Siberian scientific medical journal*. 2019. 39 (6). 70–76. DOI: 10.15372/SSMJ20190609 (In Russian).
13. Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Silyutina M. V., Voronina E. A., Nichik T. E. The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review) // *Research results in biomedicine*. 2021. 7 (3). 308–321. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9 (In Russian).
14. Velez M. P., Alvarado B. E., Rosendaal N., da Câmara S. M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C. M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging // *Menopause*. 26 (9). 958–965. DOI: 10.1097/GME.0000000000001362

15. Ferrucci L., Gonzalez-Freire M., Fabbri E., Simonsick E., Tanaka T., Moore Z., Salimi Sh., Sierra F., de Cabo R. Measuring biological aging in humans: a quest // *Aging cell*. 2020. 19 (2). e13080. DOI: 10.1111/accel.13080
16. Tang S. S., Yin X. J., Yu W., Cui L., Li Z. X., Cui L. J., Wang L. H., Xia W. [Prevalence of osteoporosis and related factors in postmenopausal women aged 40 and above in China] // *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2022. 43 (4). 509–516. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210826-00680
17. Pavlov A. V. Relative sizes of the cranial skull and mass of the human brain in ontogenesis depending on sex and age // *I. P. Pavlov Russian medical biological herald*. 2005. 1–2. 19–21. (In Russian).

Информация об авторах

Баландин Анатолий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, Россия), ORCID: 0000-0002-3152-8380, balandinnauka@mail.ru

Горобченко Александра Станиславовна – лаборант, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, Россия), ORCID: 0009-0002-9828-4200, gorobchenko.aleksandra@gmail.com

Рогалев Павел Сергеевич – аспирант, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, Россия), ORCID: 0009-0002-0141-0629, pavelqrogalew@gmail.com

Баландина Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, Россия), ORCID: 0000-0002-4856-9066, balandina_ia@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.36-008.64:614.46

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).183-190

Поступила в редакцию / Received 19.03.2025

ГРНТИ 76.29.39+34.39.35

Специальность ВАК: 3.3.1.

Принята к публикации / Accepted 16.05.2025

Научная статья

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ХОЛЕСТАЗАХ

Кашаева М. Д., Дюков Д. С., Рамазанов А. Г.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Исследована морфология лимфатической системы почек в норме и при доброкачественных холестазах на кадаверном материале (80 случаев) и функциональное состояние лимфатической системы почек у 116 пациентов с доброкачественными холестазми. Изучено строение поверхностной и глубокой сети лимфатических сосудов почек. Отмечается расположение сплетений лимфатических капилляров вдоль сосудисто-нервных пучков внутри почечной паренхимы. Лимфатические сосуды почек повторяют архитектуру артериальных и венозных сосудов, доходят до капсулы нефрона, но отсутствуют в почечных клубочках. Выявлено, что причинами нарушения дренирования лимфы из почек являются снижение сократительной функции клапанов лимфатических сосудов, сдавление просвета лимфатических коллекторов, изменения градиента давления и расстройства сократительной функции гладких мышечных волокон. Морфологические и функциональные нарушения лимфообращения развиваются в почках в случае венозного застоя в воротной или нижней полой венах и зависят от степени компенсации венозной недостаточности и от отдела паренхимы почек.

Ключевые слова: доброкачественные холестазы, лимфатическое русло почек, изменения лимфообращения почек.

Для цитирования: Кашаева М. Д., Дюков Д. С., Рамазанов А. Г. Морфофункциональное состояние лимфатической системы почек при доброкачественных холестазмах // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 183–190. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).183-190

Research Article

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LYMPHATIC SYSTEM OF THE KIDNEYS IN BENIGN CHOLESTASIS

Kashaeva M. D., Dyukov D. S., Ramazanov A. G.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The morphology of the lymphatic system of the kidneys in norm and in benign cholestasis on cadaveric material (80 cases) and the functional state of the lymphatic system of the kidneys in 116 patients with benign cholestasis were studied. The structure of the superficial and deep network of lymphatic vessels of the kidneys was studied. The location of the plexuses of lymphatic capillaries along the vascular-nerve bundles inside the renal parenchyma is specified. The renal lymphatic vessels repeat the architecture of arterial and venous vessels, reach the capsule of the nephron, but are absent in the renal glomeruli. It has been revealed that the causes of impaired lymph drainage from the kidneys are a decrease in the contractile function of the valves of the lymphatic vessels, compression of the lumen of the lymphatic collectors, changes in the pressure gradient and disorders of the contractile function of smooth muscle fibers. Morphological and functional disorders of lymph circulation develop in the kidneys in the case of venous congestion in the portal or inferior vena cava and depend on the degree of compensation of venous insufficiency and on the section of the renal parenchyma.

Keywords: *benign cholestasis, renal lymphatic bed, changes in renal lymph circulation.*

For citation: Kashaeva M. D., Dyukov D. S., Ramazanov A. G. Morphofunctional state of the lymphatic system of the kidneys in benign cholestasis // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 183–190. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).183-190

Введение

При доброкачественных холестазах вследствие застоя желчи, нарастания эндотоксикоза, повышения уровня билирубинемии развиваются тяжелые структурные и функциональные изменения в печени. Подобные нарушения неизменно ведут к расстройствам кровообращения в печени, выявляется снижение венозного и лимфатического оттока, нарастает лимфатическая и портальная гипертензия [1, 2]. В дальнейшем застойные гемодинамические нарушения в печени вызывают содружественные изменения почечной гемодинамики, развиваются изменения притока и оттока крови и лимфы на уровне почечной доли и нефрона, страдает функция фильтрации и реабсорбции [3, 4]. Гемодинамические расстройства и нарушения лимфообращения приводят к значительным морфологическим повреждениям гломерулярного аппарата и канальцев нефрона, что способствует развитию почечной недостаточности. Количество летальных исходов в подобных случаях возрастает и достигает от 10 до 45% [4, 5]. Поэтому изучение особенностей лимфообращения в почках при доброкачественных холестазах является актуальным вопросом. Процесс фильтрации крови в почечных клубочках существенно меняется при застойных явлениях в венах области живота и определяет прогноз заболевания. Патологические изменения интерстициального пространства и снижение функциональных возможностей лимфатического русла напрямую связаны с нарушением оттока по венам, относящимся к системе нижней полую и воротной вен [5, 6]. Получение сведений о лимфатической системе почек в норме и при застое желчи поможет объективной диагностике морфофункциональных расстройств и окажет благоприятное воздействие на разработку комплексного лечения и исходы заболевания.

Цель исследования – изучение морфологии лимфатических сосудов почек в норме и при нарушении венозного кровообращения в воротной и нижней полых венах, связанных с доброкачественными холестазми.

Материалы и методы

Проведено изучение морфологии лимфатических сосудов почек на кадаверном материале, исследовали почки мужчин и женщин в возрасте от 30 до 70 лет в норме (30 случаев) и умерших с диагнозом хронический холестатический гепатит, цирроз печени, портальная гипертензия с различной степенью компенсации (50 случаев). Проводилось введение в сосуды почек синей массы Герота, препаровка, фотографирование, также применялись методы импрегнации гистологических

препаратов азотнокислым серебром, окраска гематоксилин-эозином. Структурное состояние лимфангионов оценивали по методу тотального препарата А. В. Борисова. Проведен анализ клинических данных 116 пациентов, находившихся на лечении в профильных отделениях города Великого Новгорода по поводу хронических диффузных заболеваний печени. В исследуемой группе женщин было 72%, мужчин 28%, возраст пациентов составил от 27 до 75 лет. Проводились стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования, параметры почечного кровообращения и лимфообращения изучались с помощью ультразвуковых методик, внутриузловой лимфангиографии и радионуклидной ренографии. Морфометрические и клинические данные анализировались с помощью классических способов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Лимфатическая система почек состоит из поверхностной и глубокой сети дренирующих лимфатических сосудов. Поверхностная сеть отводит лимфу от лучистой части коркового вещества почки и оболочек органа. Глубокая сеть лимфатических сосудов осуществляет отток лимфы от свернутой части коркового вещества почки (извитых канальцев нефрона и почечного тельца), от мозгового вещества почки дренируют лимфу междолевые лимфатические сосуды, находящиеся в почечных столбах в составе сосудисто-нервных пучков. Лимфатические сосуды почек повторяют ход основных артериальных и венозных стволов. Дренирующие лимфатические сосуды первого порядка лежат рядом с дугowymi артериями и венами, затем образуются сплетения второго, третьего и четвертого порядка, после чего лимфа оттекает по ходу междолевых сосудов и направляется в пространство между почечными сосочками и оттекает в почечную пазуху. На уровне почечной пазухи в междолевые и сегментарные сосуды впадают лимфатические сосуды от оболочек почки. В дальнейшем сегментарные сосуды направляются в регионарные лимфатические узлы. Следует отметить, что поверхностные лимфатические сосуды почек тесно связаны с лимфатической сетью органов брюшной полости: справа с сосудами толстого кишечника, слева с сосудами желудка, левой доли печени и левого яичника. Сплетения лимфатических капилляров окружают все сосудисто-нервные пучки внутри почечной паренхимы, повторяют архитектуру артериальных и венозных сосудов, доходят до капсулы нефрона, но отсутствуют в почечных клубочках.

Отток лимфы из правой и левой почек отличается. Слева лимфа дренируется в лимфатические узлы, расположенные рядом с аортой (локализованных впереди, латерально и сзади от сосуда). Справа лимфа направляется в группу лимфатических узлов, окружающих нижнюю полую вену (расположенных по передней, задней и боковой поверхности вены). Затем лимфа транспортируется в грудной проток, непосредственно в цистерну брюшной части протока. От верхнего полюса каждой

почки лимфа направляется в диафрагмальные и задние средостенные лимфатические узлы. Концевой участок грудного протока может дренировать лимфу в разном направлении: в левую внутреннюю вену, левую подключичную вену или сразу в венозный угол. В месте впадения протока находится клапан устья протока, который контролирует порционное поступление лимфы в венозную систему и препятствует обратному току крови из вен.

Лимфатическая система почек обладает четкой и устойчивой организацией всех ее структурных звеньев, обеспечивающих функциональную способность почек. В области расположения проксимальных извитых канальцев нефрона, где происходит наиболее активная фильтрация плазмы крови, выявляется наиболее густая сеть лимфатических капилляров с размером петель от 180 x 210 мкм до 230 x 420 мкм. В периферической области коркового вещества происходит увеличение размеров петель капилляров от 320 x 480 до 650 x 720 мкм. Наибольшие размеры петель лимфатических капилляров почек отмечаются в около клубочковой области, где выявляется самый низкий уровень фильтрации.

Выявлено обилие лимфатических сосудов в корковом веществе почки. Лимфатические сосуды коркового вещества почки начинаются в почечной дольке в виде концевых начальных капилляров и идут по ходу основных артерий и вен почки, направляясь к ее воротам, часть лимфатических капилляров следует в капсулу и соединяется с капсульными лимфатическими сосудами. Междольковые лимфатические сосуды лишены клапанов, поэтому лимфа может двигаться в двух направлениях: в сторону ворот и в сторону капсулы. Мозговое вещество почки содержит малое количество лимфатических сосудов. Лимфа, поступающая из межклеточного пространства коркового вещества, содержит фильтрованную жидкую часть крови из капилляров и жидкость, выделенную из канальцев нефрона.

Рядом особенностей обладает клапанный аппарат лимфатических сосудов почек. В дуговых, междольковых и собирательных лимфатических сосудах присутствуют двухстворчатые клапаны, которые регулируют поток лимфы строго в одном направлении от периферии к воротам почек и затем аортальным лимфатическим узлам. В перфорантных лимфатических сосудах и анастомозирующих сосудах имеется одностворчатый клапан, препятствующий движению лимфы в сторону паренхимы почки. Такие же клапаны находятся в капсульных лимфатических сосудах. В междольковых лимфатических сосудах клапаны отсутствуют, поэтому из коркового вещества лимфа может перемещаться в любом направлении.

Межклеточное пространство почек включает в себя пространства между канальцами нефрона, около клубочковое пространство и околососудистое пространство. Интерстиций почек ограничен базальными мембранами сосудов и канальцев. Лимфатические сосуды почек расположены в околососудистом пространстве и окружены рыхлой соединительнотканной оболочкой. Лимфатические капилляры почек лишены базальной мембраны и слепо заканчиваются, не имеют

перицитов. Стенка капилляров представлена одним слоем клеток, которые либо частично перекрывают друг друга, либо соединяются прерывисто, между ними расположены соединительные белки, прикрепляющиеся с помощью нитей к околососудистому матриксу. Такое строение способствует увеличению просвета капилляра и расширению межклеточных щелей при скоплении избыточной жидкости и улучшает поступление жидкости в просвет сосуда. В стенке дугообразных и междольковых лимфатических сосудов определяются околососудистые гладкомышечные клетки. В стенках более крупных сосудов имеются непрерывные эндотелиальные соединения, базальная мембрана и слой гладкомышечных клеток. Гладкомышечные элементы стенки лимфатических сосудов почек способствуют активному оттоку лимфы. Следует отметить, что более выраженные сети лимфатических сосудов локализовались вокруг междольковых вен.

Слепо заканчивающиеся лимфатические капилляры берут свое начало от интерстиция, расположенного рядом с канальцами нефрона, продвигаются к почечному клубочку, затем направляются вдоль одноименных артериальных сосудов (междольковых, дугообразных, междольковых). В корковом веществе почек в лимфатических сосудах отсутствуют клапаны, поэтому лимфа может двигаться как в направлении ворот почек, так и в сторону лимфатического сплетения капсулы. В корковом веществе почек выявляется большое количество лимфатических капилляров, в мозговом веществе почек наблюдаются только редкие лимфатические сосуды. Лимфатические капилляры почек тесно связаны с межклеточным пространством, у них отсутствует базальная мембрана и хорошо выражены межклеточные соединения эпителиоцитов. Лимфатические сосуды, расположенные ближе к воротам почек, имеют клапаны и развитые гладкомышечные компоненты стенки для регуляции потока лимфы.

В процессе исследования выявлены также возрастные особенности лимфатической системы почек. В возрасте 55–60 лет происходит уменьшение диаметра лимфатических сосудов и укрупнение петель лимфатических сплетений, особенно в периферических областях коркового вещества. Расширяется промежуток между стенкой лимфатического капилляра и канальца нефрона в 1,5 раз по сравнению с более молодым возрастом. Лимфатические капилляры приобретают неровные контуры стенок, появляются варикозные расширения, соединительнотканые волокна в стенках лимфатических сосудов идут неупорядоченно и расположены отдельными фрагментами. Количество соединительных лимфатических капилляров, обеспечивающих взаимосвязь различных отделов почки, уменьшается. В возрасте 70 лет и старше лимфатические сосуды коркового вещества и почечной капсулы полностью разобщаются, происходит формирование изолированных путей оттока лимфы отдельно от оболочек почки, отдельно от паренхимы почек и отдельно от полостной системы почек. Уменьшается число порядков ветвления лимфатических сосудов.

Лимфатические сосуды почек удаляют межклеточную жидкость и крупные молекулы из пространства около канальцев нефрона и кровеносных капилляров. Механизм поступления лимфы в просвет лимфатических капилляров связан с разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давления.

Существует два механизма образования лимфы: количество интерстициальной жидкости и венозное давление внутри почечной паренхимы. Нарушение способности почечных лимфатических сосудов отводить межклеточную жидкость связано со значительным повышением венозного давления внутри почки, резким повышением проницаемости стенок капилляров и нарастанием давления в грудном протоке при его переполнении избыточной лимфы, оттекающей из печени. Причинами нарушения дренирования лимфы из почек являются снижение сократительной функции клапанов лимфатических сосудов, сдавление или полное закрытие просвета лимфатических коллекторов, изменения градиента давления или расстройства сократительной функции гладких мышечных волокон. Накопление лимфы в межклеточном пространстве вследствие плохого дренирования ведет к интерстициальному отеку почки. Отводящие лимфу сосуды внутри почки при нарастании лимфатического давления еще больше расширяются и разрушаются, что в большей степени усугубляет нарушения дренирование лимфы из почек, капсульные лимфатические сосуды при нарастании отека органа сдавливаются, и дренирование лимфы через них блокируется. Такие патологические изменения оттока лимфы приводят к значительному снижению функции почек.

Увеличение венозного давления способствует повышению нагрузки на лимфатическую систему почек, так как усиливается капиллярная фильтрация в канальцах нефрона, наступает переполнение грудного протока и уменьшается его пропускная способность, что в свою очередь ведет к лимфатическому застою в паренхиме почек. В почечных лимфатических сосудах наблюдается задержка натрия, что еще больше усиливает накопление избыточной интерстициальной жидкости. Повышенное дренирование избыточной межклеточной жидкости способствует чрезмерному удалению белков, что будет уменьшать коллоидно-осмотическое давление и еще больше усиливает накопление натрия.

Работа лимфатической системы почек intimately связана с соединительнотканными структурами почек, что имеет определяющее значение в патогенезе развития различных заболеваний. Лимфатические сосуды выводят из межклеточного пространства скопившиеся токсины, бактерии, избыточную тканевую жидкость. При лимфатическом застое в межклеточном пространстве скапливается белок плазмы, усиливается отек почечной ткани, нарастает гипоксия, развиваются тяжелые структурные расстройства.

При холестатических гепатитах большое значение имеет действие эндотоксинов, скопление билирубина влияет на скопление натрия в межклеточном пространстве, развиваются застойные тканевые отеки, нарушается калий-натриевый обмен и как следствие снижается диурез. Повышенное накопление билирубина

способствует расстройствам внутрипочечного кровообращения, развивается гипоксия коркового вещества почек, нарушения работы нефрона, дистрофия канальцев нефрона, изменяется проницаемость клеточных оболочек. Объективно нарушение кровообращения в почках регистрируется в виде увеличения показателей резистентности и пульсативности. При хронических гепатитах высокой активности выявляется увеличение сосудистого сопротивления в междолевых сосудах.

При циррозах печени расстройства лимфообращения связаны с причиной развития заболевания. В случае некротических изменений гепатоцитов в почках выявляются изменения диаметра лимфатических сосудов, неравномерность стенок, наличие их варикозного расширения. При компенсированной портальной гипертензии происходит переполнение лимфатического русла, значительное расширение просвета лимфатических капилляров, деформация их стенок. Особенно сильным изменениям подвергаются участки сосудов между клапанами. При смешанном характере заболевания наблюдаются сочетанные расстройства в виде неравномерности, деформации стенок, расширении лимфатических сосудов. Если выявляется декомпенсированная портальная гипертензия, в паренхиме почки наблюдаются расширенные деформированные лимфатические капилляры, выражен венозный застой, наибольшие изменения выявляются в оболочках почек, чашечно-лоханочной системе. В меньшей степени страдают лимфатические сосуды поверхностных слоев коркового вещества, так как они образуют множественные анастомозы с сосудами фиброзной капсулы.

Заключение

Лимфатическая система почек обладает четкой и устойчивой организацией всех ее структурных звеньев, обеспечивающих функциональную способность почек. Лимфатическая система почек состоит из поверхностной и глубокой сети дренирующих лимфатических сосудов, отток лимфы может идти в двух направлениях: к оболочкам почки и в сосуды почечной пазухи.

Морфологические и функциональные нарушения лимфообращения развиваются в почках в случае венозного застоя в воротной или нижней полой венах и зависят от степени компенсации венозной недостаточности и от отдела паренхимы почек.

Нарушение дренирования лимфы усиливает застойные явления в паренхиме почек, способствует нарастанию лимфатического и венозного давления в почечных сосудах и приводит к выраженным морфологическим изменениям и почечной недостаточности.

Понимание структурной организации лимфатического русла почек и характера изменений при нарушениях микроциркуляции позволит разработать грамотную тактику лечения и позволит улучшить исходы доброкачественных холестазов.

Список литературы

1. Иткин Г. П., Иткин Г. М. Лимфообращение и сердечная недостаточность // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. 23 (3). 186–191. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-186-191
2. Salah H. M., Biegus J., Fudim M. Role of the renal lymphatic system in heart failure // Current heart failure reports. 2023. 20 (2). 113–120. DOI: 10.1007/s11897-023-00595-0
3. Ахмедов К. Х., Эргашев М. А., Мелибобоев А., Болтаев Э. Х. Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30 (6). 45–50. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50
4. Лызикив А. Н., Скуратов А. Г., Шпаковский Ю. П. Значение методов визуализационной диагностики цирроза печени и портальной гипертензии // Проблемы здоровья и экологии. 2016. 2. 21–25. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-2-4
5. Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Сологуб Г. В., Карев В. Е., Добкес А. А., Апресян А. Г. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция // Фарматека. 2016. 15 (328). 58–66.
6. Pedersen M. R., Mayo M. J. Managing the symptoms and complications of Cholestasis // Clinical liver disease (Hoboken). 2020. 15 (3). 120–124. DOI: 10.1002/cld.901

Reference

1. Itkin G. P., Itkin G. M. Lymphatic circulation and heart failure // Russian journal of transplantology and artificial organs. 2021. 23 (3). 186–191. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-186-191. (In Russian).
2. Salah H. M., Biegus J., Fudim M. Role of the renal lymphatic system in heart failure // Current heart failure reports. 2023. 20 (2). 113–120. DOI: 10.1007/s11897-023-00595-0
3. Akhmedov K. Kh., Ergashev M. A., Meliboboev A., Boltayev E. H. Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2020. 30 (6). 45–50. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50 (In Russian).
4. Lyzikov A. N., Skuratov A. G., Shpakovsky Yu. P. Evaluation of the methods of imaging in the diagnosis of liver cirrhosis and portal hypertension // Health and Ecology issues. 2016. 2. 21–25. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-2-4 (In Russian).
5. Ermolova T. V., Ermolov S. Yu., Sologub G. V., Karev V. E., Dobkes A. A., Apresyan A. G. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis // Pharmateka. 2016. 15 (328). 58–66. (In Russian).
6. Pedersen M. R., Mayo M. J. Managing the symptoms and complications of cholestasis // Clinical liver disease (Hoboken). 2020. 15 (3). 120–124. DOI: 10.1002/cld.901

Информация об авторах

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Дюков Дмитрий Сергеевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5524-8016, dmitry.dyukov@novsu.ru

Рамазанов Андрей Германович – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0002-0877-0475, s251356@std.novsu.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611.132

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).191-202

Поступила в редакцию / Received 16.02.2025

ГРНТИ 34.41.35

Специальность ВАК 3.3.1.

Принята к публикации / Accepted 14.05.2025

Научная статья

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ДВОЙНОЙ ВАРИАЦИИ ВЕТВЕЙ ДУГИ АОРТЫ («БЫЧЬЕЙ ДУГИ» И АБЕРРАНТНОЙ ЛЕВОЙ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ)

Мурашов О. В., Иванова Н. В., Командресова Т. М., Бегун М. С.,
Наседкин А. Г., Ищенко О. С., Луппо М. Д.

Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация. Целью исследования было изучение вариантной анатомии брахиоцефальных артерий и их ветвей с регистрацией максимально известных морфометрических параметров. Материалом исследования послужили обезличенные компьютерно-томографические ангиограммы редкого случая вариантной анатомии брахиоцефальных артерий 58-летней пациентки. Были выявлены отходящие от дуги аорты «бычья дуга» и aberrantная левая позвоночная артерия. Обнаружение подобной находки во время проведения операции без предварительного тщательного обследования пациента может создать определенные технические сложности для хирурга.

Ключевые слова: *вариантная анатомия, дуга аорты, брахиоцефальные артерии, «бычья дуга», aberrantная левая позвоночная артерия.*

Для цитирования: Мурашов О. В., Иванова Н. В., Командресова Т. М., Бегун М. С., Наседкин А. Г., Ищенко О. С., Луппо М. Д. Редкий случай двойной вариации ветвей дуги аорты («бычьей дуги» и aberrantной левой позвоночной артерии) // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 191–202. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).191-202

Research Article

A RARE CASE OF DOUBLE VARIATION OF THE AORTIC ARCH («BOVINE ARCH» AND ABERRANT LEFT VERTEBRAL ARTERY)

Murashov O. V., Ivanova N. V., Komandresova T. M., Begun M. S.,
Nasedkin A. G., Ishchenko O. S., Luppo M. D.

Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract. The aim of this study was to examine the variant anatomy of the brachiocephalic arteries and their branches with the registration of the most known morphometric parameters. The study material was impersonal computerized tomography angiograms of a rare case of variant anatomy of the brachiocephalic arteries of a 58-year-old female. During our work we identified such a phenomenon as «bovine arch» and aberrant left vertebral artery branching off from the aortic arch. The discovery of such a finding during surgery without a thorough preliminary examination of the patient can create certain technical difficulties for the surgeon.

Keywords: *variant anatomy, aortic arch, brachiocephalic arteries, «bovine arch», aberrant left vertebral artery.*

For citation: Murashov O. V., Ivanova N. V., Komandresova T. M., Begun M. S., Nasedkin A. G., Ishchenko O. S., Luppo M. D. A rare case of double variation of the aortic arch («bovine arch» and aberrant left vertebral artery) // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 191–202. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).191-202

Введение

Ветви дуги аорты (ДА), или так называемые брахиоцефальные артерии (БЦА), – это крупные сосуды, отходящие от дуги аорты и участвующие в кровоснабжении головы, шеи, груди и верхних конечностей, являющиеся магистральными артериями для кровоснабжения головного мозга. Они могут быть подвержены открытым и закрытым повреждениям, атеросклеротическим поражениям, тромбозу, эмболии, стенозу и различным аномалиям развития [1–7].

Описание вариантной анатомии ДА и ее ветвей широко представлено как в отечественной, так и зарубежной литературе. Наиболее часто наблюдаются «бычья дуга» (БД) и aberrantная левая позвоночная артерия (АЛПА), частота встречаемости которых может достигать до 37,8% и 14,8% соответственно [8, 9].

Знания о вариантной анатомии дуги аорты и ее ветвей имеют большую клиническую значимость для хирурга [10]. Так, А. А. Шаданов и соавторы подчеркивают важность такой информации при планировании реконструктивной операции на ДА при ее расслоении и резекции аневризмы, диагностируемой в области дуги и нисходящего отдела аорты, с целью предупреждения возможных осложнений [11]. Б. Н. Козлов и соавторы чаще диагностировали аневризму грудной аорты у пациентов с БД, чем у таковых с классическим ее ветвлением [12]. Пациенты с БД имеют предрасположенность к расслоению аорты [13].

В статье [14] авторы сообщают о том, что комбинация БД с коарктацией аорты может обусловить технические трудности для хирурга и явиться причиной рекоарктации аорты после проведения реконструктивной операции. Так, по данным [15], риск рекоарктации аорты после реконструктивной операции составляет при классической вариантной дуге аорты 5,7%, при БД – 28,5%.

Не тщательно проведенное обследование пациента может стать причиной возникновения технических трудностей во время проведения операции в области расположения БЦА.

Изучению вариантной анатомии БЦА и их ветвей посвящен целый ряд исследований [16–24]. Между тем в литературе не часто можно встретить описание случаев обнаружения двойных вариаций БЦА. Так, по данным литературных источников, частота встречаемости двойных вариаций, представленных БД и АЛПА, составляет 0,8–2,13% [25, 26].

Клинический пример

После прохождения компьютерно-томографической (КТ) ангиографии ДА и БЦА в Псковской областной клинической больнице 58-летней пациентке был поставлен диагноз «Стеноз правой позвоночной артерии» (30%).

На представленных для исследования обезличенных снимках БЦА была выявлена вариантная анатомия ДА с отхождением от нее трех ветвей в следующем

порядке: БД или общий ствол (ОС) для плечевого ствола (ПС) и левой общей сонной артерии (ЛОСА), АЛПА и левая подключичная артерия (ЛПА). ПС имел классическую бифуркацию с делением на правую подключичную артерию (ППА) и правую общую сонную артерию (ПОСА) (рисунок 1).



Рисунок 1. Отхождение трех ветвей от ДА: ОС для ПС и ЛОСА, АЛПА и ЛПА (обезличенный снимок КТ ангиограммы 58-летней женщины)

Проведенное измерение морфометрических параметров артерий исследуемой области показало, что ДА имела диаметр 21,1 мм и угол ее кривизны относительно коронарной плоскости, равный 44,9 град. Диаметры отходящих от дуги аорты БД, АЛПА и ЛПА составили 17,1 мм, 2,58 мм и 7,85 мм, соответственно. Диаметры ветвей, отдаваемых БД, равнялись 9,89 мм для ПС и 5,28 мм для ЛОСА. ПС разветвлялся на ППА диаметром 6,02 мм и ПОСА диаметром 5,24 мм.

Длина БД составила 1,48 см, а его ветви имели длину 1,6 см для ПС и 10,2 см для ЛОСА. ППА и ПОСА были длиной 9,42 см и 8,63 см соответственно.

БД и ПС начинались справа относительно средней позвоночной линии на расстоянии 13,4 мм и 12,2 мм соответственно. Начало ЛОСА находилось на средней позвоночной линии, а АЛПА и ЛПА слева от нее в 6,01 мм и 10,7 мм соответственно.

Величина угла ответвления от ДА для БД составила 56,9 град., для АЛПА – 60,7 град. и для ЛПА – 73,1 град.

В процессе проведения морфометрии БЦА были сделаны скриншоты с экрана компьютера (рисунки 2–4).



Рисунок 2. Угол кривизны ДА относительно коронарной плоскости (обезличенный снимок КТ ангиограммы 58-летней женщины)

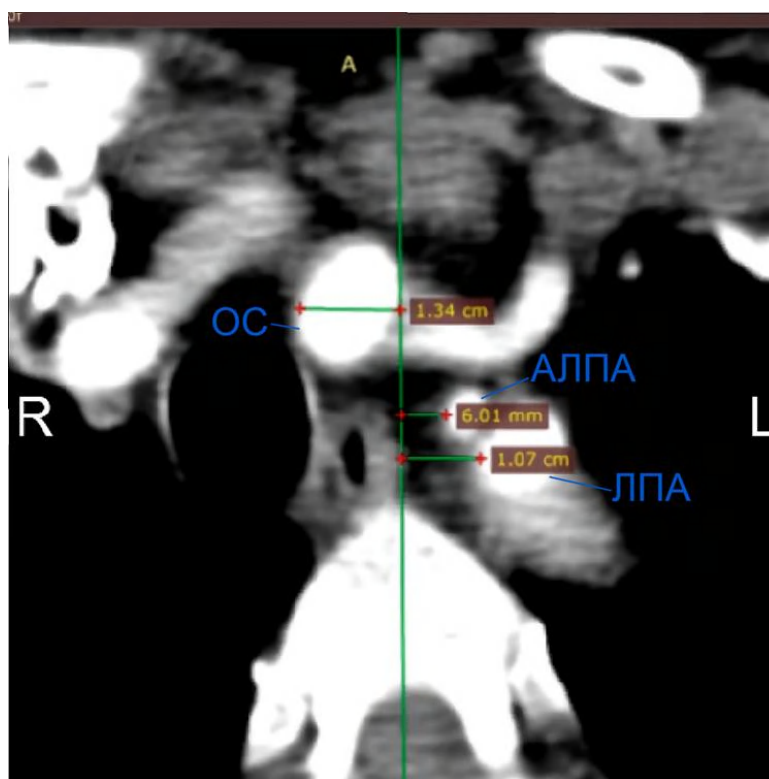


Рисунок 3. Расстояние начала БЦА относительно средней позвоночной линии (обезличенный снимок КТ ангиограммы 58-летней женщины)

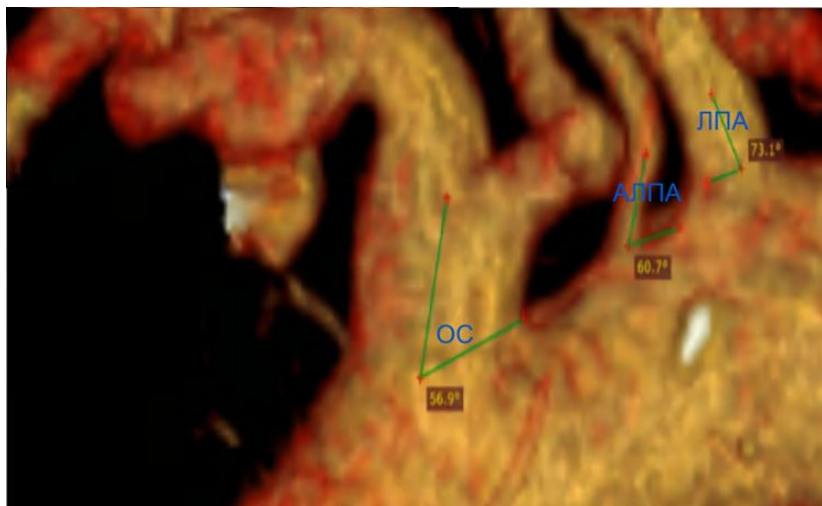


Рисунок 4. Величины углов ответвления БЦА от дуги аорты (обезличенный снимок КТ ангиограммы 58-летней женщины)

Обсуждение

Результаты выполненных измерений на БЦА и их ветвях были представлены в таблице (таблица 1). Для сравнения в нее были включены морфометрические параметры, опубликованные другими авторами.

Как следует из таблицы 1, у пациентки Н., 58 лет, показатели диаметров БД, отдаваемых ею ветвей (ПС, ЛОСА), ПОСА и правой позвоночной артерии ниже значений, регистрируемых другими авторами. Диаметр АЛПА соответствует нижней границе условной нормы и определяется сужение просвета (стеноз) правой позвоночной артерии.

Обнаруженные нами БД и АЛПА являются не редкими находками при обследовании пациентов, проведении операции или аутопсии, но чаще всего они описываются как отдельные вариации. Описание этих двух вариаций можно найти в работах целого ряда отечественных и зарубежных авторов. Между тем обращает на себя внимание резко разнящаяся частота их встречаемости у разных авторов. Так, турецкие исследователи, изучившие компьютерные ангиограммы 1026 человек, наблюдали вариантную анатомию ветвей ДА у 23,88% пациентов, среди которых БД составила 17,6% [25]. Между тем в исследовании [27], в котором участвовало 4000 человек из Южной Индии, вариации были выявлены всего у 27 человек или 0,67% от общего числа случаев. При этом БД была описана только в одном случае, что составило всего 0,025%.

Наиболее высокие показатели частоты встречаемости БД приводят авторы из Южной Кореи [28] и [14] из США, составляющие 25,7% и 32,67% соответственно. В то же самое время другие исследователи из этих же стран из Южной Кореи [29] и из США [30] приводят невысокие цифры, равные 0,9% и 1,6% соответственно. Очевидные различия частоты встречаемости БД у населения, проживающего на территории одной и той же страны, позволяют сделать предположение о возможном влиянии факторов окружающей среды.

Таблица 1. Морфометрические показатели БЦА и их ветвей

Измеряемый параметр	Показатель измерения пациентки	Результаты измерения других авторов
Диаметр ДА (мм)	21,1 мм	20,0 мм [16]
Диаметр БД (мм)	17,1 мм	от 25,0 мм до 40,0 мм [17]
Диаметр ПС (мм)	9,89 мм	17,97 ± 3.85 мм (от 10,0 мм до 25,0 мм) [17]
Диаметр ЛОСА (мм)	5,28 мм	9,77±1.91 мм (от 6,0 мм до 15,0 мм) [17]
Диаметр ЛПА (мм)	7,85 мм	14,33 ± 13.09 мм (от 7,0 мм до 20,0 мм) [17]
Диаметр ППА (мм)	6.02 мм	5,0 мм [18]
Диаметр ПОСА (мм)	5.24 мм	6,0 мм [16]
Диаметр АЛПА (мм)	2,58 мм	Условная норма диаметра позвоночной артерии варьирует от 2,5–2,8 мм до 3,8–3,9 мм, а для диагностики гипоплазии используются два критерия гипоплазии – размер, употребляемый чаще, и это менее 2,0 мм, и второй критерий (употребляется реже) – 2,5 мм [19]
Диаметр правой позвоночной артерии (мм)	1,63 мм	
Длина БД (см)	1,48 см	от 10,00 до 26,00 мм [17]
Длина ПС (см)	1,6 см	3,25 см (средняя величина) [20]
Длина ЛПА (см)	10,2 см	от 7,5 см до 17,0 см (среднее значение 10,07 +/- 1,22) [21]
Длина ЛПА (см)	8,45 см	9,0 см [22]
Длина ППА (см)	9,42 см	6,0 см [22]
Длина ПОСА (см)	8,63 см	от 7,58 см до 17,0 см (10,07 +/-1,22) [21]
Расстояние начала БД относительно средней позвоночной линии (мм)	13,4 мм справа от средней позвоночной линии	от 9,0 мм до 20,0 мм справа от средней позвоночной линии [17]
Расстояние начала ПС относительно средней позвоночной линии (мм)	12,2 мм справа от средней позвоночной линии	0,92 мм справа от средней позвоночной линии [20] 9,33 ± 4,66 мм справа от средней позвоночной линии (от 0,0 мм до 20,0 мм) [17] 28,5% слева от средней позвоночной линии [23]
Расстояние начала ЛОСА относительно средней позвоночной линии (мм)	На средней позвоночной линии	12,3 мм слева от средней позвоночной линии [20] 9,90 ± 5,28 мм слева от средней позвоночной линии [17]
Расстояние начала АЛПА относительно средней позвоночной линии (мм)	6,01 мм слева от средней позвоночной линии	информация не обнаружена
Расстояние начала ЛПА относительно средней позвоночной линии (мм)	10,7 мм слева от средней позвоночной линии	22,8 мм слева от средней позвоночной линии [20] 25,73 ± 7,53 мм (12,0 мм до 40,0 мм) [17]
Величина угла кривизны ДА относительно коронарной плоскости (градусы)	44,9 град.	62,2 град. (средняя величина) [20]
Величина угла ответвления БД от ДА (градусы)	56,9 град.	информация не обнаружена
Величина угла ответвления АЛПА от ДА (градусы)	60,7 град.	информация не обнаружена
Величина угла ответвления ЛПА от ДА (градусы)	73,1 град.	63,8 град. (средняя величина) [20]

Та же самая тенденция наблюдается и с частотой встречаемости АЛПА. Так, наименьший ее показатель можно отметить в исследовании [27], где на 4 000 пациентов был зафиксирован всего 1 случай (0,025%) такой вариации. Напротив, в исследовании [9] указано, что при препарировании только 27 трупов обнаружили 4 случая АЛПА, что составило 14,8%.

В [31] авторы высказали предположение о том, что причиной такой вариации могут быть факторы окружающей среды. Свое заявление они подтвердили результатами проведенного ими исследования 81 трупа европеоидной расы современных жителей Южной Австралии, среди которых 43 родились и проживали на этой территории, а 38 некогда мигрировали сюда из других мест. Как показали результаты выполненной ими работы, все 6 наблюдаемых ими вариантных случаев, представленных АЛПА, были обнаружены у 6 родившихся именно на территории Южной Австралии, что составило 7,41% от всей исследуемой группы или 13,95% вариаций, выявленных у коренных жителей.

Наблюдаемая нами двойная вариация была выявлена у женщины, и как следует из анализа опубликованных данных, частота встречаемости БД и АЛПА незначительно выше у женщин, чем у мужчин. Частота встречаемости этих двух вариаций представлена в таблицах 2–3.

Таблица 2. Частота встречаемости БД у мужчин и женщин

Литература	Страна	Частота встречаемости «бычьей дуги» (%)	
		Мужчины	Женщины
Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M., 2022 [25]	Турция	7,3	8,7
Karacan A., Türkvatan A., Karacan K., 2014 [24]	Турция	14,1	14,1

Таблица 3. Частота встречаемости АЛПА у мужчин и женщин разных стран

Литература	Страна	Частота встречаемости аберрантной левой позвоночной артерии» (%)	
		Мужчины	Женщины
Indumathi S., Sudha S., Rajila H. S., 2010 [10]	Южная Индия	2,17	7,4
Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M., 2022 [25]	Турция	0,35	2,9
Einstein E. H., Song L. H., Villela N. L. A., Fasani–Felberg G. B., Jacobs J. L., Kim D. O., 2016 [9]	США	-	14,8
Karacan A., Türkvatan A., Karacan K., 2014 [24]	Турция	4,1	4,1

Заключение

Описанная двойная вариация ветвей дуги аорты является редкой находкой, которая может быть случайно обнаружена при проведении обследования пациента. Клиническая значимость выявленной нами двойной вариации заключается в том, что у таких пациентов повышается риск возникновения непредвиденных технических трудностей во время оперирования. Данное обстоятельство требует от лечащего врача более тщательного обследования пациента с целью избежания возможных технических ошибок и осложнений.

Список литературы

1. Шкурин В. Ф., Мурашов О. В. Временная остановка кровотечения. Псков: ОЦНТ, 2002. 60 с.
2. Иванов В. А., Дмитращенко А. А., Иванов А. В., Кляншин А. А. Традиционная и компьютерно-томографическая ангиография в диагностике сосудистых повреждений шеи // Диагностическая и интервенционная радиология. 2019. 13 (1). 50–58. DOI: 10.25512/DIR.2019.13.1.06
3. Покровский А. В. (ред.). Клиническая ангиология: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1. Москва: Медицина, 2004. 808 с.
4. Gossage J. A., Ali T., Chambers J., Burnand K. G. Peripheral arterial embolism: prevalence, outcome, and the role of echocardiography in management // Vascular and endovascular surgery. 2006. 40 (4). 280–286. DOI: 10.1177/1538574406291820
5. Огнерубов Н. А., Антипова Т. С. Аберрантная правая подключичная артерия (arteria lusoria): описание случая // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2017. 22 (6–2). 1473–1477. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1473-1477
6. Ванюркин А. Г., Соболева А. В., Сусанин Н. В., Белова Ю. К., Соловьев В. А., Чернявский М. А. Эндоваскулярное лечение многоуровневых поражений брахиоцефальных артерий у асимптомных пациентов: серия клинических случаев // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022. 26 (4). 52–59. DOI: 10.21688/1681-3472-2022-4-52-59
7. DeCarlo C., Tanious A., Boitano L. T., Mohebali J., Stone D. H., Clouse W. D., Conrad M. F. Simultaneous treatment of common carotid lesions increases the risk of stroke and death after carotid artery stenting // Journal of vascular surgery. 2021. 74 (2). 592–598. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.12.089
8. Williams G. D., Edmonds H. W. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in American whites and negroes // Anatomical record. 1935. 62. 139–146. DOI: 10.1002/ar.1090620203
9. Einstein E. H., Song L. H., Villela N. L. A., Fasani-Felberg G. B., Jacobs J. L., Kim D. O. Anomalous origin of the left vertebral artery from the aortic arch // Aorta (Stamford). 2016. 4 (2). 64–67. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.15.022
10. Indumathi S., Sudha S., Rajila H. S. Aortic arch and variations in its branching pattern // Journal of clinical and diagnostic research. 2010. 4 (5). 3134–3143.
11. Шаданов А. А., Сирота Д. А., Берген Т. А., Ляшенко М. М., Чернявский А. М. Анатомическая вариабельность строения дуги и грудного отдела аорты и ее влияние на патологические состояния аорты // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. 24 (4). 72–82. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-72-82

12. Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Петракова Е. А. Ассоциация вариантной анатомии дуги аорты с аортальными состояниями // Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия. 2023. 2 (1). 18–23.
13. Hornick M., Moomiaie R., Mojibian H., Ziganshin B., Almuwaqqat Z., Lee E. S., Rizzo J. A., Tranquilli M., Elefteriades J. A. «Bovine» aortic arch – a marker for thoracic aortic disease // *Cardiology*. 2012. 123 (2). 116–124. DOI: 10.1159/000342071
14. Meyer A. M., Turek G. W., Froud J., Edelman L. A., Cavanaugh N. B., Torre J., Ravi Ashwath R. Insight into arch vessel development in the bovine aortic arch // *Pediatric cardiology*. 2019. 40 (7). 1445–1449. DOI: 10.1007/s00246-019-02156-6
15. Turek J. W., Conway B. D., Cavanaugh N. B., Meyer A. M., Aldos A., Reinking B. E., El-Hattab A., Rossi N. P. Bovine arch anatomy influences recoarctation rates in the era of the extended end-to-end anastomosis // *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018. 155 (3). 1178–1183. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.055
16. Калиниченко В. М., Благоднарова И. О. Редкий вариант развития и строения дуги аорты и ее ветвей // *Морфология*. 2009. 136 (4). 69а.
17. Alsaif H. A., Ramadan W. S. An anatomical study of the aortic arch variations // *Journal of king Abdulaziz university-medical sciences*. 2010. 17 (2). 37–54. DOI: 10.4197/Med.17-2.4
18. Граудина В. Е., Зульфигарова Б. Т., Костина И. В., Аушева Ф. И., Ботез Л. С. Аномалия развития ветвей дуги аорты с полным STEAL-синдромом: клинический случай редкой диагностической находки // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022. 10 (33). 39–46.
19. Книга В. В., Бирюкбаева Г. Н., Кузьмина А. Ю. Распространенность гипоплазии позвоночной артерии и ее клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы // *Лечащий врач*. 2016. 7. 28–32.
20. Shin Y., Chung Y., Shin W. H., Im S. B., Hwang S. C., Kim B. T. A morphometric study on cadaveric aortic arch and its major branches in 25 Korean adults: the perspective of endovascular surgery // *Journal of Korean neurosurgical society*. 2008. 44 (2). 78–83. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.2.78
21. Кан И. В., Самотесов П. А., Левенец А. А. Конституциональные особенности строения магистральных сосудов шеи мужчин // *Сибирское медицинское обозрение*. 2011. 2 (68). 51–54.
22. Barral J.-P., Croibier A. *Visceral vascular manipulations*. Oxford: Churchill Livingstone, Elsevier, 2011. 269 p.
23. Junagade B., Mukherjee A. The morphometric study of the normal and variant branching pattern of the Aortic arch by cadaveric dissection // *International journal of medical research & review*. 2015. 3 (5). 461–469. DOI: 10.17511/ijmrr.2015.i5.090
24. Karacan A., Türkvaan A., Karacan K. Anatomical variations of aortic arch branching: evaluation with computed tomographic angiography // *Cardiology in the young*. 2014. 24 (3). 485–493. DOI: 10.1017/S1047951113000656
25. Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M. Anatomical variations of the aortic arch branching pattern using CT angiography: a proposal for a different morphological classification with clinical relevance // *Anatomical Science International*. 2022. 97 (1). 65–78. DOI: 10.1007/s12565-021-00627-6
26. Açar M., Ulusoy M., Zararsiz I., Efe D. Anatomical variations in the branching of human aortic arch // *Biomedical research*. 2013. 24 (4). 531–535.
27. Pandalai U., Pillay M., Moorthy S., Sukumaran T. T., Ramakrishnan S., Gopalakrishnan A., Krishnan A., Pillai A. K. G. Anatomical variations of the aortic arch: a computerized tomography-based study // *Cureus*. 2021. 13 (2). e13115. DOI: 10.7759/cureus.13115

28. Ogengo'o J. A., Olabu B. O., Gatonga P. M., Munguti J. K. Branching pattern of aortic arch in a Kenyan population // Journal of morphological sciences. 2010. 27 (2). 51–55.
29. Rekha P., Senthilkumar S. A study on branching pattern of human aortic arch and its variations in South Indian population // Journal of morphological sciences. 2013. 30 (1). 11–15.
30. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J., Mullan C. W., Brooks C. W., Assi R., Gruber P. J., Cortopassi I., Geirsson A., Vallabhajosyula P. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease // Journal of cardiac surgery. 2021. 36 (7). 2348–2354. DOI: 10.1111/jocs.15563
31. Bhatia K., Gabriel M. N., Henneberg M. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch: a recent study of a south Australian population // Folia morphologica (warsz). 2005. 64 (3). 217–223.

References

1. Shkurin V. F., Murashov O. V. Temporary bleeding control. Pskov: OTSNT Publ., 2002. 60 p. (In Russian).
2. Ivanov V. A., Dmitraschenko A. A., Ivanov A. V., Klyanshin A. A. Traditional and computed tomographic angiography in the diagnosis of vascular neck injuries // Diagnostic and interventional radiology. 2019. 13 (1). 50–8. DOI: 10.25512/DIR.2019.13.1.06 (In Russian).
3. Pokrovskiy A. V. (ed.). Clinical Angiology: a guide for doctors: in 2 vols. Vol. 1. Moscow: Medicine Publ., 2004. 808 p. (In Russian).
4. Gossage J. A., Ali T., Chambers J., Burnand K. G. Peripheral arterial embolism: prevalence, outcome, and the role of echocardiography in management // Vascular and endovascular surgery. 2006. 40 (4). 280–286. DOI: 10.1177/1538574406291820
5. Ognerubov N. A., Antipova T. S. Aberrant right subclavian artery (*arteria lusoria*): case description // Vestnik of Tambov university. Series Natural and technical sciences. 2017. 22 (6-2). 1473–1477. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1473-1477 (In Russian).
6. Vanurkin A. G., Soboleva A. V., Susanin N. V., Belova U. K., Solov'yov V. A., Chernyavskiy M. A. Endovascular treatment of multilevel lesions of the brachiocephalic arteries in asymptomatic patients: a series of clinical cases // Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2022. 26 (4). 52–59. DOI: 10.21688/1681-3472-2022-4-52-59 (In Russian).
7. DeCarlo C., Tanious A., Boitano L. T., Mohebbi J., Stone D. H., Clouse W. D., Conrad M. F. Simultaneous treatment of common carotid lesions increases the risk of stroke and death after carotid artery stenting // Journal of vascular surgery. 2021. 74 (2). 592–598. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.12.089
8. Williams G. D., Edmonds H. W. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in American whites and negroes // Anatomical record. 1935. 62. 139–146. DOI: 10.1002/ar.1090620203
9. Einstein E. H., Song L. H., Villela N. L. A., Fasani-Felberg G. B., Jacobs J. L., Kim D. O. Anomalous origin of the left vertebral artery from the aortic arch // Aorta (Stamford). 2016. 4 (2). 64–67. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.15.022
10. Indumathi S., Sudha S., Rajila H. S. Aortic arch and variations in its branching pattern // Journal of clinical and diagnostic research. 2010. 4 (5). 3134–3143.
11. Shadanov A. A., Sirota D. A., Bergen T. A., Lyashenko M. M., Chernyavsky A. M. Anatomical variability of the structure of the arch and thoracic aorta and

its effect on the pathological conditions of the aorta // Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2020. 24 (4). 72–82. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-72-82 (In Russian).

12. Kozlov B. N., Panfilov D. S., Petrakova E. A. Association of variant anatomy of the aortic arch with aortic conditions // Minimally invasive cardiovascular surgery. 2023. 2 (1). 18–23. (In Russian).

13. Hornick M., Moomiaie R., Mojibian H., Ziganshin B., Almuwaqqat Z., Lee E. S., Rizzo J. A., Tranquilli M., Elefteriades J. A. «Bovine» aortic arch – a marker for thoracic aortic disease // Cardiology. 2012. 123 (2). 116–124. DOI: 10.1159/000342071

14. Meyer A. M., Turek G. W., Froud J., Edelman L. A., Cavanaugh N. B., Torre J., Ravi Ashwath R. Insight into arch vessel development in the bovine aortic arch // Pediatric cardiology. 2019. 40 (7). 1445–1449. DOI: 10.1007/s00246-019-02156-6

15. Turek J. W., Conway B. D., Cavanaugh N. B., Meyer A. M., Aldos A., Reinking B. E., El-Hattab A., Rossi N. P. Bovine arch anatomy influences recoarctation rates in the era of the extended end-to-end anastomosis // Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2018. 155 (3). 1178–1183. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.055

16. Kalinichenko V. M., Blagonravova I. O. A rare variant of the development and structure of the aortic arch and its branches // Morphology. 2009. 136 (4). 69a. (In Russian).

17. Alsaif H. A., Ramadan W. S. An anatomical study of the aortic arch variations // Journal of king Abdulaziz university-medical sciences. 2010. 17 (2). 37–54. DOI: 10.4197/Med.17-2.4

18. Graudina V. E., Zulfigarova B. T., Kostina I. V., Ausheva F. I., Botez L. S. Anomaly of development of branches of the aortic arch with complete STEAL syndrome: a clinical case of a rare diagnostic finding // International journal of heart and vascular diseases. 2022. 10 (33). 39–46. (In Russian).

19. Kniga V. V., Biruyukbava G. N., Kuz'mina A. Yu. Prevalence of vertebral artery hypoplasia and its clinical significance in pilots of the older age group // Lechashchiy vrach. 2016. 7. 28–32. (In Russian).

20. Shin Y., Chung Y., Shin W. H., Im S. B., Hwang S. C., Kim B. T. A morphometric study on cadaveric aortic arch and its major branches in 25 Korean adults: the perspective of endovascular surgery // Journal of Korean neurosurgical society. 2008. 44 (2). 78–83. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.2.78

21. Kan I. V., Samotesov P. A., Levenets A. A. Constitutional features of the structure of the main vessels of the neck of men // Siberian Medical Review. 2011. 2 (68). 51–54. (In Russian).

22. Barral J.-P., Croibier A. Visceral Vascular Manipulations. Oxford: Churchill Livingstone, Elsevier, 2011. 269 p.

23. Junagade B., Mukherjee A. The morphometric study of the normal and variant branching pattern of the Aortic arch by cadaveric dissection // International journal of medical research & review. 2015. 3 (5). 461–469. DOI: 10.17511/ijmrr.2015.i5.090

24. Karacan A., Türkvatan A., Karacan K. Anatomical variations of aortic arch branching: evaluation with computed tomographic angiography // Cardiology in the young. 2014. 24 (3). 485–493. DOI: 10.1017/S1047951113000656

25. Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M. Anatomical variations of the aortic arch branching pattern using CT angiography: a proposal for a different morphological classification with clinical relevance // Anatomical Science International. 2022. 97 (1). 65–78. DOI: 10.1007/s12565-021-00627-6

26. Açar M., Ulusoy M., Zararsiz I., Efe D. Anatomical variations in the branching of human aortic arch // Biomedical research. 2013. 24 (4). 531–535.

27. Pandalai U., Pillay M., Moorthy S., Sukumaran T. T., Ramakrishnan S., Gopalakrishnan A., Krishnan A., Pillai A. K. G. Anatomical variations of the aortic arch:

a computerized tomography-based study // Cureus. 2021. 13 (2). e13115. DOI: 10.7759/cureus.13115

28. Ogengo'o J. A., Olabu B. O., Gatonga P. M., Munguti J. K. Branching pattern of aortic arch in a Kenyan population // Journal of morphological sciences. 2010. 27 (2). 51–55.

29. Rekha P., Senthilkumar S. A study on branching pattern of human aortic arch and its variations in South Indian population // Journal of morphological sciences. 2013. 30 (1). 11–15.

30. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J., Mullan C. W., Brooks C. W., Assi R., Gruber P. J., Cortopassi I., Geirsson A., Vallabhajosyula P. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease // Journal of cardiac surgery. 2021. 36 (7). 2348–2354. DOI: 10.1111/jocs.15563

31. Bhatia K., Gabriel M. N., Henneberg M. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch: a recent study of a south Australian population // Folia morphologica (warsz). 2005. 64 (3). 217–223.

Информация об авторах

Мурашов Олег Васильевич – старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0003-0821-847X, ps60rus@mail.ru

Иванова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-8238-9491, zdravuniver@inbox.ru

Командресова Татьяна Михайловна – кандидат биологических наук, доцент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-5317-7617, tatmyh005@mail.ru

Бегун Михаил Семенович – кандидат медицинских наук, доцент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0005-3459-7671, begunms@yandex.ru

Наседкин Андрей Генрихович – старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0004-1242-3868, anasedkin70@yandex.ru

Ищенко Ольга Сергеевна – студент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0005-9495-1855, satutoru1009@gmail.com

Луппо Марьяна Дмитриевна – студент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0001-7092-0553, meri856226@gmail.com

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.379-008.64:616.127

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210

Поступила в редакцию / Received 26.03.2025

ГРНТИ 76.29.37+76.29.30

Специальность ВАК 3.3.1.; 3.3.2.

Принята к публикации / Accepted 04.07.2025

Научная статья

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Шевцова Л. М.¹, Прошин А. В.^{1, 2}, Присяжнюк С. Л.^{1, 3}

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

² Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)

³ Областной клинический онкологический диспансер (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В статье приводятся результаты исследования морфофункциональных изменений миокарда, степени их выраженности на фоне экспериментального сахарного диабета. Авторами использована модель стрептозотоцинового сахарного диабета, развивающегося после однократного интраперитонеального введения диabetогенной дозы, количественно определённой опытным путём. Выполнен комплексный анализ структурных изменений кардиомиоцитов, соединительнотканного и сосудистого компонентов в условиях экспериментального сахарного диабета, проведено гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование миокарда крыс линии Wistar, дана статистическая оценка полученных результатов исследования. Так выявлено, что на фоне моделируемой патологии, кардиомиоциты претерпевают значительные морфофункциональные изменения, выражавшиеся, в частности, в снижении ядерно-цитоплазматического индекса. Стрептозотоциновый сахарный диабет приводил к накоплению в миокарде продуктов перекисного окисления липидов с одновременным снижением ферментов системы антиоксидантной защиты. Значительно возрастала объёмная плотность коллагеновых волокон в интерстициальном и периваскулярном пространствах, что приводило к развитию фиброза. Увеличение индекса Керногана демонстрировало изменения в сосудистой стенке: утолщение меди и уменьшение внутреннего диаметра сосудов приводило к нарушениям тканевой оксигенации в миокарде. Наблюдаемые на фоне экспериментального сахарного диабета морфофункциональные изменения миокарда свидетельствуют о сдвиге адаптивно-компенсаторных процессов в сторону декомпенсации и развитии миокардиодистрофических процессов.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, стрептозотцин, миокард, коллаген 1 и 3 типа, ПОЛ.

Для цитирования: Шевцова Л. М., Прошин А. В., Присяжнюк С. Л. Оценка некоторых морфофункциональных изменений миокарда на фоне экспериментального сахарного диабета // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 203–210. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210

Research Article

EVALUATION OF SELECTED MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Shevtsova L. M.¹, Proshin A. V.^{1, 2}, Prisyazhnyuk S. L.^{1, 3}

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

² V. V. Veresaev city clinical hospital (Moscow, Russia)

³ Regional clinical oncological dispensary (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The article presents the results of a study on morphofunctional changes in the myocardium and the degree of their severity in the context of experimental diabetes mellitus. The authors used a streptozotocin-induced diabetes model, which develops after a single intraperitoneal injection of an experimentally determined

diabetogenic dose. A comprehensive analysis was conducted of the structural changes in cardiomyocytes, connective tissue, and vascular components under experimental diabetes mellitus. Histological, morphometric, and immunohistochemical examinations of the myocardium were performed in Wistar rats, and the results were statistically evaluated. The study revealed that under the modeled pathology, cardiomyocytes undergo significant morphofunctional changes, expressed in particular by a decrease in the nucleus-to-cytoplasm ratio. Streptozotocin-induced diabetes led to the accumulation of lipid peroxidation products in the myocardium, accompanied by a reduction in the activity of antioxidant defense enzymes. There was a significant increase in the volume density of collagen fibers in the interstitial and perivascular spaces, resulting in fibrosis development. An increase in the Kernohan index demonstrated changes in the vascular wall: thickening of the media and a reduction in the inner diameter of blood vessels led to impaired tissue oxygenation in the myocardium. The morphofunctional changes in the myocardium observed under experimental diabetes mellitus indicate a shift of adaptive-compensatory processes toward decompensation and the development of myocardial dystrophy.

Keywords: *experimental diabetes mellitus, streptozotocin, myocardium, type II and II collagen, lipid peroxidation system.*

For citation: Shevtsova L. M., Proshin A. V., Prisyazhnyuk S. L. Evaluation of selected morphofunctional changes in the myocardium in experimental diabetes mellitus // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 203–210. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210

Введение

Сахарный диабет (СД) и патология сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной наиболее актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ в 2022 г. диабетом страдали 14% взрослого населения планеты в возрасте от 18 лет и старше, что на 7% больше, чем в 1990 г. [1]. В Российской Федерации по состоянию на 01.01.2023 СД болеют более 5 млн человек, и с каждым годом этот показатель увеличивается [2]. СД вызывает снижение оксигенации миокарда, развитие макро- и микроангиопатий, фиброзов [3], приводит к морфофункциональным специфическим изменениям кардиомиоцитов (КМЦ) в условиях гипоксии и гипогликемии [4, 5].

Особую актуальность в современных исследованиях уделяется изучению морфофункциональных изменений клеточных и тканевых компонентов миокарда, определению интенсивности и качества тканевой оксигенации миокарда и уточнению механизмов этих изменений [6].

Цель данной работы – уточнение морфофункциональных изменений тканей сердца, а также определение степени выраженности этих изменений в условиях экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета, анализ возможных кардиоспецифических признаков морфологической адаптации и дезадаптации при развитии данной патологии.

Материалы и методы

Опыты были выполнены на 130 самцах крыс линии Wistar с массой тела 180–210 г. Содержание крыс и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с современными правилами и требованиями. Экспериментальный

диабет моделировали однократным (внутрибрюшинным) введением стрептозотоцина в диабетогенной дозе 70 мг/кг. В основу модели легли собственные экспериментальные разработки и анализ литературных источников [7, 8]. Контрольная группа животных содержалась в стандартных условиях вивария. Развитие диабета верифицировали по уровню глюкозы в сыворотке крови, снижению массы тела, развитию полидипсии и полиурии. Проводили определение иммунореактивного инсулина в плазме крови. Глюкозоинсулиновый индекс (ГИИ) вычисляли как отношение концентрации глюкозы в ммоль/л к концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкЕд/мл. Выявляли активность ферментов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по динамике концентрации в плазме крови малонового диальдегида (МДА). Активацию антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток оценивали по активности каталазы и супероксиддисмутазы. Содержание коллагена 1 и 3 типов выявляли по интенсивности экспрессии по 5-балльной шкале. Животные были выведены из эксперимента на 21-е (СД21) сутки после введения стрептозотоцина. Сердца фиксировали в 10% растворе забуференного формалина не более 24 ч. Проводка и заливка проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы миокарда окрашивали гематоксилин-эозином (Г+Э) и по Ван-Гизону (В-Г). Дополнительным критерием развития гипоксии миокарда служили препараты, окрашенные по методике Ли в собственной модификации. На срезах тканей сердца подсчитывали объемную плотность стромального и паренхиматозного компонентов и сосудов. Вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО). Определяли индекс Керногана. Статистическую значимость оценивали при помощи t-критерия Стьюдента при 95% и доверительной вероятности ($p \leq 0,05$). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Проводили корреляционный анализ. Полученные статистические данные обрабатывались с использованием программ Microsoft Excel (2007), Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Гистологическая картина миокарда животных группы СД21 показала значительные морфологические изменения миокарда. Отмечалось разволокнение, интерстициальный отёк и волнообразный ход функциональных волокон (рисунок 1). Пучки коллагеновых волокон в основном были сконцентрированы в интерстициальном пространстве и вокруг сосудов (рисунок 2).

Основные популяции клеток были представлены фибробластами, тучными клетками и макрофагами. Последние были единичными и встречались в периваскулярном пространстве. Среди рабочих кардиомиоцитов (КМЦ) наблюдались как гипертрофированные, так и атрофированные. Миофибриллы претерпели контрактурные изменения, наблюдались КМЦ с явлениями их пересокращения. Плотность КМЦ составляет $63,3 \pm 0,5$ об.%. На долю

соединительной ткани пришлось $19,7 \pm 0,5$ об.% соответственно. Имел место отек, некоторые КМЦ – с признаками гипертрофии. В части сердечных миоцитов наблюдалось просветление саркоплазмы, появление светлых вакуолей. Были выявлены значительные структурные изменения сосудистой стенки: утолщение меди – в основном за счёт спазма гладкомышечных клеток, нарушение адгезии эндотелиоцитов, десквамация отдельных клеток в просвет сосуда. Также отмечалось и утолщение адвентиции за счёт периваскулярного накопления коллагеновых волокон. Стенка кровеносных сосудов утолщена, в основном за счёт меди. Гладкомышечные клетки – с признаками гипертрофии, встречались миоциты с округлыми ядрами. Компенсаторные механизмы замещения измененных функциональных волокон проявлялись в увеличении объемной плотности волокнистого компонента, выявлены признаки очагового и интерстициального фиброзирования (рисунок 2). Часть сосудов расширены, полнокровны. Встречались сосуды с признаками вазоконстрикции. Клетки эндотелия – набухшие, выступали в просвете сосудов (рисунок 3).

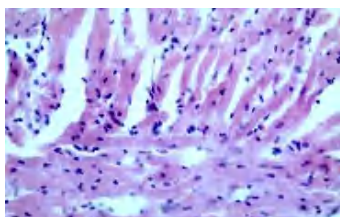


Рисунок 1. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21: окраска гематоксилин-эозином (X400)

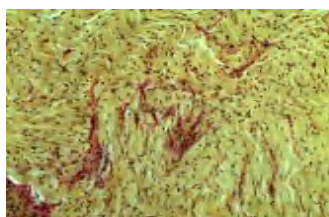


Рисунок 2. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21: окраска по Ван-Гизону (X200)

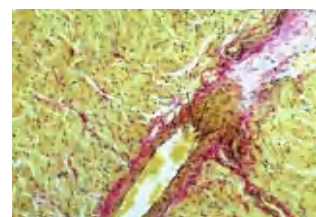
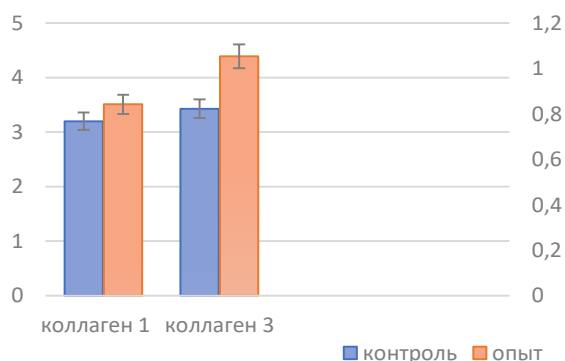
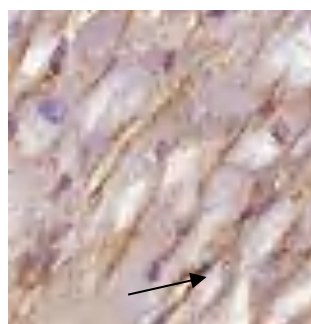


Рисунок 3. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21. Клетки эндотелия: окраска по Ван-Гизону (X200)

На фоне стрептозотоцинового сахарного диабета увеличивается содержание коллагена 1 и 3 типа, с превалированием коллагена 3 типа в 2,8 раз (рисунок 4).



а)



б)



в)

Рисунок 4. Соотношение коллагена 1 и коллагена 3: а) количественное соотношение, б) экспрессия коллагена 1 типа при ЭСД, в) интенсивная экспрессия коллагена 3 при ЭСД (иммуногистохимическое исследование, X100)

Данные морфометрического анализа показывают значительные уменьшения площади ядра и объема саркоплазмы кардиомиоцитов на фоне сахарного диабета – в 1,7 и 2,3 раза соответственно, что является причиной уменьшения ядерно-цитоплазматического индекса в экспериментальной группе в 1,2 раза по сравнению с контролем. Динамика паренхиматозно-стромальных отношений «кардиомиоциты/матрикс» (КМЦ/М) демонстрирует снижение этого индекса в 2 раза при экспериментальном диабете (рисунки 5а и 5б).

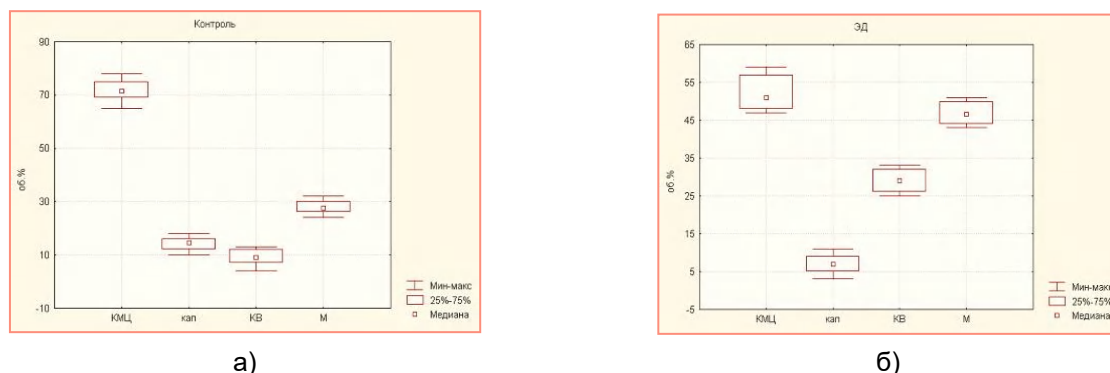


Рисунок 5. Стромально-паренхиматозные отношения в миокарде: а) в норме, б) при СД21

Стрептозотоциновый диабет приводит к значимым изменениям окислительно-восстановительного гомеостаза. Сравнительный анализ состояния ПОЛ и АОЗ показал, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в тканях миокарда у контрольных животных составило $0,85 \pm 0,05$ Е/г ткани, а МДА – $0,691 \pm 0,031$ нмоль/500 мг в час. Активность ферментов антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы (СОД) составила $1,82 \pm 0,11$ ед/мин.мг белка. В экспериментальной группе СД21 наблюдалось значительное повышение содержание продуктов ПОЛ на 215% и 126% соответственно. Отмечено, что активность ферментов АОЗ при ЭСД снижалась: на 87% ($p < 0,05$, по сравнению с интактной группой) (таблица 1).

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ и ферментов АОЗ в тканях сердца у крыс линии Wistar в контроле, при экспериментальном сахарном диабете

Серия эксперимента (n=180)	ДК, мк.моль/г ткани	МДА, нмоль/500 мг ткани	СОД, ед.актив/мг белка	КАТ, ед.актив/мг белка
Контроль, n=50	$0,87 \pm 0,05$	$0,695 \pm 0,041$	$1,71 \pm 0,14$	$0,233 \pm 0,015$
ЭСД, n=70	$1,89 \pm 0,05^*$	$1,536 \pm 0,032^*$	$0,32 \pm 0,05^*$	$0,068 \pm 0,005^*$

Примечание: * – $p < 0,05$, по сравнению с контролем

Для морфометрического исследования сосудистой стенки и вычисления индекса Керногана были выбраны 10 полей зрения в каждом срезе. Так, в миокарде на фоне стрептозотоцинового диабета увеличивается толщина стенок сосудов артериального звена, при этом изменяются внутренний и наружный диаметры,

статистически значимо растёт индекс Керногана – в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой, что может привести к нарушению тканевой оксигенации миокарда. Отмечено значительное увеличение толщины стенок артерий в миокарде экспериментальной группы – на 83,6% по сравнению с контрольным миокардом. Внутренний диаметр сосудов в среднем уменьшился на 7,92%, при этом наружный диаметр увеличился за счет увеличения толщины меди.

Таким образом, экспериментальный диабет вызывает значимые ответные реакции миокарда, которые приводят к развитию адаптивных и патологических реакций КМЦ, гладких миоцитов стенок и эндотелия сосудов, активирует процессы коллагеногенеза.

Заключение

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Экспериментальный сахарный диабет приводит к характерным метаболическим нарушениям в миокарде, что является причиной значительных морфофункциональных перестроек КМЦ и компонентов межклеточного вещества.
2. Статистически значимо (на 53%) увеличивается индекс Керногана ($U=3,587$, $p<0,001$) по сравнению с аналогичным индексом интактного миокарда.
3. Показатель ЯЦО в экспериментальной группе снизился и составил 0,63 (в контрольной группе этот коэффициент составил 0,91, $p\leq 0,05$).
4. Стрептозотоциновый сахарный диабет способствует росту коллагена 1 и 3 типа, которые приводят к очаговому интерстициальному и периваскулярному фиброзу.
5. Динамика паренхиматозно-стромальных отношений (КМЦ/М) демонстрирует снижение паренхиматозно-стромального индекса в 2 раза на фоне экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета.
6. Гистоморфометрические показатели сосудистой стенки на фоне экспериментального сахарного диабета объективно влияют на реактивность всех компонентов миокарда и демонстрируют сдвиг адаптивно-компенсаторных процессов в сторону декомпенсации и развития миокардиодистрофических процессов.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень «Диабет» (14.11.2024). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Дата обращения: 12.02.2025).
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., Мокрышева Н. Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 104–123. DOI: 10.14341/DM13035

3. Иванова В. В., Серебрякова О. Н., Суходоло И. В., Мильто И. В. Соотношение удельного объема коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс // Клиническая и экспериментальная морфология. 2024. 13 (2). 44–52. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52
4. Гольдшмид А. Е., Балакшина Н. А., Еремина Ю. С., Полубояринова И. В., Фадеев В. В. Структурные и функциональные особенности изменения миокарда в патогенезе диабетической кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа // РМЖ. 2022. 1. 15–19.
5. Пивоварова А. И., Соболева Г. Н., Стукалова О. В., Терновой С. К. Перфузия миокарда у пациентов с сахарным диабетом по данным стресс-MPT сердца с аденозинтрифосфатом // Евразийский кардиологический журнал. 2024. 1. 86–91. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-86-91
6. Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы – новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2024. 20 (4). 378–385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078
7. Деревянко И. А., Новаковская С. А., Кузнецова И. В. Гистологические и ультраструктурные изменения миокарда в динамике экспериментального сахарного диабета // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2017. 1. 60–65.
8. Самотруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования // Астраханский медицинский журнал. 2019. 14 (3). 45–57. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57

References

1. The World Health Organization. The Diabetes Newsletter (14.11.2024). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Accessed: 12.02.2025). (In Russian).
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A., Sazonova D. V., Mokrysheva N. G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022 // Diabetes mellitus. 2023. 26 (2). 104–123. DOI: 10.14341/DM13035 (In Russian).
3. Ivanova V. V., Serebryakova O. N., Sukhodolo I. V., Milto I. V. Type I/III collagen ratio in the left ventricular myocardium of prematurely born rats // Clinical and experimental morphology. 2024. 13 (2). 44–52. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52 (In Russian).
4. Goldshmid A. E., Balakshina N. A., Eremina Yu. S., Poluboyarinova I. V., Fadeev V. V. Structural and functional patterns of myocardial changes in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus // RMJ. 2022. 1. 15–19. (In Russian).
5. Pivovarova A. I., Soboleva G. N., Stukalova O. V., Ternovoy S. K. Myocardial perfusion in patients with diabetes mellitus according to stress CMR with adenosine triphosphate // 2024. 1 (46). 86–91. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-86-91 (In Russian).
6. Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A. The oxytocin-oxytocin receptors system – a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2024. 20 (4). 378–385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078 (In Russian).

7. Derevyanko I. A., Novakovskaya S. A., Kuznetsova I. V. Histological and ultrastructural state of the myocardium in the dynamics of experimental diabetes // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series. 2017. 1. 60–65. (In Russian).

8. Samotrueva M. A., Sergalieva M. U. Diabetes mellitus: features of experimental modelling // Astrakhan medical journal. 2019. 14 (3). 45–57. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57 (In Russian).

Информация об авторах

Шевцова Любовь Михайловна – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-1505-3783, Lyubov.Shevtsova@novsu.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), хирург, Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, Andrey.Proshin@novsu.ru

Присяжнюк Светлана Леонидовна – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; заведующий отделением, Областной клинический онкологический диспансер (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-0687-7177, patnovonko1@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616.12-008:616-091.5

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).211-222

Поступила в редакцию / Received 03.02.2025

ГРНТИ 76.29.30+76.03.49

Специальность ВАК: 3.3.2.; 3.1.18.

Принята к публикации / Accepted 28.05.2025

Научная статья

СВЯЗЬ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА С ПРИЧИНОЙ СМЕРТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ)

Керимкулова А. С.¹, Вебер В. Р.², Прошина Л. Г.², Жмайлова С. В.²

¹ Медицинский университет Астана (Астана, Республика Казахстан)

² Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Авторами изучены данные протоколов вскрытия 643 лиц, при жизни страдавших артериальной гипертензией. Из исследования исключены случаи, которые могли бы послужить другой причиной развития гипертрофии левого или правого желудочков. Гипертрофия стенок левого и правого желудочков условно была разделена на две степени: гипертрофия левого желудочка умеренная – 1-й степени (1,3–2,0 см), выраженная – 2-й степени (2,1 см и более); гипертрофия правого желудочка умеренная – 1-й степени (0,4–0,6 см), выраженная – 2-й степени (0,7 см и более). По данным результатов аутопсии артериальная гипертензия приводит к гипертрофии левого желудочка во всех случаях, при этом умеренная гипертрофия выявляется несколько чаще, чем выраженная гипертрофия. Гипертрофия правого желудочка не обнаружена лишь в 13% случаев, при этом её выраженная степень преобладает над умеренной. Наиболее частыми причинами смерти при артериальной гипертензии являются острая сердечная недостаточность (60,4%) и кровоизлияние в мозг (37,2%). Инфаркт миокарда выявлен в 1,2% случаев, другие причины также в 1,2% случаев. Масса миокарда и степень гипертрофии обоих желудочков сердца напрямую влияют на причины смерти при артериальной гипертензии. При 2-й степени гипертрофии левого желудочка сердечная смерть развивается у мужчин в 3,7, а у женщин в 3,0 раза чаще по сравнению с церебральной причиной. При 2-й степени гипертрофии правого желудочка сердечная причина смерти по сравнению с церебральной преобладает у мужчин в 2,96 раза, у женщин – в 2,37 раза чаще. Церебральная причина смерти значительно преобладает над сердечной при умеренной гипертрофии как левого, так и правого желудочков сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия желудочков, аутопсия.

Для цитирования: Керимкулова А. С., Вебер В. Р., Прошина Л. Г., Жмайлова С. В. Связь гипертрофии левого и правого желудочков сердца с причиной смерти при артериальной гипертензии (по данным аутопсии) // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 211–222. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).211-222

Research Article

RELEVANCE OF LEFT AND RIGHT VENTRICULARS HYPERTROPHY TO THE CAUSE OF DEATH IN ARTERIAL HYPERTENSION (ACCORDING TO AUTOPSY DATA)

Kerimkulova A. S.¹, Veber V. R.², Proshina L. G.², Zhmailova S. V.²

¹ Astana Medical University (Astana, Republic of Kazakhstan)

² Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The authors studied data from autopsy reports of 643 individuals who had suffered from arterial hypertension during their lifetime. Cases that could be another cause of left or right ventricular hypertrophy were excluded from the study. Hypertrophy of the left and right ventricular walls was conditionally divided into

two degrees: moderate left ventricular hypertrophy – 1st degree (1.3–2.0 cm), pronounced – 2nd degree (2.1 cm and more); moderate right ventricular hypertrophy – 1st degree (0.4–0.6 cm), pronounced – 2nd degree (0.7 cm and more). According to autopsy findings, arterial hypertension leads to left ventricular hypertrophy in all cases, with moderate hypertrophy being detected slightly more frequently than marked hypertrophy. Right ventricular hypertrophy was not detected in only 13% of cases, with severe hypertrophy predominating over moderate hypertrophy. The most frequent causes of death in arterial hypertension are acute heart failure (60.4%) and cerebral hemorrhage (37.2%). Myocardial infarction was detected in 1.2% of cases, other causes also in 1.2% of cases. Myocardial mass and degree of hypertrophy of both ventricles of the heart directly influence the causes of death in arterial hypertension. In degree 2 left ventricular hypertrophy, cardiac death develops 3.7 times more often in men and 3.0 times more often in women compared with cerebral causes. In 2nd degree right ventricular hypertrophy, cardiac cause of death compared to cerebral cause predominates 2.96 times more often in men and 2.37 times more often in women. Cerebral cause of death significantly prevails over cardiac cause of death in moderate hypertrophy of both left and right ventricles of the heart.

Keywords: *arterial hypertension, ventricular hypertrophy, autopsy.*

For citation: Kerimkulova A. S., Veber V. R., Proshina L. G., Zhmailova S. V. Relevance of left and right ventricular hypertrophy to the cause of death in arterial hypertension (according to autopsy data) // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 211–222. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).211-222

Введение

Среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения доминирует сердечно-сосудистая патология, ассоциированная с артериальной гипертензией [1–3]. Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как одна из ведущих причин преждевременной смертности в мире [4, 5]. В ряде исследований продемонстрирована прямая зависимость между частотой развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения с уровнем АД. Доля этих осложнений в структуре смертности составляет до 55% от общего уровня смертности [6]. По данным аутопсии, наиболее частой причиной внезапной смерти в результате АГ является острая левожелудочковая сердечная недостаточность, за ней следует внутримозговое кровоизлияние. У женщин внезапная смерть была наиболее распространена в шестом десятилетии, а у мужчин – в пятом десятилетии [7].

АГ последовательно приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброзу и к структурным или функциональным изменениям в крупных и мелких артериях или органах-мишенях (мозг, сердце, почки и глаза) [8]. Увеличение массы ЛЖ, по данным ЭхоКГ, связано с повышенным риском внезапной смерти, более выраженным у мужчин, чем у женщин. Отмечено, что увеличение массы ЛЖ и его аномальная геометрия – это сильный прогностический признак для возникновения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [9, 10]. У пациентов с АГ имеющиеся ЭКГ признаки ГЛЖ или выявленные при эхокардиографии соответствуют двукратному увеличению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Даже незначительные изменения массы ЛЖ дают повышенный риск осложнений.

Сегодня стоит задача исследования ремоделирования сердца в целом, как левых, так и правых отделов. Работы по изучению изменений правого желудочка (ПЖ) при АГ ведутся на протяжении нескольких десятилетий [11, 12]. Было показано,

что у больных АГ с гиперфункцией ЛЖ без его гипертрофии и у больных с гиперфункцией ЛЖ на фоне концентрической гипертрофии ЛЖ имеет место содружественная перестройка функционирования ПЖ, выражающаяся в формировании синдрома его гиперфункции и гипертрофии [13].

В работах ряда авторов показано, что в период формирования «гипертонического сердца» имеет место развитие гипертрофии обоих желудочков [14, 15], причем темпы развития гипертрофии ПЖ (ГПЖ) порой опережают гипертрофию ЛЖ.

В исследованиях С. Куспиди и других ученых [16, 17] показано, что у 1/5 части пациентов с АГ имеет место развитие ГПЖ, и этот фенотип относится к очень высокому сердечно-сосудистому риску.

Рассмотрение вопросов о взаимоотношениях изменений параметров сердца с причинами смерти – довольно интересная и недостаточно изученная область. Поэтому использование данных аутопсии в качестве определения причины смерти остается важной практикой [18].

Цель исследования – на основании патологоанатомического исследования выявить связь толщины стенки левого, правого желудочков и массы миокарда с причиной смерти лиц, при жизни страдавших АГ.

Материалы и методы

Были изучены данные протоколов вскрытия 643 лиц, при жизни страдавших АГ. Мужчин было 374 (58,1%), женщин – 269 (41,9%).

При жизни пациенты страдали АГ различной степенью выраженности, большинство наблюдались в амбулаторных лечебных учреждениях (на что указывали данные медицинских документов). Причиной смерти служило резкое ухудшение состояния в виде острой сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома или нарушения мозгового кровообращения. Смерть наступила в течение 24 часов. Из исследования исключены случаи, которые могли бы послужить другой причиной развития ГЛЖ или ГПЖ (пороки сердца, занятия спортом, ХОБЛ и др.).

Размеры сердца определялись измерительной металлической линейкой. Толщину мышцы желудочков определяли на поперечных разрезах, проводимых на середине расстояния между верхушкой сердца и клапанным кольцом. За нормальную толщину стенки ЛЖ (без папиллярных мышц) принимались значения: 0,7–1,2 см, ПЖ – 0,2–0,3 см [19–21].

Гипертрофия стенок ЛЖ и ПЖ условно была разделена на 2 степени: ГЛЖ умеренная (1-й степени) – 1,3–2,0 см, выраженная (2-й степени) – 2,1 см и более; ГПЖ умеренная (1-й степени) – 0,4–0,6 см, выраженная (2-й степени) – 0,7 см и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными причинами смерти были острая сердечно-сосудистая недостаточность ($n=389$, 60,4%), инфаркт миокарда ($n=8$, 1,2%), острое нарушение мозгового кровообращения ($n=239$, 37,2%), другие причины ($n=7$, 1,2%).

Все причины смерти мы объединили в 2 группы в зависимости от поражения органов (сердечная и мозговая). В первую группу вошли лица, умершие по причине развития острой сердечной недостаточности и острого инфаркта миокарда (61,7%, $n=397$), во вторую – умершие по причине развития острого нарушения мозгового кровообращения ($n=239$, 37,2%). Другие исходы не рассматривались из-за малочисленности группы.

При изучении причины смерти отмечены статистически значимые гендерные различия ($p=0,004$). Установлено, что у мужчин в 1,2 раза (95% ДИ 1,057–1,370) выше вероятность развития сердечной причины смерти по сравнению с женщинами. Церебральная причина смерти у мужчин была на 26% ниже по сравнению с женщинами. Некоторыми авторами отмечено, что женщины имеют более высокий риск инсульта в течение жизни по сравнению с мужчинами, с худшими результатами, включая более высокие показатели смертности и инвалидности [22, 23]. ГЛЖ обнаружена в 100% случаев. 1-я степень ГЛЖ выявлена несколько чаще – в 340 случаях (52,9%), чем 2-я (303 (47,1%)). Среди мужчин частота развития ГЛЖ 1-й и 2-й степеней была примерно равной – 191 (51,1%) и 183 (48,9%) случаев, среди женщин чаще преобладала 1-я степень ГЛЖ – у 149 (55,4%), у 120 (44,6%) диагностирована 2-я степень гипертрофии.

ГПЖ выявлена в 87% случаев: у мужчин в 90,1% случаев, у женщин – в 82,2%. ГПЖ 1-й степени определена в 33,9% случаев (208 умерших), 2-я степень – в 53,1% случаев (326 умерших). У мужчин нормальная толщина ПЖ выявлена в 9,9% случаев, 1-я степень ГПЖ – в 33,1%, 2-я степень – в 57%; у женщин, соответственно, в 17,8%, 35,1% и 47,1% случаев.

Таким образом, по данным результатов аутопсии, АГ приводит к ГЛЖ во всех случаях, при этом умеренная гипертрофия выявляется несколько чаще, чем выраженная гипертрофия. ГПЖ не обнаружена лишь в 13% случаев, при этом выраженная степень ГПЖ преобладает над умеренной.

Нами рассмотрены изменения массы миокарда и толщины стенок желудочков сердца в зависимости от причин смерти.

Масса миокарда (рисунок 1) была значительно больше при сердечной причине смерти (Ме 599,5 г, Q1–Q3: 520–680) по сравнению с церебральной (Ме 450,0 г, Q1–Q3: 380–530), различия статистически значимы (Манн – Уитни U 18009,0, $p<0,0001$).

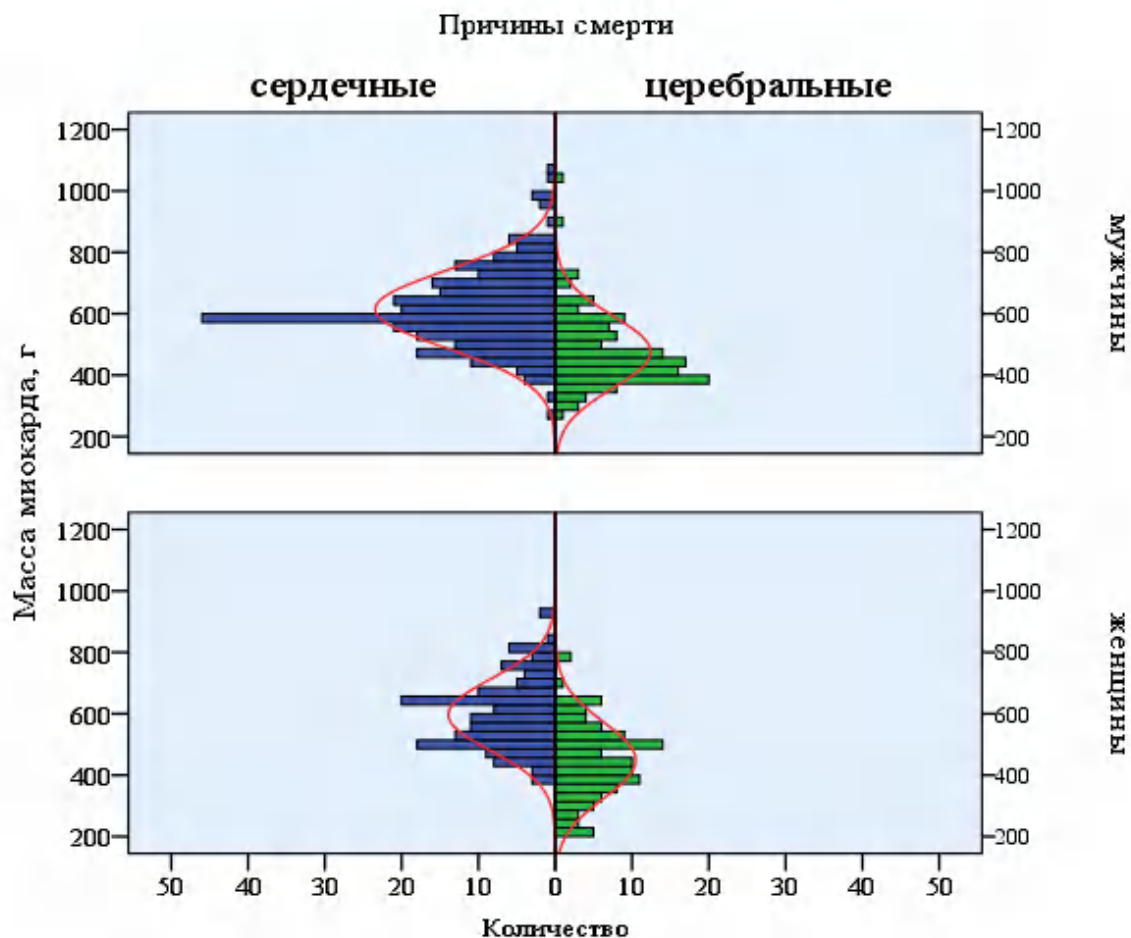


Рисунок 1. Распределение массы миокарда в зависимости от причины смерти у лиц разного пола

Толщина стенки ЛЖ в зависимости от причины смерти различается значительно (Манн – Уитни $U = 18825,5$, $p < 0,0001$), медиана при сердечной причине смерти была 2,5 см ($Q1-Q3$: 2,0–2,5), при церебральной причине – 1,8 см ($Q1-Q3$: 1,6–2,0). При 1-й степени ГЛЖ сердечная причина смерти была на 87% (95% ДИ: 0,087–0,118) реже, чем при 2-й степени.

У мужчин при сердечной причине смерти толщина стенки ЛЖ была несколько больше, чем у женщин, медиана составила, соответственно, 2,5 см и 2,3 см (одинаковый квартиль $Q1-Q3$: 2,0–2,5), тогда как при церебральной причине и у мужчин, и женщин она составила лишь 1,8 см ($Q1-Q3$: 1,6–2,0; 1,5–2,0) (рисунок 2).

При 1-й степени ГЛЖ сердечная причина смерти встречается на 56% (95% ДИ: 0,381–0,509) реже по сравнению с церебральной причиной. При 2-й степени ГЛЖ сердечная причина смерти наступает в 3,4 раза (95% ДИ: 3,615–4,518) чаще по сравнению с церебральной; у мужчин в 3,7 раза (95% ДИ: 2,547–5,446), у женщин – в 3,0 раза (95% ДИ: 2,039–4,529).

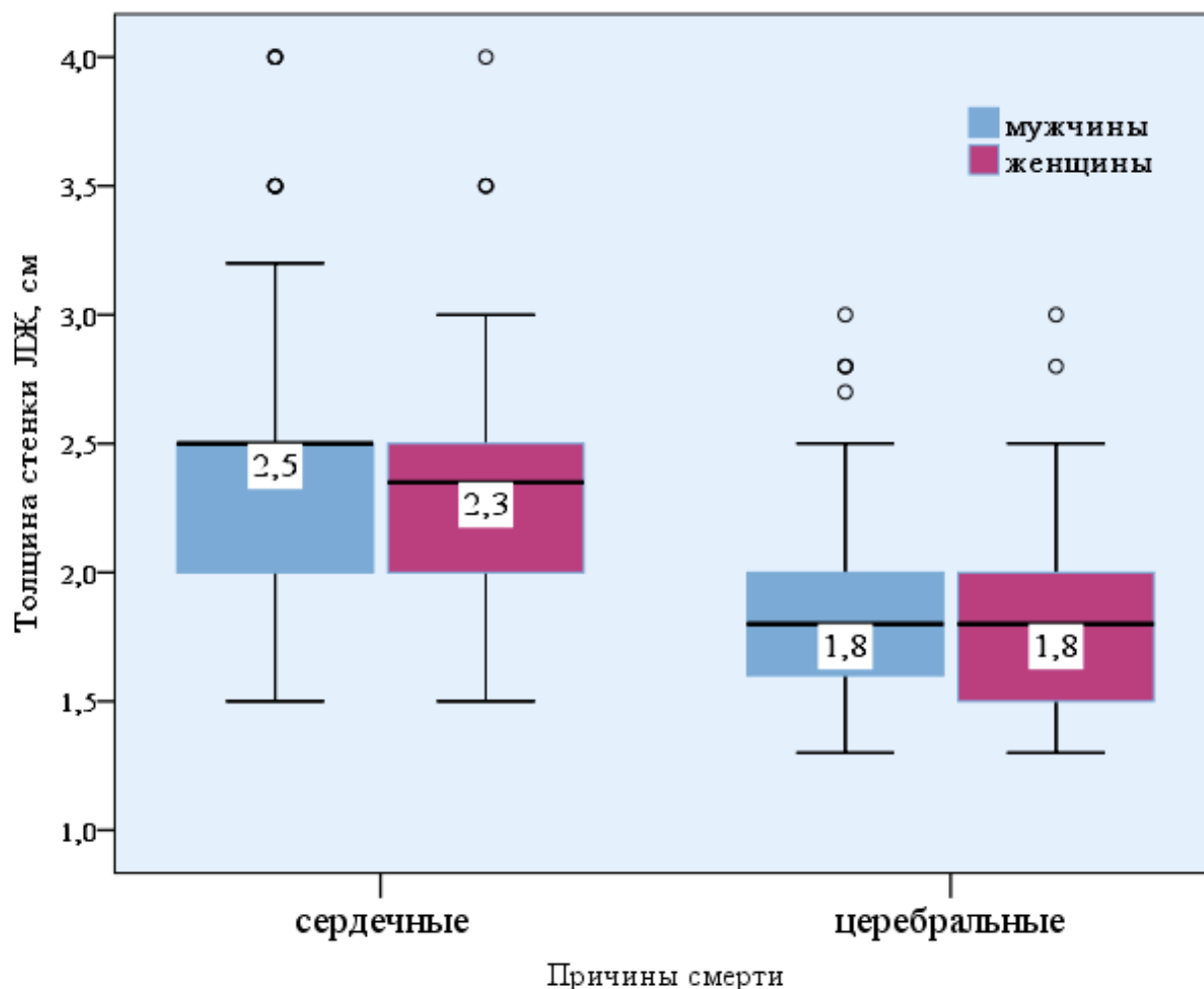


Рисунок 2. Показатели толщины стенки левого желудочка в зависимости от причины смерти у лиц разного пола

Результаты этого исследования убедительно свидетельствуют о прогностической важности ГЛЖ и степени ее выраженности при АГ как причины развития сердечной смерти.

Увеличение риска развития инсульта при наличии ГЛЖ скорее всего обусловлено сопутствующими изменениями в системе мозговых сосудов, поскольку между ГЛЖ и поражением крупных сосудов имеется неразрывная связь. Эта зависимость, скорее всего, является следствием общности регуляторных механизмов, лежащих в основе формирования и ГЛЖ, и утолщения сосудистой стенки [24, 25].

ГЛЖ у умерших лиц по причине поражения сердца встречалась в 98% (n=392) случаев, а у лиц умерших от поражения головного мозга – в 66,2% (n=143) случаев. При ГЛЖ отношение шансов развития сердечной причины смерти было в 25 раз выше в сравнении с церебральной причиной смерти (95% ДИ: 11,8–53,2), хи-квадрат Пирсона 124,2, df=1, $p < 0,0001$; у мужчин – в 38 раз выше (95% ДИ: 11,3 и 126,7), у женщин – в 16 раз (95% ДИ: 6,0 и 42,7).

Толщина стенки ПЖ в зависимости от причины смерти различается значительно (Манн – Уитни U 11538,0, $p < 0,0001$). Медиана при сердечной причине смерти и у мужчин, и женщин равнялась 0,9 см (Q1–Q3: 0,6–1,2), при церебральной – 0,4 см (Q1–Q3: 0,3–0,6).

При оценке влияния степени поражения ПЖ на причину смерти выявлены статистически значимые различия (хи–квадрат Пирсона 202,948, $df=2$, $p < 0,0001$) и в группе мужчин (хи–квадрат Пирсона 128,164, $df=2$, $p < 0,0001$), и в группе женщин (хи–квадрат Пирсона 72,097, $df=2$, $p < 0,0001$).

При ГПЖ 1-й степени в сравнении с лицами, имевшими ГПЖ 2-й степени, сердечная причина смерти встречалась у мужчин на 89% (95% ДИ: 0,063–0,202), а у женщин на 82% (95% ДИ: 0,093–0,341) реже. При ГПЖ 2-й степени сердечная причина смерти по сравнению с церебральной преобладала у мужчин в 2,9 раза (95% ДИ: 2,015–4,355), у женщин – в 2,4 раза (95% ДИ: 1,601–3,510) чаще.

Авторы, занимающиеся изучением геометрии ПЖ при АГ [26, 27], отмечают его важную роль и влияние на будущие исходы. Раннее вовлечение в патологический процесс ПЖ у больных АГ, вероятно, раньше приводит к развитию сердечной недостаточности, поскольку поражение ПЖ более серьезно и невыгодно гемодинамически. Эксперименты на животных показали, что в том случае, когда потенциальные возможности сократительной силы ПЖ сердца существенно не снижаются, общее функциональное состояние миокарда остается вполне удовлетворительным, в то время как на фоне глубокого нарушения функции правого сердца происходит быстрое развитие прогрессирующей сердечной недостаточности [28, 29]. Показано, что ультраструктуры ПЖ по сравнению с ЛЖ обладают более высокой функциональной активностью, что дает возможность более существенно и быстро реагировать на перегрузку миокарда. Авторы считают, что в устойчивости сердца в целом к перегрузке решающую роль играет функциональное состояние ПЖ.

Это обстоятельство обосновывает необходимость изучения процессов ремоделирования сердца в целом, как левых, так и правых отделов [17, 27], и ставит вопрос о том, на какие звенья ранних проявлений ремоделирования левого и правого желудочков наиболее целесообразно воздействовать в целях предотвращения дальнейшего развития патологического процесса.

Результаты проведенного нами патологоанатомического исследования показали, что при АГ в процесс ремоделирования миокарда вовлечены оба желудочка сердца, и это определяет их совместное влияние на исход заболевания. И масса миокарда, и выраженность гипертрофии обоих желудочков сердца играют важную роль в качестве причины наступления смерти при жизни АГ.

Частота развития сердечной причины смерти напрямую зависит от степени гипертрофии ЛЖ, а частота развития церебральной причины смерти значительно преобладает при умеренной ГЛЖ. При сердечной причине смерти ГЛЖ 2-й степени встречается у мужчин в 3,7, а у женщин в 3,0 раза чаще по сравнению с церебральной.

Выраженная ГПЖ также значительно чаще встречается при сердечной причине смерти по сравнению с церебральной, в большей степени у мужчин (в 2,9 раза) по сравнению с женщинами (в 2,4 раза).

Масса миокарда при сердечной причине смерти была значимо выше по сравнению с его значениями у умерших от инсульта.

Обнаруженные изменения необходимо оценивать при ведении пациентов, страдающих АГ, включая эти особенности в программу проведения профилактических мероприятий.

Заключение

Результаты исследования позволили авторам сделать следующие выводы.

1. По данным аутопсии наиболее частыми причинами смерти при АГ являются острая сердечная недостаточность (60,4%) и кровоизлияние в мозг (37,2%). Инфаркт миокарда выявлен в 1,2% случаев, другие причины также в 1,2% случаев.

2. У мужчин по сравнению с женщинами частота наступления сердечной причины смерти выше на 20%; у женщин на 26% чаще выявляется церебральная причина смерти.

3. Масса миокарда и степень гипертрофии обоих желудочков сердца напрямую влияют на причины смерти при АГ. При 2-й степени ГЛЖ сердечная смерть развивается у мужчин в 3,7, а у женщин в 3,0 раза чаще по сравнению с церебральной причиной. При 2-й степени ГПЖ сердечная причина смерти по сравнению с церебральной преобладает у мужчин в 2,96 раза, у женщин – в 2,37 раза чаще.

4. Церебральная причина смерти значительно преобладает над сердечной при умеренной гипертрофии как левого, так и правого желудочков сердца.

Список литературы

1. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Итоги реализации федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. 2. 4–11.
2. Драпкина О. М., Самородская И. В. Смертность от артериальной гипертензии: необходимость исследований причин региональных различий // Профилактическая медицина. 2021. 24 (6). 79–84. DOI: 10.17116/profmed20212406179
3. Egan B. M., Kjeldsen S. E., Grassi G., Esler M., Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1,4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? // Journal of hypertension. 2019. 37 (6). 1148–1153. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002021
4. Murray C. J. L., Lopez A. D. Measuring the global burden of disease // New England journal of medicine. 2013. 369 (5). 448–457. DOI: 10.1056/NEJMr1201534
5. Mills K. T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension // Nature reviews nephrology. 2020. 16 (4). 223–237. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2

6. Касимова Н. К. Современные представления об артериальной гипертензии // Экономика и социум. 2023. 4-2 (107). 593–596. DOI: 10.5281/zenodo.8004556
7. Faduyile F. A., Soyemi S. S., Sanni D. A., Wright K. O. Hypertension and sudden unexpected deaths: an autopsy study of four hundred and seventy-seven brought-in-dead in a tertiary health center // Nigerian medical journal. 2019. 60 (1). 13–16. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_6_19
8. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European heart journal. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
9. Devereux R. B., de Simone G., Ganau A., Roman M. J. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications // Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension. 1994. 12 (10). S117–S127.
10. Bots M. L., Nikitin Y., Salonen J. T., Elwood P. C., Malyutina S., de Concalves A. F., Sivenius J., Di Carlo A., Laggiou P., Tuomilehto J., Koudstaal P. J., Grobbee D. E. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe // Journal of epidemiology and community health. 2002. 56 (1). i8–i13. DOI: 10.1136/jech.56.suppl_1.i8
11. Люсов В. А., Виноградова Е. Э., Кугаенко Н. О., Байкова О. А., Евсиков Е. М., Котова Т. В., Ивахненко Н. Е., Салова Т. Б. Характер диастолической дисфункции у больных артериальной гипертензией I–II стадии и ее изменение при терапии АПФ–ингибиторами // Российский кардиологический журнал. 2000. 25 (2). 4–12.
12. Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б., Иванова С. В., Ющук Е. Н., Герасимова Н. И., Амирбегишвили И. М., Слез Е. А. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при артериальной гипертензии – причина или следствие хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2005. 6 (3 (31)). 117–119.
13. Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Царькова И. А. Лечение хронической сердечной недостаточности ингибиторами АПФ // Врач. 1998. 8. 11–14.
14. Cicala S., Galderisi M., Caso P., Petrocelli A., D'Errico A., de Divitiis O., Calabrò R. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler // European journal of echocardiography. 2002. 3 (2). 135–142. DOI: 10.1053/euje.2001.0124
15. Pedrinelli R., Canale M. L., Giannini C., Talini E., Dell'Omo G., Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study // European journal of echocardiography. 2010. 11 (9). 738–742. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq059
16. Cuspidi C., Meani S., Negri F., Giudici V., Valerio C., Sala C. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2,7: Is the difference limited to obese hypertensives? // Journal human of hypertension. 2009. 23 (11). 728–734. DOI: 10.1038/jhh.2009.16
17. Cuspidi C., Meani S., Negri F., Giudici V., Sala C. Impaired midwall mechanics and biventricular hypertrophy in essential hypertension // Blood press. 2010. 19 (4). 234–239. DOI: 10.3109/08037051003606413
18. Coelho J. C., de Lucena Ferretti-Rebustini R. E., Suemoto C. K., Paraizo Leite K. E., Jacob-Filho W., Pierin A. M. G. Hypertension is the underlying

cause of death assessed at the autopsy of individuals // *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2019. 53 (4). e03457. DOI: 10.1590/S1980-220X2018006103457

19. Абрикосов А. И. Основы частной патологической анатомии: учебник для медицинских институтов. 4-е изд., испр. Москва: Медгиз, 1950. С. 53–58.

20. Хазанов А. Т., Чалисов И. А. Руководство по секционному курсу. 3-е изд. Москва: Медицина, 1984. 176 с.

21. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. Москва: Медицина, 1990. С. 204–205.

22. Christensen H., Bentsen L., Christensen L. Update on specificities of stroke in women // *Presse medicale*. 2016. 45 (12–2). e409–e418. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.005

23. Singh S. K., McCullough L. Differences in the evaluation and treatment of stroke // *Handbook of experimental pharmacology*. 2023. 282. 77–106. DOI: 10.1007/164_2023_682

24. Конради А. О., Рудоманов О. Г., Захаров Д. В., Толстова И. А., Шляхто Е. В. Ремоделирование миокарда и крупных сосудов при гипертонической болезни // 100 лет кафедре факультетской терапии имени академика Г. Ф. Ланга: важнейшие достижения и верность традициям: сборник научных трудов Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Санкт-Петербург, 2000. С. 56–60.

25. Сафарова А. Ф., Котовская Ю. В., Коровина Е. П. Современные методы диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией / под ред. Ж. Д. Кобалава. Москва: ООО «Институт проблем управления здравоохранением», 2009. 77 с.

26. Tadic M., Cuspic C., Pencic B., Jozika L., Celic B. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension // *Journal of hypertension*. 2015. 33 (5). 1090–1097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000511

27. Tadic M., Cuspidi C., Marwick T. H. Phenotyping the hypertensive heart // *European heart journal*. 2022. 43 (38). 3794–3810. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac393

28. Пауков В. С., Фролов В. А. Элементы теории патологии сердца. Москва: Медицина, 1982. С. 34–45.

29. Фролов В. А., Дроздова Г. А., Риегер П., Благоданов М. Л. Начальные механизмы формирования «гипертонического сердца» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. 137 (3). 249–252.

References

1. Chazova I. E., Oschepkova E. V. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia in 2002–2012 // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013. 2. 4–11. (In Russian).

2. Drapkina O. M., Samorodskaya I. V. Mortality from arterial hypertension: the need to investigate the causes of regional differences // *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021. 24 (6). 79–84. DOI: 10.17116/profmed20212406179 (In Russian).

3. Egan B. M., Kjeldsen S. E., Grassi G., Esler M., Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1,4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? // *Journal of hypertension*. 2019. 37 (6). 1148–1153. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002021

4. Murray C. J. L., Lopez A. D. Measuring the global burden of disease // *New England journal of medicine*. 2013. 369 (5). 448–457. DOI: 10.1056/NEJMra1201534

5. Mills K. T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension // *Nature reviews nephrology*. 2020. 16 (4). 223–237. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2

6. Kasimova N. K. Modern ideas about arterial hypertension // *Economics and society*. 2023. 4-2 (107). 593–596. DOI: 10.5281/zenodo.8004556 (In Russian).
7. Faduyile F. A., Soyemi S. S., Sanni D. A., Wright K. O. Hypertension and sudden unexpected deaths: an autopsy study of four hundred and seventy-seven brought-in-dead in a tertiary health center // *Nigerian medical journal*. 2019. 60 (1). 13–16. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_6_19
8. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European heart journal*. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
9. Devereux R. B., de Simone G., Ganau A., Roman M. J. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications // *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*. 1994. 12 (10). S117–S127.
10. Bots M. L., Nikitin Y., Salonen J. T., Elwood P. C., Malyutina S., de Concalves A. F., Sivenius J., Di Carlo A., Lagiou P., Tuomilehto J., Koudstaal P. J., Grobbee D. E. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe // *Journal of epidemiology and community health*. 2002. 56 (1). i8–i13. DOI: 10.1136/jech.56.suppl_1.i8
11. Lyusov V. A., Vinogradova E. E., Kugaenko N. O., Baikova O. A., Evsikov E. M., Kotova T. V., Ivakhnenko N. E., Salova T. B. The nature of diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension stages I-II and its change during therapy with ACE inhibitors // *Russian journal of cardiology*. 2000. 25 (2). 4–12. (In Russian).
12. Vasyuk Yu. A., Hadzegova A. B., Ivanova S. V., Yushuk E. N., Gerasimova N. I., Amirbegishvili I. M., Slez E. A. Structural and functional changes in the right ventricle in arterial hypertension – cause or consequence of chronic heart failure // *Heart failure journal*. 2005. 6 (3 (31)). 117–119. (In Russian).
13. Ol'binskaya L. I., Sizova Zh. M., Tsar'kova I. A. Treatment of chronic heart failure with ACE inhibitors // *Doctor*. 1998. 8. 11–14. (In Russian).
14. Cicala S., Galderisi M., Caso P., Petrocelli A., D'Errico A., de Divitiis O., Calabrò R. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler // *European journal of echocardiography*. 2002. 3 (2). 135–142. DOI: 10.1053/euje.2001.0124
15. Pedrinelli R., Canale M. L., Giannini C., Talini E., Dell'Omo G., Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study // *European journal of echocardiography*. 2010. 11 (9). 738–742. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq059
16. Cuspidi C., Meani S., Negri F., Giudici V., Valerio C., Sala C. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2,7: Is the difference limited to obese hypertensives? // *Journal human of hypertension*. 2009. 23 (11). 728–734. DOI: 10.1038/jhh.2009.16
17. Cuspidi C., Meani S., Negri F., Giudici V., Sala C. Impaired midwall mechanics and biventricular hypertrophy in essential hypertension // *Blood press*. 2010. 19 (4). 234–239. DOI: 10.3109/08037051003606413
18. Coelho J. C., de Lucena Ferretti-Rebustini R. E., Suemoto C. K., Paraizo Leite K. E., Jacob-Filho W., Pierin A. M. G. Hypertension is the underlying

cause of death assessed at the autopsy of individuals // Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2019. 53 (4). e03457. DOI: 10.1590/S1980-220X2018006103457

19. Abrikosov A. I. Fundamentals of private pathological anatomy. Moscow: Medgiz Publ., 1950. P. 53–58. (In Russian).

20. Khazanov A. T., Chalisov I. A. Sectional Course Guide. 3 ed. Moscow: Medicine Publ., 1984. 176 p. (In Russian).

21. Avtandilov G. G. Medical morphometry. Guidance. Moscow: Medicine Publ., 1990. P. 204–205. (In Russian).

22. Christensen H., Bentsen L., Christensen L. Update on specificities of stroke in women // Presse medicale. 2016. 45 (12–2). e409–e418. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.005

23. Singh S. K., McCullough L. Differences in the evaluation and treatment of stroke // Handbook of experimental pharmacology. 2023. 282. 77–106. DOI: 10.1007/164_2023_682

24. Konradi A. O., Rudomanov O. G., Zakharov D. V., Tolstova I. A., Shlyakhto E. V. Remodeling of the myocardium and large vessels in hypertension. Collection of scientific papers dedicated to the 100th anniversary of the Department of Faculty Therapy named after G.F. Lang. Saint Petersburg, 2000. P. 56–60. (In Russian).

25. Safarova A. F., Kotovskaya Yu. V., Korovina E. P. Modern methods of diagnostics of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension / ed. by Zh. D. Kobalava. Moscow: The Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 2009. 77 p. (In Russian).

26. Tadic M., Cuspici C., Pencic B., Jozika L., Celic B. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension // Journal of hypertension. 2015. 33 (5). 1090–1097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000511

27. Tadic M., Cuspici C., Marwick T. H. Phenotyping the hypertensive heart // European heart journal. 2022. 43 (38). 3794–3810. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac393

28. Paukov V. S., Frolov V. A. Elements of the theory of cardiac pathology. Moscow: Medicine Publ., 1982. P. 34–45. (In Russian).

29. Frolov V. A., Drozdova G. A., Rieger P., Blagonravov M. L. Initial mechanisms of formation of "hypertensive heart" // Bulletin of experimental biology and medicine. 2004. 137 (3). 249–252. (In Russian).

Информация об авторах

Керимкулова Айман Сайлаубековна – кандидат медицинских наук, профессор, профессор, Медицинский университет Астана (Астана, Республика Казахстан), ORCID: 0000-0001-5894-0749, k-aiman@yandex.ru

Вебер Виктор Робертович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Медицинского института, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-7854-0849, Viktor.Veber@novsu.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, Lidiya.Proshina@novsu.ru

Жмайлова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7754-5338, Svetlana.Zhmaylova@novsu.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 576.35:57.017.6:57.084

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).223-230

Поступила в редакцию / Received 05.04.2025

ГРНТИ 34.19.19+34.03.27+34.05.17

Специальность ВАК: 3.3.2.; 3.3.1.

Принята к публикации / Accepted 28.06.2025

Научная статья

КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ В ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ИСКУССТВЕННОГО СТАРЕНИЯ

Яковлев А. А.¹, Васильев Ю. Г.¹, Шумихина Г. В.¹, Берестов Д. С.²,
Корепанова Ю. Б.¹, Карбань О. В.²

¹ Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)

² Ижевская государственная сельскохозяйственная академия (Ижевск, Россия)

Аннотация. Для выявления закономерностей изменений гистологической структуры тонкой и толстой кишки белых мышей, а также коррекции данных состояний сенолитическими препаратами авторами проведено исследование с использованием белых беспородных мышей, отобранных по типу «случай-контроль». Был применен селективный активатор p53 – препарат FOXO4DRI. После введения доксорубина на 14 сутки были получены результаты, позволившие сделать основные выводы о существовании определенных отличий ответов среди особей разного пола, на введение равного количества доксорубина. Было доказано выраженное проапоптотическое действие сенолитического препарата FOXO4DRI, более значимое в лабильных популяциях. Выраженность ответов на введение препарата также имела дозозависимый эффект.

Ключевые слова: тонкая кишка, толстая кишка, доксорубин, апоптоз, клеточные реакции, FOXO4DRI.

Для цитирования: Яковлев А. А., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С., Корепанова Ю. Б., Карбань О. В. Коррекция проявлений сенесценции в тонкой и толстой кишке экспериментальных животных на фоне искусственного старения // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 223–230. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).223-230

Research Article

MODULATION OF SENESCENCE-RELATED CHANGES IN THE SMALL AND LARGE INTESTINE OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH INDUCED AGING

Yakovlev A. A.¹, Vasil'ev Yu. G.¹, Shumikhina G. V.¹, Berestov D. S.²,
Korepanova Yu. B.¹, Karban' O. V.²

¹ Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)

² Izhevsk State Agricultural Academy (Izhevsk, Russia)

Abstract. To identify patterns of histological changes in the small and large intestines of white mice, as well as to evaluate the corrective potential of senolytic agents in these conditions, the authors conducted a study using outbred white mice selected based on a case-control design. A selective p53 activator – FOXO4DRI – was used. On day 14 following doxorubicin administration, the results obtained allowed for key conclusions regarding the presence of distinct sex-based differences in response to equivalent doses of doxorubicin. The senolytic agent FOXO4DRI demonstrated a pronounced pro-apoptotic effect, particularly in labile cell populations. Additionally, the intensity of the response to the drug showed a dose-dependent pattern.

Keywords: small intestine, large intestine, doxorubicin, apoptosis, cellular reactions, FOXO4DRI.

For citation: Yakovlev A. A., Vasil'ev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S., Korepanova Yu. B., Karban' O. V. Modulation of senescence-related changes in the small and large intestine of experimental animals with induced aging // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 223–230. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).223-230

Введение

Искусственное формирование сенесцентного фенотипа (клеток, исчерпавших митотический потенциал естественным или экспериментальным путем) достаточно широко используется в лабораторной практике. В качестве индуктора сенесценции может быть использован препарат группы антрациклиновых антибиотиков – доксорубицин [1–4]. Путем частичного блока митоза, а также активацией оксидативного стресса доксорубицин формирует выраженные проявления клеточного старения в лабильных популяциях [2]. Сенесцентные клетки, формирующие вокруг себя сенесцентный фенотип – блок клеточного деления и снижение функции прилежащих клеток, помимо прочего, не способны делиминироваться путем апоптоза, и их клиренс осуществляется иммунным механизмом. Для коррекции сенесценции и активации не иммунного клиренса данной популяции клеток применяются различные активаторы апоптоза в популяциях, с клетками, исчерпавшими митотический резерв – сенолитики. В данной работе применен селективный активатор p53 – препарат FOXO4DRI. Данный пептидный препарат активирует апоптоз у поврежденных и сенесцентных клеток, тем самым снижает степень проявления клеточного и тканевого старения, не повреждая нормальные клеточные популяции.

Цель работы – выявление закономерностей изменений гистологической структуры тонкой и толстой кишки белых мышей на фоне введения доксорубицина, а также коррекция данных состояний сенолитическими препаратами.

Материалы и методы

Животные для эксперимента случайным образом поделены в группы, с формированием выборки по типу «случай-контроль». В качестве экспериментальных животных были использованы белые беспородные мыши. Минимальная статистическая потребность составила: в контроле – 5 самцов, 5 самок; экспериментальная группа с введением 10 мг/кг доксорубицина – 5 самцов, 5 самок; экспериментальная группа 5 мг/кг доксорубицина – 5 самцов, 5 самок, и такие же по половому и численному составу группы животных с сочетанным применением пептида FOXO4DRI. Доксорубицин предварительно разводили физиологическим раствором до объема, удобного для дозирования (0,1 мл на каждые 10 г живой массы). В качестве исследуемого препарата доксорубицин использовался «Адрибластин» фирмы «Pfizer», форма выпуска – порошок лиофилизированный для приготовления инъекций, 10 мг (PHARMACIA & UPJOHN Актавис Италия С. п. А. Пфайзер Италия С. р. Л. Фармация и Апджон С. п. А., страна Италия). Контрольные животные получали

физиологический раствор в эквивалентном объеме. Взвешивание экспериментальных животных производилось перед введением препарата.

Выведение животных из эксперимента производилось методом декапитации на 14 сутки эксперимента по общепринятой методике. После этого проводилась макроскопическая оценка внутренних органов. Образцы кишечника, для фиксации, помещали в нейтральный забуференный формалин, сразу после аутопсии.

Материал промывался, обезжизнялся в спиртах различной концентрации, заливка производилась в парафиновую среду «Histomix». Срезы выполнялись на ротационном микротоме (толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученные препараты описывались и документировались с помощью окуляр-видеокамеры.

Исследования выполнены, руководствуясь [5] и [6]. Экспериментальная часть работы на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми [7] и [8].

Результаты и их обсуждение

У экспериментальных животных, получавших доксорубицин, визуально наблюдалась картина внутрикишечной секвестрации жидкости, сопровождающаяся стазом химуса и окрашиванием стенки кишки в коричневый цвет, что зависело от дозировки препарата. Часть животных имела картину асептического серозного перитонита. Других визуальных изменений не выявлено.

Контроль, самцы. Структура тонкой и толстой кишки типичная. Эпителий ворсинок с единичными мононуклеарами в базальной части эпителиальной пластинки. Каемка столбчатых эпителиоцитов хорошо выражена. Содержание слизи на поверхности эпителия незначительно в виде локальных участков толщиной до 1–3 мкм, преимущественно в толстой кишке. Зоны апоптотической активности в основном в типичных зонах замещения эпителия. Апоптотические фигуры по площади эпителия крипт и основания ворсинок выявляются как случайные находки. Митотическая активность выявляется в крипах как тонкой, так и толстой кишки в виде единичных митозов. В собственной пластинке слизистой оболочки содержание мононуклеаров и полинуклеаров незначительно. Проявлений воспалительных реакций во внешних оболочках не выявляется. Гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек, нейроны интрамуральных нервных узлов ареактивны.

Контроль, самки. Общая организация кишки самок морфологически идентичная с таковой у самцов.

У самцов на 14 сутки после введения доксорубицина, в количестве 5 мг/кг, проявления ответов по сравнению с контролем носят умеренный или слабо выраженный характер. Как и в контроле, имеются незначительные проявления кариопикнозов и кариорексисов в апикальной зоне микроворсинок. Как случайные

находки обнаруживаются апоптотические тельца по ходу крипт и поверхности ворсинок тонкой кишки, крипт толстой кишки. Однако, выявляется несколько повышенное содержание бокаловидных экзокриноцитов в эпителии тонкого кишечника. В криптах тонкой и толстой кишки выявляется существенное снижение пролиферативной активности и митозы выявляются как единичные находки в совокупности нескольких срезов препаратов. Слизистая собственной пластинки обнаруживает незначительное повышение содержания как мононуклеаров, так и полинуклеаров. Как единичные находки выявляются отдельные апоптотические тельца в соединительнотканых структурах стенки кишок в целом. Единичные лимфоидные узелки не проявляют признаков реактивности, но в них также видны единичные клетки с проявлениями кариопикнозов. Гладкие миоциты как мышечной оболочки, так и подслизистой основы в целом малореактивны, но в продольном слое обнаруживаются единичные гладкие миоциты с проявлениями кариопикноза. В ганглиях ауэрбаховского сплетения выявляются нейроны с признаками гипертрофии и ядрышек ядер, с расширением перинуклеарных цистерн, незначительной вакуолизацией цитоплазмы (до 10–15% от общей популяции). Отмечается слабо выраженная периваскулярная лимфомоноцитарная инфильтрация субсерозных структур.

У самок на 14 сутки после введения 5 мг/кг доксорубина проявления апоптотической активности в зоне апикальной части ворсинок тонкой кишки и на внешней поверхности эпителия толстой кишки усиливаются в виде учащенного выявления групп клеток с проявлениями кариопикнозов и кариорексисов. Нередко обнаруживаются клетки с признаками гиперхромности ядер и цитоплазмы на поверхности крипт и ворсинок. Это сочетается с расширением межклеточных канальцев в базальной зоне между столбчатыми энтероцитами. Проллиферативная активность в этой зоне близка к предыдущей описанной группе.

В собственной пластинке слизистой и подслизистой основе общие проявления реактивного ответа близки к аналогичной группе самцов. Митотическая активность не определяется. Динамика изменений гладких миоцитов и нейронов ауэрбаховского сплетения также близка к описанной ранее аналогичной группе самцов.

У самцов и самок на 14 сутки после введения пептида FOXO4DRI не отмечалось каких-либо значимых изменений в общей гистологической организации стенки кишки к описанным ранее в контрольной группе и не имелось каких-либо видимых гендерных различий. Это проявлялось в качественном и количественном составе эпителия, его особенностях в толстой и тонкой кишке. Имелись типичные проявления пролиферативной активности и характерная зональная организация проявлений апоптотической активности эпителия. Динамики в клеточных популяциях соединительнотканых структур, гладких миоцитов и тел нейронов также не выявляется. Данная тенденция говорит о том, что клеточные популяции кишки молодых животных не подвержены выраженному клеточному старению.

У самцов на 14 сутки после введения 10 мг/кг доксорубина тонкая и толстая кишка проявляет умеренно-выраженную динамику. Эпителий в целом по площади рассматриваемых зон кишки сохранен по всей поверхности. Высота и число ворсинок в тонкой кишке близко к контрольным животным. Однако в эпителии ворсинок выявляется расширение межклеточных канальцев между столбчатыми эпителиоцитами. Обнаруживается незначительное повышение проявлений кариопикноза и кариорексиса в эпителии основания ворсинок и криптах. Аналогичные изменения в криптах выявляются и в эпителии толстой кишки. Митотическая активность умеренно снижена, преимущественно в тонкой кишке. При анализе состава популяции эпителиоцитов выявляется незначительное повышение числа бокаловидных экзокриноцитов, как в тонкой, так и толстой кишке в сочетании с увеличением образования слизи. Имеются локальные участки расширения просвета крипт в толстой кишке, вероятно, спровоцированные усиленным экзоцитозом слизи. Реактивные изменения в собственной пластике слизистой оболочки проявляются в умеренной или слабо выраженной очаговой лимфоидно-моноцитарной инфильтрации в стенке. Менее выражены лейкоцитарные ответы в подслизистой основе и мышечной оболочке. Во всех оболочках обнаруживаются незначительные лейкоцитарные (преимущественно мононуклеарами) периваскулярные инфильтраты. Инфильтрация захватывает до половины толщины оболочек, явления некроза не определяются. В гладких миоцитах выявляются единичные проявления кариопикноза. Часть нейронов ганглиев ауэрбоховского сплетения с проявлениями набухания ядер и незначительной вакуолизации цитоплазмы.

У самцов на 14 сутки после введения 10 мг/кг доксорубина с сочетанным применением FOXO4DRI тонкая и толстая кишка имеет более выраженные изменения. В частности, расширяется зона эпителия на вершине ворсинок с видимыми проявлениями кариопикноза и кариорексиса, с признаками локальных участков отделения от слизистой оболочки. Диффузно распределены апоптотические тельца по всей поверхности эпителия крипт и ворсинок при их содержании до 0,2–0,5% от общей популяции эпителиоцитов. До 10–12% каемчатых энтероцитов проявляет признаки гиперхромности ядер и цитоплазмы. Определяется смещение клеточного состава в сторону бокаловидных клеток, как в тонкой, так и толстой кишке, с достоверным их увеличением в поле зрения. Это сочетается с повышенным содержанием слизи на поверхности стенок кишечника. Признаки расширения полостей крипт выявляются относительно регулярно. Незначительная инфильтрация мононуклеарами в эпителии ворсинок. Митотическая активность в криптах как тонкой, так и толстой кишки незначительно повышена в сравнении с контролем, преимущественно в тонкой кишке.

Умеренно или слабо выраженная инфильтрация лейкоцитами диффузного характера охватывает до 2/3 толщины оболочек, занимая более половины поверхности как тонкой, так и толстой кишки. Наиболее выраженная лимфоидно-

моноцитарная инфильтрация обнаруживается на уровне подслизистой и мышечной оболочек. Выявляется повышение содержания нейтрофилов и эозинофилов. Имеются признаки слабо или умеренно выраженной периваскулярной инфильтрации во всех оболочках с незначительными проявлениями периваскулярного отека. Кровеносные сосуды собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы с проявлениями умеренно выраженного полнокровия, незначительным набуханием ядер эндотелиоцитов. Имеются единичные апоптотические тела в соединительной ткани, преимущественно на вершущках крипт и ворсинок.

Гладкие миоциты мышечной оболочки выявляют набухание ядер с расширением перинуклеарных цистерн (до 8–10% популяции в тонкой, и 10–12% – в толстой кишке). Проявления кариопикноза обнаруживаются соответственно у 3–4% и 3–6% гладких миоцитов. Нейроны межмышечного нервного сплетения во всех случаях выявляют признаки значительной реактивности, как в виде набухания, так и сморщивания и гиперхромности ядер и цитоплазмы.

У самок на 14 день после введения 10 мг/кг доксорубицина проявления цитопатического действия на эпителий кишки более выражены по сравнению с самцами. В эпителии по поверхности основания и центральных участков ворсинок значительно чаще выявляются проявления кариопикноза и кариорексиса. Имеются отдельные участки на вершине ворсинок тонкой кишки с проявлениями дезэпителизации. Аналогичные реакции в виде появления апоптотических телец видны и в соединительных тканях стенки как тонкой, так и толстой кишки. В мышечной оболочке толстой кишки выявляется диффузная инфильтрация периваскулярных зон и подслизистой основы мононуклеарами.

У самок на 14 день сочетанного введения 10 мг/кг доксорубицина и FOXO4DRI проявления кариопикноза и кариорексиса в эпителии распространены по всем отделам как в толстой, так и тонкой кишке. Апоптотические тельца располагаются единично по всей поверхности эпителия крипт и ворсинок при их содержании до 0,3–0,8% от общей популяции эпителиоцитов. Апикальные поверхности части ворсинок тонкой кишки могут быть дезэпителизованы, содержат группы до 10 и более эпителиоцитов с проявлениями пикноза ядер. Содержание бокаловидных экзокриноцитов и повышение их секреторной активности близко к наблюдаемому у самцов. Степень инфильтрации мононуклеарами эпителия также близка.

Более выраженные морфологические реакции с активацией апоптозов видны и в соединительных тканях стенки как тонкой, так и толстой кишки. Апоптотические тельца выявляются как в собственной пластике слизистой, так и в подслизистой основе. Это сочетается с диффузной инфильтрацией периваскулярных зон и соединительнотканых структур мононуклеарами и немногочисленными полинуклеарами, сосудистыми реакциями, аналогично описанной у самцов идентичной группы. Ответы гладких миоцитов и нейронов также близки к указанной группе.

Заключение

Таким образом, введение доксорубицина в разной дозировке (5мг/кг, 10 мг/кг) ведет к усилению проявлений апоптозов в стенке кишки, в виде пикнотизации ядер и кариорексиса, увеличения степени хроматофильности цитоплазмы, формирований апоптотических телец; явлений с выраженными неспецифическими реакциями, в виде лейкоцитарной инфильтрации. При этом не выявлено усиленной пролиферативной активности клеток как в эпителии, так и в соединительнотканых структурах тонкой и толстой кишки. Проявление апоптозов и иных клеточных реакций имеет выраженный дозозависимый эффект. Также имеются незначительные отличия в клеточном ответе между самцами и самками, что проявляется в менее значимой степени инфильтрации и относительно сохранной, митотической активности в стенке кишки самцов.

Применение сенолитического препарата активирует механизмы не иммунного клиренса, что проявляется выраженным проапоптотическим эффектом как на пролиферативно активные, так и стабильные популяции клеток стенки тонкой и толстой кишки.

Список литературы

1. Harrington K. L., Lewanski C. R., Stewart S. W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 2: Clinical development // *Journal of clinical oncology*. 2000. 12 (1). 16–24. DOI: 10.1053/clon.2000.9105
2. Olson R. D., Mushlin P. S., Breuner D. E., Fleischner S., Cusack B. J., Chang B. K., Boncek R. J. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1988. 85 (10). 3585–3589. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3585
3. Базиков И. А., Бейер Э. В., Лукинова В. В., Мальцев А. Н. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубицина и его ниосомальной формы // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015. 10 (4). 403–406. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098
4. Green P. S., Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2002. 1588 (1). 94–101. DOI: 10.1016/s0925-4439(02)00144-8
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
6. Правила лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 N 708Н. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691> (Дата обращения: 12.12.2024).
7. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: Приложение // О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: Приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 (изменения и дополнения от 27.07.1978 г.). URL: <https://base.garant.ru/71623476/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (Дата обращения: 12.12.2024).
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/COETSER/1986/1.html> (Accessed: 12.12.2024).

References

1. Harrington K. L., Lewanski C. R., Stewart S. W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part.2: Clinical development // Journal of clinical oncology. 2000. 12 (1). 16–24. DOI: 10.1053/clon.2000.9105
2. Olson R. D., Mushlin P. S., Breuner D. E., Fleischner S., Cusack B. J., Chang B. K., Boncek R. J. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1988. 85 (10). 3585–3589. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3585
3. Bazikov I. A., Beyer E. V., Lukinova V. V., Maltsev A. N. Comparative evaluation of acute toxicity doxorubicin and its in niosomes // Medical news of North Caucasus. 2015. 10 (4). 403–406. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098 (In Russian).
4. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. (In Russian).
5. Green P. S., Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2002. 1588 (1). 94–101. DOI: 10.1016/s0925-4439(02)00144-8
6. Rules of laboratory practice: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 23.08.2010 N 708N. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691> (Accessed: 12.12.2024).
7. Rules for carrying out work using experimental animals: Appendix // On measures to further improve organizational forms of work using experimental animals: Order of the Ministry of Health of the USSR No. 755 dated 12.08.1977 (amendments and additions, 27.07.1978). URL: <https://base.garant.ru/71623476/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (Accessed: 12.12.2024).
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/COETSER/1986/1.html> (Accessed: 12.12.2024).

Информация об авторах

Яковлев Алексей Анатольевич – аспирант, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0009-1014-5995, al-an.iakowlew@yandex.ru

Васильев Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0002-3417-728, devugen@mail.ru

Шумихина Галина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0006-6330-0432, histolog@igma.udm.ru

Берестов Дмитрий Сергеевич – кандидат биологических наук, доцент, Ижевская государственная сельскохозяйственная академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0000-6907-6546, berestovds@rambler.ru

Корепанова Юлия Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0003-4167-4784, histolog@igma.udm.ru

Карбань Оксана Владиславовна – доктор физико-математических наук, доцент, Ижевская государственная сельскохозяйственная академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0001-7210-8860, ocsa123@yahoo.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.466.69:616.155.25

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Поступила в редакцию / Received 12.01.2025

ГРНТИ 76.29.43+76.29.33

Специальность ВАК: 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 25.04.2025

Научная статья

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ КОМПЕНСАТОРНОЙ РЕАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ГЕМАТУРИИ У ЖЕНЩИН С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Баринов Э. Ф., Ахундова С. А.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия)

Аннотация. Цель исследования – изучить молекулярные механизмы регуляции тромбоцитов у женщин разного возраста при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей. В исследование включены 89 женщин с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях и верифицированной гематурией. Агрегацию воспроизводили при инкубации тромбоцитов с АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), U-46619-стабильным аналогом ТхА2 (лиганд TP-рецептора), АТФ (лиганд пуриновых P2X1-рецепторов), эпинефрином (неселективный лиганд α_2 -адренорецептора), коллагеном IV-типа (лиганд GPVI-рецептора), фактором активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), аденозином (лиганд A2A-рецептора). Для регистрации агрегации тромбоцитов использовали анализатор ChronoLog (USA). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. Выраженность микрогематурии у женщин 1-й группы была на 49,2% ($p < 0,001$) выше, чем у женщин 2-й группы. Исследование показало, что стереотипным механизмом усиления агрегации при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей, является гиперреактивность ФАТ-рецептора и TP рецептора. Специфическая регуляция проагрегантной функции Тц у женщин фертильного возраста связана с активацией P2X1-рецептора, в постменопаузе – со стимуляцией α_2 -адренорецептора.

Ключевые слова: нефролитиаз, гематурия, реактивность тромбоцитов, агрегация, система рецепторов GPCR, сигнальные пути, компенсаторная реакция тромбоцитов.

Для цитирования: Баринов Э. Ф., Ахундова С. А. Возрастные особенности регуляции компенсаторной реакции тромбоцитов при гематурии у женщин с нефролитиазом // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 231–239. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Research Article

AGE-RELATED FEATURES OF THE REGULATION OF THE COMPENSATORY PLATELET RESPONSE IN HEMATURIA IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Barinov E. F., Akhundova S. A.

Donetsk State Medical University (Donetsk, Russia)

Abstract. The aim of this study was to investigate the molecular mechanisms regulating platelet function in women of different ages with hematuria associated with the spontaneous elimination of calculi from the urinary tract. The study included 89 women with imaging-confirmed urinary tract calculi and verified hematuria. Platelet aggregation was assessed after incubation with ADP (a ligand of purinergic P2Y receptors), U-46619 (a stable thromboxane A₂ analog and TR receptor ligand), ATP (a ligand of purinergic P2X1 receptors), epinephrine (a non-selective α_2 -adrenoreceptor ligand), type IV collagen (a GPVI receptor ligand), platelet-activating factor (a PAF receptor ligand), and adenosine (an A_{2A} receptor ligand). Platelet aggregation was measured using a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was performed using the MedCalc software package. The severity of microhematuria in Group 1 women was 49.2% higher ($p < 0.001$) than in Group

2 women. The study demonstrated that the stereotypical mechanism for increased platelet aggregation in hematuria associated with the spontaneous elimination of urinary tract stones is hyperreactivity of the PAF receptor and TR receptor. Specific regulation of the pro-aggregatory function of platelets in women of reproductive age is associated with activation of the P2X1 receptor, whereas in postmenopausal women it is linked to stimulation of the α_2 -adrenoreceptor.

Keywords: *nephrolithiasis, hematuria, platelet reactivity, aggregation, GPCR receptor system, signaling pathways, platelet compensatory response.*

For citation: Barinov E. F., Akhundova S. A. Age-related features of the regulation of the compensatory platelet response in hematuria in women with nephrolithiasis // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 231–239. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Введение

До настоящего времени многолетнее исследование влияния половых гормонов на агрегацию тромбоцитов (Тц) не привело к созданию целостной концепции гемостаза, без чего сохраняется низкая информативность диагностики и прогнозирования тяжести геморрагий, а также ограничиваются подходы к разработке персонифицированных гемостатиков. Ряд исследователей склоняется к признанию антиагрегантного эффекта эстрогенов, молекулярные механизмы которых в безъядерных Тц, вероятно, воспроизводятся посредством негеномных эффектов [1]. Остается не выясненным главный вопрос гемостазиологии – зависит ли выраженность кровотечения от пола и возраста пациента. В последнем мета-анализе литературы, касающемся гендерных различий агрегации Тц, удалось собрать интересную доказательную базу [2]. Так, было подтверждено существование различий в параметрах агрегации Тц у мужчин и женщин, выявлена гендерная селективность реактивности Тц на разные агонисты и признано наличие гиперреактивности Тц у лиц пожилого возраста. В этом контексте установление зависимости агрегации от уровня половых гормонов является побуждающим мотивом к расшифровке механизмов модуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей проагрегантную активность Тц. Применительно к контингенту больных с нефролитиазом (НЛТ) необходимо выяснить: различается ли выраженность гематурии при спонтанной элиминации конкрементов из мочевыводящих путей (МВП) у женщин в пре- и постменопаузе (<45 лет и >45 лет); происходит ли изменение экспрессии рецепторов Тц у женщин пожилого возраста; отличаются ли молекулярные механизмы регуляции компенсаторных реакций Тц у женщин различного возраста при гематурии, ассоциированной с НЛТ.

Гипотеза: рецепторы, сопряженные с G-белками – система GPCR (G-protein [guanine nucleotide-binding protein]-coupled receptors), инициируют внутриклеточную сигнализацию, обеспечивающую повышение уровня Ca^{2+} в Тц [3]. Экспрессия на поверхности Тц рецепторов ER к эстрогену; циклическое и возрастное изменение содержания гормонов в крови; возможность cross-talk путей сигнализации рецепторов системы GPCR и эстрадиола могут быть факторами, определяющими выраженность гематурии у женщин фертильного возраста и в постменопаузе [4]. Логично

предположить, что анализ активности рецепторов, регулирующих компенсаторную реакцию Тц у женщин разного возраста с гематурией, позволит приблизиться к пониманию механизмов регуляции гемостаза при НЛТ.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов у женщин разного возраста при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей.

Материалы и методы

В исследование включены 89 женщин, у которых при поступлении в отделение рентген-ударно-волнового дистанционного дробления камней и эндоурологии Республиканской клинической больницы им. М. И. Калинина выявлена гематурия. Контингент пациентов распределен на две группы. В 1-ю группу включены 59 женщин фертильного возраста (средний возраст $35,6 \pm 1,1$ года; min–max – 17–44 года); из которых – менее 36 лет было 24 (40,7%) и в диапазоне 36–44 года 35 (59,3%) человек. Во 2-ю группу включены 30 женщин ($61,9 \pm 1,1$ года; min–max 45–81 лет) с постменопаузой. В 1-й группе средний размер конкремента составил $11,5 \pm 0,7$ мм (min–max 3,0–30,0 мм); наиболее часто (25 пациентов, 42,3%) встречались конкременты размером 5,0–11,0 мм. Во 2-й группе средний размер конкремента составил $14,5 \pm 1,7$ мм (min–max 4,0–50,0 мм); наиболее часто (14 пациентов, 46,7%) встречались конкременты от 7,0 мм до 12,0 мм. Микрогематурию определяли при наличии 3-х и более эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; при этом выделяли легкую степень – 3–10 э/пз, среднюю – 11–49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50–100 э/пз. Анализ функциональной активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии Тц, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составляло $200\,000 \pm 50\,000$. Исследование параметров агрегации проводили с использованием АДФ (агонист пуриновых Р2Y-рецепторов), АТФ (агонист пуринового РХ₁-рецептора), стабильного аналога ТхА2 U–46619 (агонист ТР-рецептора), эпинефрина (неселективный агонист α_2 -адренорецептора), коллагена IV-типа (агонист GPVI-рецептора), фактора активации тромбоцитов (агонист ФАТ-рецептора), аденозина (агониста аденозинового А2А-рецептора). Агонисты использовали в концентрациях ЕС₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. У 40 пациентов воспроизводили моделирование синергизма путей сигнализации при инкубации Тц с субпороговой концентрацией агонистов (ЕС₁₀). На агрегатограммах анализировали амплитуду агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (Slope, %/мин); площадь под кривой агрегации (AUC, U). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького». Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{X}$) или ее медианы (Me)

и соответствующей стандартной погрешности. При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона или показатель ранговой корреляции Спирмена. Различие считалось статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе выраженность микрогематурии соответствовала тяжелой степени – $70,7 \pm 1,7$ э/пз (min–max 40,0–93,0 э/пз), причем у 3 (5,1%) женщин имела место макрогематурия. Во 2-й группе выявлена средняя степень микрогематурии – $47,4 \pm 1,7$ э/пз (min–max 31,0–60,0 э/пз), у 1 (3,3%) женщины обнаружена макрогематурия. Выраженность микрогематурии у женщин фертильного возраста была на 49,2% ($p < 0,001$) выше, чем у женщин с постменопаузой. У женщин 1-й группы установлена гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР-рецептора; нормореактивность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора, а также гипореактивность GPVI-рецептора (таблица 1).

Таблица 1. Индуцированная агрегация тромбоцитов у женщин фертильного возраста (1-я группа, n=59) и в постменопаузе (2-я группа, n=30)

Агонист, EC ₅₀	Амплитуда агрегации тромбоцитов (%)			
	1-я группа		2-я группа	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max	$\bar{X} \pm m$	Min–Max
ФАТ	$64,8 \pm 0,8$	53,0–76,0	$65,9 \pm 0,9$	60,0–75,0
ТхA2	$62,1 \pm 0,6$	50,0–68,0	$60,9 \pm 1,0$	54,0–71,0
АТФ	$50,2 \pm 0,8$	37,0–60,0	$52,0 \pm 0,7$	46,0–60,0
Эпинефрин	$46,9 \pm 0,7$	35,0–64,0	$70,7 \pm 0,7^{***}$	65,0–78,0
АДФ	$44,9 \pm 0,7$	35,0–55,0	$54,6 \pm 0,8^{***}$	40,0–60,0
Аденозин	$44,6 \pm 0,9$	35,0–66,0	$37,8 \pm 0,7^{***}$	31,0–45,0
Коллаген	$40,9 \pm 0,8$	30,0–52,0	$42,8 \pm 0,8$	35,0–50,0

Примечание: *** – различие показателя между группами на уровне $p < 0,001$.

Обращает на себя внимание более высокая активность P2X₁-рецептора ($p < 0,05$) в ряду рецепторов с сохраняющейся физиологической реактивностью (т. е. нормореактивностью). Выявлена отрицательная корреляционная связь между выраженностью гематурии и активностью ТР-рецептора ($r = -0,611$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r = -0,433$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r = -0,500$; $p < 0,05$), α_2 -адренорецептора ($r = -0,405$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторов ($r = -0,369$; $p < 0,05$). Значимая положительная связь обнаружена между активностью ТР-рецептора и P2X₁-рецептора ($r = 0,536$; $p < 0,05$), ТР-рецептора и ФАТ-рецептора ($r = 0,484$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора

и P2X₁-рецептора ($r=0,422$; $p<0,05$), что свидетельствует о ко-активации путей сигнализации Тц, связанных как с системой рецепторов GPCR, так и АТФ-зависимых катионных каналов, регулирующих повышение внутриклеточного Ca²⁺. Таким образом, у женщин фертильного возраста при гематурии, связанной с НЛТ, компенсаторные механизмы Тц реализуются посредством путей сигнализации через сопряженные Gq- и G_{12/13}-белки (ТР-рецептор), Gq-белок (ФАТ-рецептор) и АТФ-зависимый катионный канал (P2X₁-рецептор).

Возникает вопрос – почему при гематурии P2X₁-рецептор играет значимую роль в сигнализации Тц, в отличие от пуриновых P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора, которые также находятся в состоянии нормореактивности? С нашей точки зрения таких причин несколько. Во-первых, P2X₁-рецептор является интегративным звеном регуляции Тц, участвующим как в воспалении, так и тромбогенезе [5]. Данный рецептор воспроизводит синергизм с ТР-рецептором и ФАТ-рецептором, контролирующими развитие пиелонефрита [6]. Во-вторых, активность P2X₁-рецептора не зависит от состояния различных подтипов G-белков, обеспечивающих избирательное нацеливание путей сигнализации [7]. В-третьих, у женщин фертильного возраста эстроген может модулировать активность экто-нуклеотидаз CD39 и CD73, тем самым поддерживается стационарный уровень Ca²⁺ в Тц.

Для 2-й группы характерна гиперреактивность α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и ТР-рецептора; нормореактивность пуриновых P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, гипореактивность GPVI-рецептора и аденозинового A2-рецептора. Изменения фенотипа Тц у женщин с постменопаузой относительно такового у женщин фертильного возраста проявляются: а) усилением экспрессии α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов, чувствительность которых повышается, соответственно, на 50,7% и 21,6% ($p<0,001$); б) снижением экспрессии аденозинового A2A-рецептора на 15,8% ($p<0,001$); в) достижением доминирующей роли α_2 -адренорецептора в регуляции функции Тц, активность которого превышает таковую ФАТ-рецептора и ТР-рецептора, соответственно, на 7,3% и 16,1% ($p<0,001$). Множественная корреляция установила отрицательную связь между выраженностью гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r=-0,580$; $p<0,05$), ТР-рецептора ($r=-0,566$; $p<0,05$), ФАТ-рецептора ($r=-0,539$; $p<0,05$), P2Y-рецепторов ($r=-0,480$; $p<0,05$), P2X₁-рецептора ($r=-0,410$; $p<0,05$). Положительная корреляция связывает активность ТР-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,709$; $p<0,05$), ТР-рецептора и ФАТ-рецептора ($r=0,614$; $p<0,05$), ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,433$; $p<0,05$), что свидетельствует о взаимодействии путей сигнализации Тц, связанных исключительно с системой рецепторов GPCR. Следовательно, у женщин с постменопаузой компенсаторные механизмы Тц проявляются усилением сигнализации через рецепторы, связанные с Gi-белком (α_2 -адренорецептор), сопряженные Gq- и G_{12/13}-белки (ТР-рецептор) и Gq-белок (ФАТ-рецептор). Значимость адренергических рецепторов в регуляции агрегации обусловлена возможностью

дополнительного повышения содержание Ca^{2+} в Тц при действии различных агонистов (АДФ, ТхА2, тромбин, адреналин) [8]. Можно констатировать, что независимо от возраста стереотипным механизмом усиления проагрегантной функции Тц при гематурии является гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР рецептора. Становление данного механизма связано с наличием пиелонефрита при НЛТ, проявлениями которого может быть высокая активность ЦОГ в клетках крови и чрезмерная стимуляция ФАТ-рецепторов, обеспечивающая рекрутирование лейкоцитов в ткани МВП [9]. Специфическая регуляция компенсаторной реакции Тц у женщин фертильного возраста связана с сигнализацией P2X_1 -рецептора, у женщин в постменопаузе – с сигнализацией α_2 -адренорецептора.

Можно предположить, что в 1-й группе регуляция компенсаторной реакции Тц при гематурии обеспечивается рецепторами, которые находятся в состоянии гиперреактивности (ТР-рецептор, ФАТ-рецептор) и нормореактивности, когда сохраняется физиологический уровень активности (P2X_1 -рецептор, P2Y -рецепторы и α_2 -адренорецептор). При этом нельзя исключить возможность синергизма нескольких рецепторов. Поскольку анализ корреляционных связей активности рецепторов Тц выявил взаимодействие путей сигнализации, связанных с ТР-рецептором, ФАТ-рецептором и P2X_1 -рецептором, то, вероятно, данный синергизм рецепторов обеспечивает усиление агрегации Тц. Аналогичные рассуждения приводят к признанию роли гиперреактивных α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора, ТР-рецептора в регуляции проагрегантной активности Тц у женщин 2-й группы. Справедливость приведенных гипотез была проверена *in vitro* путем моделирования взаимодействия нескольких рецепторов Тц.

В 1-й группе при изолированной стимуляции ТР-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X_1 -рецептора зарегистрированы сходные параметры агрегации (таблица 2).

При одновременном воздействии агонистов максимальный эффект агрегации воспроизводился комбинацией U–46619 + АТФ. В этом случае значения Slope и AUC были выше ($p < 0,001$) таковых при изолированной стимуляции ТР-рецептора и P2X_1 -рецептора, что подтверждает факт синергизма. При взаимодействии ТР-рецептора и ФАТ-рецептора эффект синергизма снижался. Так, значения Slope и AUC агрегатограмм были меньше, соответственно, на 13,9% и 12,9% ($p < 0,05$), по сравнению с таковыми при одновременной стимуляции ТР-рецептора и P2X_1 -рецептора. При моделировании взаимодействия ФАТ-рецептора и P2X_1 -рецептора воспроизводился эффект синергизма сопоставимый с таковым при одновременной стимуляции ТР-рецептора и ФАТ-рецептора. Следовательно, проагрегантный эффект, обусловленный активацией Gq- и $\text{G}_{12/13}$ -белков (ТР-рецептор) и открытием АТФ-зависимого Ca^{2+} канала (P2X_1 -рецептор), является более выраженным, чем при *амплификации* сигнализации через Gq-белок (при синергизме ТР-рецептора и ФАТ-рецептора), или сопряженности сигнализации

Gq-белка (ФАТ-рецептор) с повышением транспорта Ca^{2+} через АТФ-зависимый канал (P2X₁-рецептор).

Таблица 2. Параметры агрегации при моделировании in vitro взаимодействия рецепторов тромбоцитов у женщин фертильного возраста (1-я группа, n=20).

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% / мин)	AUC (U)
U-46619	15,5 (95% ДИ 14,1–16,9)	18,1 (95% ДИ 16,2–20,0)	20,6 (95% ДИ 18,3–22,9)
ФАТ	13,9 (95% ДИ 12,1–15,7)	16,5 (95% ДИ 14,4–18,6)	19,7 (95% ДИ 17,0–22,4)
АТФ	13,7 (95% ДИ 12,1–15,3)	16,7 (95% ДИ 14,8–18,6)	19,6 (95% ДИ 17,2–22,0)
U-46619+АТФ	16,5 (95% ДИ 15,6–17,5)	23,1 ^{1,2,3} (95% ДИ 20,9–25,4)	27,9 ^{1,2,3} (95% ДИ 25,4–30,4)
U-46619+ФАТ	16,2 (95% ДИ 15,2–17,3)	19,9 ² (95% ДИ 17,9–21,9) p=0,030	24,3 ^{1,2,3} (95% ДИ 22,5–26,2) p=0,021
ФАТ+АТФ	14,9 (95% ДИ 16,5–16,3)	18,0 (95% ДИ 16,4–19,7)	23,5 ^{2,3} (95% ДИ 21,1–26,0)

Примечание: ^{1,2} и ³-статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне p<0,05 по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, U-46619, ФАТ и АТФ. p – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста или предыдущей комбинации агонистов.

Во 2-й группе при изолированной стимуляции α₂-адренорецептора и TP-рецептора регистрировался сопоставимый результат (таблица 3).

Таблица 3. Параметры агрегации при моделировании in vitro взаимодействия рецепторов тромбоцитов у женщин в постменопаузе (2-я группа, n=20).

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
U-46619	15,2 (95% ДИ 14,0–16,4)	18,9 (95% ДИ 16,6–21,2)	21,7 (95% ДИ 18,6–24,7)
Эпинефрин	14,9 (95% ДИ 16,5–16,3)	20,3 (95% ДИ 18,3–22,3)	23,4 (95% ДИ 20,8–26,0)
ФАТ	13,4 (95% ДИ 11,1–14,7)	17,2 (95% ДИ 14,7–19,7)	20,7 (95% ДИ 18,0–23,4)
Эпинефрин+U-46619	18,7 ^{1,2} (95% ДИ 19,9–20,6)	28,0 ^{1,2} (95% ДИ 25,9–30,1)	33,7 ^{1,2} (95% ДИ 30,9–36,6)
Эпинефрин+ФАТ	17,2 ³ (95% ДИ 15,9–18,6)	25,4 ^{1,3} (95% ДИ 23,8–27,0) p=0,041	30,2 ^{1,3} (95% ДИ 28,2–32,3) p=0,044
U-46619+ФАТ	16,5 ³ (95% ДИ 15,4–17,7)	23,7 ^{2,3} (95% ДИ 21,6–25,8)	26,3 (95% ДИ 24,0–28,5) p=0,010

Примечание: ^{1,2} и ³-статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне p<0,05 по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, U-46619, эпинефрина и ФАТ. p – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста, или предыдущей комбинации агонистов.

Менее выраженный эффект агрегации Тц наблюдался при стимуляции ФАТ-рецептора – значения Slope и AUC были на 15,3% и 11,5% меньше ($p < 0,05$), чем при стимуляции α_2 -адренорецептора. Параметры агрегации Тц повышались при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ТР-рецептора, α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора, а также ТР-рецептора и ФАТ-рецептора, по сравнению с изолированным эффектом агонистов. Максимальная агрегация Тц регистрировалась при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ТР-рецептора, отражением чего были более высокие значения Slope и AUC агрегатограмм по сравнению с таковыми при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора (соответственно, на 10,2% и 11,6%; $p < 0,05$). Минимальные значения параметров агрегации воспроизводились при моделировании взаимодействия ТР-рецептора и ФАТ-рецептора.

Следовательно (а) дополнительная сигнализация через Gi-белок (α_2 -адренорецептор) более эффективно усиливает агрегацию Тц при функционировании сопряженных путей Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор), по сравнению со стимуляцией, опосредованной только через Gq-белок (ФАТ-рецептор); (б) усиление сигнализации при одновременном функционировании Gi-белка и Gq-белка (взаимодействие α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора) оказывается более выраженной по сравнению с ситуацией, когда сигнализация через сопряженные пути Gq- и $G_{12/13}$ -белков дополняется активацией Gq-белка (при взаимодействии (ТР-рецептора и ФАТ-рецептора). В настоящее время доказана возможность синергизма α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов Тц, в основе которого лежит суммация эффектов ингибирования пути цАМФ и активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3-K), в результате чего возрастает уровень внутриклеточного Ca^{2+} [10].

Заключение

Стереотипным механизмом усиления агрегации Тц при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из МВП, является гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР рецептора. Специфическая регуляция проагрегантной функции Тц у женщин фертильного возраста связана с активацией P2X₁-рецептора, в постменопаузе – со стимуляцией α_2 -адренорецептора. У женщин фертильного возраста компенсаторные механизмы Тц реализуются посредством взаимодействия путей сигнализации через Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор), Gq-белок (ФАТ-рецептор) и АТФ-зависимый катионный канал (P2X₁-рецептор). У женщин с постменопаузой повышение параметров агрегации Тц при гематурии обеспечивается усилением сигнализации через рецепторы, связанные с Gi-белком (α_2 -адренорецептор), сопряженные Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор) и одиночный Gq-белок (ФАТ-рецептор). Дальнейшее исследование синергизма клеточных рецепторов

при гематурии, ассоциированной с НЛТ, позволит разработать гемостатики, избирательно модулирующие пути внутриклеточной сигнализации Тц.

Список литературы / References

1. Jana P., Maiti S., Kahn N. N., Sinha A. K. Estriol-induced fibrinolysis due to the activation of plasminogen to plasmin by nitric oxide synthesis in platelets // Blood coagul fibrinolysis. 2015. 26 (3). 316–323. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000085
2. Carazo A., Hrubša M., Konečný L., Skořepa P., Paclíková M., Musil F., Karlíčková J., Javorská L., Matoušová K., Krčmová L. K., Parvin M. S., Šmahelová A., Blaha V., Mladěnka P. Semin sex-related differences in platelet aggregation: a literature review supplemented with local data from a group of generally healthy individuals // Seminars in thrombosis and hemostasis. 2023. 49 (5). 488–506. DOI: 10.1055/s-0042-1756703
3. Zhang L. Q., Che C. X., Du Y. Q., Han L. L., Wang J. L., Zhang C. Y., Huang S. M., Zheng Z. Y., He Q. T., Yang Z., Zhang L., Chen N., Yang F., Jia Y. L., Zhao S. M., Zhou D. M., Wang C., Wang X., Sun J. P., Tie L. N-homocysteinylation of β -arrestins biases GPCR signaling and promotes platelet activation // Blood. 2025. 145 (20). 2374–2389. DOI: 10.1182/blood.2024025593
4. Rocha G., Sierralta W., Valladares L. [27-Hydroxycholesterol reverses estradiol induced inhibition of platelet aggregation in postmenopausal women] // Revista médica de Chile. 2016. 144 (11). 1377–1381. DOI: 10.4067/S0034-98872016001100002
5. Rawish E., Langer H. F. Platelets and the role of P2X receptors in nociception, pain, neuronal toxicity and thromboinflammation // International journal of molecular sciences. 2022. 23 (12). 6585. DOI: 10.3390/ijms23126585
6. Quiroga J., Alarcón P., Manosalva C., Taubert A., Hermosilla C., Hidalgo M. A., Carretta M. D., Burgos R. A. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows // Developmental & comparative Immunology. 2020. 113. 103768. DOI: 10.1016/j.dci.2020.103768
7. Thibeault P. E., Ramachandran R. Biased signaling in platelet G-protein coupled receptors // Canadian journal of physiology and pharmacology. 2021. 99 (3). 255–269. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0149
8. Chaudhary P. K., Kim S., Jee Y., Lee SH, Park KM, Kim S. Role of GRK6 in the regulation of platelet activation through selective G protein-coupled receptor (GPCR) desensitization // International Journal of Molecular Sciences (IJMS). 2020. 21 (11). 3932. DOI: 10.3390/ijms21113932
9. Palur Ramakrishnan A. V., Varghese T. P., Vanapalli S., Nair N. K., Mingate M. D. Platelet activating factor: a potential biomarker in acute coronary syndrome? // Cardiovascular therapeutics. 2017. 35 (1). 64–70. DOI: 10.1111/1755-5922.12233
10. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M. G., Alberio L. High-Dose epinephrine enhances platelet aggregation at the expense of procoagulant activity // Thrombosis and haemostasis. 2021. 121 (10). 1337–1344. DOI: 10.1055/a-1420-7630

Информация об авторах

Баринов Эдуард Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0000-0002-8070-2242, barinov.ef@gmail.com

Ахундова Сабина Акбер кызы – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0009-0001-8400-6500, barkova.sabina@bk.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.3:616.155.194.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).240-252

Поступила в редакцию / Received 09.02.2025

ГРНТИ 76.29.48+76.29.33

Специальность ВАК: 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 31.03.2025

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ЖЕНЩИН СО СРОЧНЫМИ РОДАМИ

Белоцерковцева Л. Д.^{1, 2}, Коваленко Л. В.¹, Зинин В. Н.²,
Иванников С. Е.^{1, 2}, Кельдасова М. Р.^{1, 2}

¹ Сургутский государственный университет (Сургут, Россия)

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия)

Аннотация. Железодефицитная анемия затрагивает до 40% беременных. Цель исследования – оценить влияние железодефицитной анемии разной степени тяжести на течение беременности, исходы родов, состояние новорожденных при родоразрешении в доношенном сроке. Проведено ретроспективное исследование $n=263$ беременных женщин, родоразрешенных в доношенном сроке. В зависимости от уровня гемоглобина (Hb) в 3 триместре пациентки были распределены на 3 группы: 1-я группа – железодефицитная анемия 1 степени ($n=217$), 2-я – железодефицитная анемия 2 степени ($n=43$) и 3-я – железодефицитная анемия 3 степени ($n=10$). Сравнивали особенности течения беременности, способ родов и состояние новорожденных. Выявлены различия уровня Hb между группами на протяжении всей беременности ($p<0,001$). При железодефицитной анемии 3 степени отмечено повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств (30% vs 5,5%, $p=0,010$), маловодия (50% vs 4,1%, $p<0,001$) по сравнению с железодефицитной анемией 1 степени и частоты хориоамнионита в 10 раз по сравнению с другими группами ($p=0,005$). При прогрессировании степени тяжести железодефицитной анемии статистически достоверно снижается масса плода при рождении (1-я группа=3430г, 2-я группа=3250 г, 3-я группа=3270 г; $p<0,001$). У беременных с железодефицитной анемией 3 степени потребность в парентеральной ферротерапии в 30 раз (33,3% vs 0,5%, $p<0,001$), а потребность в гемотрансфузии в 25 раз выше, чем при железодефицитной анемии 1 степени (70% vs 2,8%, $p<0,001$). Наши результаты показали, что прогрессирование степени тяжести железодефицитной анемии сопровождается повышением частоты развития гипертензивных расстройств, маловодия, инфекционных осложнений и снижением массы тела ребенка при рождении, значительным повышением потребности в парентеральной ферротерапии и гемотрансфузии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, препараты железа, терапия, перинатальные исходы, состояние новорожденных.

Для цитирования: Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Зинин В. Н., Иванников С. Е., Кельдасова М. Р. Особенности течения беременности при железодефицитной анемии разной степени тяжести у женщин со срочными родами // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 240–252. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).240-252

THE FEATURES OF THE PREGNANCY IN WOMEN WITH TERM DELIVERY AND IRON DEFICIENCY ANEMIA OF VARYING SEVERITY

Belotserkovtseva L. D.^{1, 2}, Kovalenko L. V.², Zinin V. N.¹,
Ivannikov S. E.^{1, 2}, Keldasova M. R.^{1, 2}

¹ Surgut district clinical center for maternity and childhood health (Surgut, Russia)

² Surgut State University (Surgut, Russia)

Abstract. Iron deficiency anemia (IDA) affects up to 40% of pregnant women. Purpose of the study – to evaluate the impact of varying IDA severity on pregnancy and delivery terminations and neonatal status at term delivery. A retrospective study was conducted involving 263 pregnant women who delivered at term. Based on hemoglobin (Hb) levels in the third trimester, patients were divided into three groups: Group 1 – mild IDA (n=217), Group 2 – moderate IDA (n=43), and Group 3 – severe IDA (n=10). Pregnancy course, method of delivery, and neonatal status were compared. Significant differences in Hb levels were observed between the groups throughout pregnancy ($p<0.001$). In severe IDA, the incidence of hypertensive disorders (30% vs 5.5%, $p=0.010$) and oligohydramnios (50% vs 4.1%, $p<0.001$) was higher compared to mild IDA, and the incidence of chorioamnionitis was 10 times higher compared to other groups ($p=0.005$). With increasing IDA severity, neonatal birth weight significantly decreased (Group 1=3430 g, Group 2=3250 g, Group 3=3270 g; $p<0.001$). Women with severe IDA required parenteral iron therapy 30 times more often (33.3% vs 0.5%, $p<0.001$) and blood transfusion 25 times more often (70% vs 2.8%, $p<0.001$) than those with mild IDA. The results demonstrate that increasing severity of IDA is associated with a higher incidence of hypertensive disorders, oligohydramnios, infectious complications, reduced neonatal birth weight, and a significantly increased need for parenteral iron therapy and blood transfusion.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, iron preparations, therapy, perinatal terminations, neonatal status.

For citation: Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Zinin V. N., Ivannikov S. E., Keldasova M. R. The features of the pregnancy in women with term delivery and iron deficiency anemia of varying severity // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 240–252. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).240-252

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а также одной из основных причин нетрудоспособности населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемия встречается у 38% беременных женщин глобально, причем ЖДА составляет до 50% всех случаев анемии в этой популяции [2]. В развивающихся странах распространенность ЖДА среди беременных достигает 50–60%, тогда как в развитых странах этот показатель варьируется от 10% до 30% [3]. Железо имеет важное значение для функционирования всех клеток благодаря своей роли в доставке кислорода, транспорте электронов и ферментативной активности. Клетки с высокой скоростью метаболизма требуют больше железа и подвергаются большему риску дисфункции во время дефицита железа. Поэтому в период внутриутробного развития плода резко возрастает потребность в железе. Потребность в железе во время беременности резко возрастает, поскольку объем крови матери увеличивается, а плод растет и развивается [4, 5].

В России по данным Росстата от 2021 г. анемия (без уточнения этиологии) определяется у 35,5% беременных женщин, без существенного снижения частоты

заболевания за последние годы, и ЖДА занимает I место среди всех видов анемии у беременных 75% [6, 7].

Согласно клиническим рекомендациям [1], диагноз анемия при беременности основывается на определении концентрации гемоглобина крови (Hb): Hb менее 110 г/л в первом и третьем триместрах беременности и Hb менее 105 г/л во втором триместре беременности; в послеродовом периоде – Hb менее 100 г/л через 24–48 ч после родов. В зависимости от концентрации Hb выделяют следующие степени тяжести анемии: 90–110 г/л – легкая; 90–70 г/л – средняя; менее 70 г/л – тяжелая. Отличительными признаками ЖДА являются низкий уровень сывороточного ферритина (СФ) <11 нг/мл, сывороточного железа (СЖ) <10,7 мкмоль/л, отражающий истощение тканевых запасов железа, и повышенные показатели ОЖСС >78 мкмоль/л и трансферрина >360 мг/дл. Показатели сывороточного железа и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) могут сильно варьироваться в зависимости от приема пациентом накануне исследования железосодержащих препаратов, мясной диеты или предшествующей (за 10–14 дней) трансфузии эритроцит содержащих компонентов крови, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования.

Низкий уровень материнского гемоглобина связан с увеличением вероятности неблагоприятных исходов родов, включая низкий вес плода для данного гестационного срока, преждевременные роды, синдром задержки роста плода, мертворождение, перинатальную смертность и неонатальную смертность [8]. Анемия во время беременности была связана с повышенной материнской смертностью и риском послеродового кровотечения, и уровень гемоглобина менее 70 г/л удваивает риск смерти во время беременности [9]. Послеродовая анемия связана с депрессией, усталостью, нарушением когнитивных функций, недостаточностью лактации и ранним прекращением грудного вскармливания [10].

Новые данные свидетельствуют о том, что измененное или ограниченное поступление железа внутриутробно, во время ключевых периодов развития, может привести к адаптивным реакциям, которые в последующем влияют на развитие головного мозга [11]. Железо играет фундаментальную роль в развитии нервной системы, участвуя в процессах миелинизации и синаптогенеза. Что касается эмбрионального периода развития, то важность железа в первом триместре в основном связана с эмбриогенезом нервной системы, в то время как в последнем триместре беременности плод должен формировать свои собственные запасы железа. Исследования показывают, что пик поглощения железа в ЦНС совпадает с пиком миелинизации, особенно на поздней внутриутробной и ранней постнатальной стадиях [12]. Большая часть железа, необходимого для роста ребенка, поступает в организм плода в третьем триместре из материнского запаса железа, что является подготовкой к высоким темпам роста в первые 6 месяцев жизни [13]. Более того, ЖДА в раннем возрасте может быть связана с постоянными когнитивными нарушениями,

которые могут быть необратимыми даже после восполнения запасов железа [10]. Младенцы, подвергшиеся воздействию дефицита железа во время беременности, демонстрируют нейροкогнитивные расстройства, которые сохраняются, даже если дефицит железа корректируется после критического периода развития мозга [14].

Цель исследования – оценить влияние ЖДА разной степени тяжести на течение беременности, исходы родов, состояние новорожденных при родоразрешении в доношенном сроке.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование $n=263$ беременных женщин с ЖДА, родоразрешенных в доношенном сроке на базе бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» в 4 квартале 2023 года. В зависимости от уровня гемоглобина в 3 триместре пациентки были распределены на 3 группы: 1-я группа – беременные с ЖДА 1-й степени ($n=217$), 2-я группа – беременные с ЖДА 2-й степени ($n=43$) и 3-я группа – беременные с ЖДА 3-й степени ($n=10$). Согласно обменным картам, все пациентки принимали пероральную терапию амбулаторно с момента постановки диагноза. Парентеральная терапия проводилась по ряду показаний в «Центре коррекции железодефицита» карбоксимальтозатом железа (КМЖ) на базе «Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства». Мы сравнивали особенности течения беременности, способ родов и состояние новорожденных: вес при рождении, оценку по шкале Апгар, результаты КЩС пуповинной крови. Сравнение акушерских осложнений оценивалось с момента постановки на учет по беременности и до периода выписки, состояние новорожденных оценивалось до выписки или до 12 месяцев в тех случаях, когда им требовалась консультация невролога. Неврологические нарушения оценивались на основе шкалы Н. и М. Sarnat (1976) в модификации В. Stoll, R. Kliegman (2004) оценки гипоксической ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных [15]. При помощи анализатора газов крови (ABL-800, Дания) исследовали такие показатели пуповинной крови новорожденного, как концентрация общего гемоглобина (ctHb) и pH. Определение показателей обмена железа – СЖ, ОЖСС и ФС – проводилось с использованием биохимического анализатора AU 5800 (Beckman Coulter).

Для оценки осложнений во время беременности и родов использовались заключительные диагнозы из истории родов. Учитывались наличие гипертензивных осложнений (O10, O11, O13, O14) нарушения углеводного обмена (O24.0-9), инфекции мочеполовой системы (O23.0-5), хориоамнионит (O41.1), маловодие (O41.0), фетоплацентарная недостаточность (O43.8). Также учитывали следующие коды МКБ, характеризующие материнские и плодовые осложнения: кесарево сечение (O82.0-2), послеродовое кровотечение (O72), разрывы родовых путей (O70.0, O71.3-4),

вакуум экстракция плода (O81.4), гипоксически ишемическая энцефалопатия (P91.6), маловесный для гестационного срока плод (P05.0). Данные для исследования брались из индивидуальных карт беременных, истории родов, истории новорожденных, амбулаторных консультаций детей неврологом. Критерии включения в исследование: гемоглобин $<110\text{ г/л}$ в 3-м триместре, роды в сроке >37 недель, одноплодная беременность, наблюдение в условиях женской консультации. Критерии исключения: роды до 37 недгестации и многоплодная беременность. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). 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. Сравнение процентных долей при анализе монопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи–квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи–квадрат Пирсона с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Возраст обследованных колебался от 18 до 45 лет, в 1-й группе $29,4 \pm 5,4$ лет, во 2-й группе $27,8 \pm 5,2$, в 3-й группе $27,6 \pm 4,5$. Обследованные группы были однородны по возрасту ($p = 0,146$). Повторнородящих во всех группах было значимо больше: в первой группе 156 (71,9%), во второй группе 25 (58,1%), в третьей группе 8 (80%), статистических различий между группами по паритету не было выявлено ($p = 0,155$). Однако стоит отметить, что в 3-й группе их было больше всего. Полученные данные согласуются с тезисами из научной литературы о том, что повторнородящие женщины имеют больше склонности к развитию ЖДА. Исследования [16, 17] демонстрируют, что

у повторнородящих женщин недостаточно времени для восстановления запасов железа после предыдущей беременности.

Не во всех обменных картах беременных были заполнены результаты лабораторных анализов во всех триместрах, поэтому в таблице 1 количество наблюдений указано в соответствии с количеством имеющихся лабораторных данных. Согласно результатам лабораторных исследований, представленных в таблице 1, отмечены достоверные различия между уровнем гемоглобина при анемиях разной степени уже с первого триместра беременности ($p < 0,001$). Таким образом, пациентки с анемией 2-й и 3-й степени вступают в беременность с более низкими показателями гемоглобина, и, несмотря на назначение пероральной ферротерапии, эти различия сохраняются до момента родов. Результаты исследования СФ показали тенденцию к снижению между сравниваемыми группами. СФ в первой группе был равен 9,0 мкг/л, во второй группе – 6,0 мкг/л и в третьей группе – 6,5 мкг/л, что говорит о глубоком железодефиците. Различия между группами не были статистически достоверны ($p = 0,382$). В то время как различия в уровне СЖ достоверно различались между сравниваемыми группами ($p = 0,009$, p группа 1 – группа 3 = 0,007), что говорит о необходимости комплексной оценки дефицита железа у беременных.

При анализе структуры осложнений течения беременности, представленных в таблице 2, выявлено достоверное повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств. Сравнение между группами 1 и 3 показало статистически достоверные отличия (5,5% vs 30%, $p = 0,010$). Согласно предыдущим исследованиям, у беременных с тяжелой анемией частота преэклампсии и эклампсии увеличивается [18].

Обращает на себя внимание, что при прогрессировании анемии до 3-й степени в 10 раз повышается частота встречаемости маловодия в 3 группе по сравнению с 1 группой (4,1% vs 50%, $p < 0,001$). Эти данные имеют статистически значимые отличия и согласуются с современными научными данными [19].

При сравнении частоты оперативного родоразрешения выяснилось, что в 3-й группе операция кесарева сечения встречалась в два раза чаще, чем при анемии легкой и средней степени: 1-я группа 27,2%, 2-я группа 18,2%, 3-я группа 50% ($p = 0,108$), хотя различия не имели статистической значимости. Кроме того, у женщин 3 группы частота встречаемости хориоамнионита была в 10 раз выше по сравнению с другими группами ($p = 0,005$), что имеет статистически значимые различия и совпадает с опубликованными данными [4].

У беременных с анемией тяжелой степени в 50% случаев роды завершаются путем кесарева сечения. Поскольку кровопотеря при операции кесарева сечения выше, чем при естественных родах, это усугубляет проблему железодефицита, замедляет процессы восстановления в послеродовом периоде. Таким образом,

данная ситуация требует особого внимания к ведению таких пациенток как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Таблица 1. Результаты лабораторных данных в сравниваемых группах (данные представлены как n (%) или как $M \pm SD$; Me (Q_1-Q_3))

Показатели	Группы	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
Hb в I триместре, г/л	1-я группа	117,00	111,00–124,00	196	<0,001 p _{1 гр – 2 гр}
	2-я группа	108,50	100,75–116,00	40	<0,001 p _{1 гр – 3 гр}
	3-я группа	100,50	92,25–112,75	8	=0,007
Hb во II триместре, г/л	1-я группа	105,20 ± 8,91	103,98–106,42	208	<0,001 p _{1 гр – 2 гр}
	2-я группа	93,75 ± 9,73	90,79–96,71	44	<0,001 p _{1 гр – 3 гр}
	3-я группа	86,89 ± 9,71	79,42–94,36	9	<0,001
Hb в III триместре, г/л	1-я группа	100,00	96,00–105,00	217	<0,001 p _{2 гр – 1 гр}
	2-я группа	85,00	79,50–88,00	44	<0,001 p _{3 гр – 1 гр}
	3-я группа	68,00	68,00–68,75	10	<0,001
Hb перед родами, г/л	1-я группа	101,50	96,00–106,00	216	<0,001
	2-я группа	90,00	85,00–100,00	42	p _{2 гр – 1 гр} <0,001
	3-я группа	68,00	68,00–69,00	10	p _{3 гр – 1 гр} <0,001 p _{3 гр – 2 гр} =0,014
Hb после родов, г/л	1-я группа	94,00	89,00–98,00	217	<0,001
	2-я группа	87,00	80,00–93,50	43	p _{2 гр – 1 гр} <0,001
	3-я группа	66,00	64,00–71,25	10	p _{3 гр – 1 гр} <0,001 p _{3 гр – 2 гр} =0,007
СФ, мкг/л	1-я группа	9,80	6,64–12,62	10	0,382
	2-я группа	6,00	5,80–10,30	9	
	3-я группа	6,50	3,22–9,62	6	
СЖ, мкмоль/л	1-я группа	10,00	6,45–14,45	7	0,009 p _{3 гр – 1 гр} =0,007
	2-я группа	6,50	5,62–7,30	8	
	3-я группа	3,80	3,40–3,90	5	
ОЖСС, мкмоль/л	1-я группа	78,17 ± 14,88	62,55–93,78	6	0,083
	2-я группа	95,21 ± 18,62	79,64–110,78	8	
	3-я группа	100,80 ± 14,77	82,46–119,14	5	

Связь повышенного риска послеродового кровотечения у женщин с анемией неясна. Некоторые исследователи (например, [18]) считают, что женщины с анемией более уязвимы к атонии матки из-за ослабленного транспорта кислорода, в том числе к матке. В нашем исследовании у женщин 3-й группы также отмечено повышение частоты послеродового кровотечения, однако разница статистически незначимая (3,2% vs 10%, p=0,4).

При сравнении частоты таких осложнений, как дефект плаценты, преждевременная отслойка плаценты, послеродовый эндометрит и разрывы родовых путей, статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

При анализе неонатальных исходов мы обнаружили, что при прогрессировании степени тяжести ЖДА статистически достоверно снижается масса плода при рождении (1-я группа=3430 гр, 2-я группа=3250 гр, 3-я группа=3270 гр, p<0,001). В литературе также встречаются исследования о том, что снижение концентрации гемоглобина у матери уменьшает массу плода при рождении. Внутриутробная гипоксия

плода нарушает обмен кислорода и питательных веществ, что ограничивает развитие плода и приводит к низкой массе тела при рождении [18, 20, 21].

Таблица 2. Структура осложнений беременности и родов в сравниваемых группах (данные представлены как n (%) или Me (Q₁–Q₃))

Осложнения течения беременности	1 группа n=217 (%)	2 группа n=43 (%)	3 группа n=10 (%)	p
Гипертензивные расстройства	12 (5,5)	4 (9,1)	3 (30,0)	0,010
Нарушения углеводного обмена	23 (10,6)	5 (11,4)	1 (10,0)	0,987
Воспалительные процессы в половых путях	133 (61,3)	25 (56,8)	5 (50,0)	0,687
Инфекция мочевыводящих путей	34 (15,7)	8 (18,2)	3 (30,0)	0,469
Маловодие	9 (4,1)	3 (6,8)	5 (50,0)	< 0,001 p _{1 гр – 3 гр} < 0,001 p _{2 гр – 3 гр} = 0,001
ФПН	33 (15,2)	9 (20,5)	3 (30,0)	0,355
Кесарево сечение	59 (27,2)	8 (18,2)	5 (50,0)	0,108
Вакуум экстракция плода	2 (1,3)	1 (2,8)	0 (0,0)	0,734
Хориоамнионит	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,002 p _{1 гр – 3 гр} = 0,005
Послеродовое кровотечение	7 (3,2)	1 (2,3)	1 (10,0)	0,462
Дефект плаценты	4 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,603
Разрывы родовых путей	74 (34,1)	17 (38,6)	2 (20,0)	0,528
Маловесный для гест. срока	7 (3,2)	2 (4,5)	1 (10,0)	0,511
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	< 0,001 p _{1 гр – 3 гр} < 0,001
Анемия новорожденного	12 (5,6)	2 (4,8)	1 (10,0)	0,811
Неврологические расстройства в постнатальном периоде	5 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,531
pH пуповинной крови, Me (Q ₁ –Q ₃)	7,30 (7,30–7,35)	7,33 (7,30–7,38)	7,30 (7,30–7,30)	0,132
Hb пуповинной крови, Me (Q ₁ –Q ₃)	178,0 (163,2–188,7)	181,0 (170,7–192,7)	169,5 (155,7–174,7)	0,148

Все новорожденные родоразрешились в доношенном сроке с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, средний уровень pH пуповинной крови – 7,3. При наблюдении за новорожденными выявлен 1 случай ГИЭ в 3-й группе, родившийся в сроке 37,0 нед. с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов, с pH пуповинной крови 6,93. Этот единственный случай позволяет выявить статистически значимые различия по ГИЭ (p < 0,001) между сравниваемыми группами. Данный ребенок был рожден от матери с анемией 3-й степени, на фоне ВИЧ-инфекции, гепатита С и героиновой наркоманией в анамнезе. В данном случае утверждать, что именно ЖДА явилось причиной этих осложнений затруднительно.

Что касается уровня Hb пуповинной крови, то самый низкий уровень наблюдался у новорожденных 3-й группы (1-я группа=178 г/л, 2-я группа=181 г/л, 3-я группа=169 г/л, p=0,148), однако разница была статистически недостоверной. Полученные данные следует интерпретировать с учетом того, что из-за приоритетного распределения доступного железа в эритроцитах у плода уровень Hb будет всегда

выше и не отражать истинное состояние железодефицита, в то время как будет наблюдаться в тканях отрицательный баланс железа в процессе внутриутробного развития. В настоящее время для оценки показателя обмена железа некоторыми авторами предлагается дополнительное обследование пуповинной крови на сывороточный ферритин [22].

Согласно обменным картам, все пациентки принимали пероральную терапию амбулаторно с момента постановки диагноза (таблица 3). Парентеральная терапия проводилась по ряду показаний в «Центре коррекции железодефицита» в случае анемии средней и тяжелой степени, непереносимости и / или неэффективности терапии пероральными препаратами железа, необходимости быстрого лечения анемии при сроке беременности более 34 недель. Для парентеральной ферротерапии использовали КМЖ в дозировке 500–1000 мг 1 раз в неделю.

Таблица 3. Потребность в парентеральной терапии в сравниваемых группах (данные представлены как n (%))

Осложнения течения беременности	1 группа n=217 (%)	2 группа n=43 (%)	3 группа n=10 (%)	p
Инфузия карбоксимальтозата железа во время беременности	1 (0,5)	7 (16,3)	3 (33,3)	<0,001 p 1 гр – 2 гр <0,001 p 1 гр – 3 гр <0,001
Инфузия карбоксимальтозата железа после родов	0 (0,0)	2 (4,7)	1 (10,0)	<0,001 p 1 гр – 2 гр =0,003 p 1 гр – 3 гр <0,001
Гемотрансфузия	6 (2,8)	2 (4,7)	7 (70,0)	<0,001 p 1 гр – 3 гр <0,001 p 2 гр – 3 гр <0,001

Каждой третьей беременной с анемией 3-й степени потребовалась инфузия КМЖ, что в 30 раз чаще, чем у пациенток из 1-й группы (0,5% vs 33,3%, $p < 0,001$). Кроме того, пациенткам 3-й группы, несмотря на проведенное лечение, потребовалась парентеральная гемотрансфузия в 70% случаев в послеродовом периоде, хотя послеродовое кровотечение выявлено всего у одной пациентки из этой группы. В 1-й группе гемотрансфузия после родов потребовалась в 6 случаях (2,8%), что достоверно реже, чем у пациенток из 3-й группы ($p < 0,001$). Из них у двоих было послеродовое кровотечение и в 4 случаях отсутствовало адекватное лечение, что привело к прогрессированию анемии до 2-й степени перед родами.

Это очень важный момент, который говорит о необходимости строгого мониторинга за восполнением железодефицита, особенно у пациенток с ЖДА 2-й и 3-й степени. Таким образом, при наличии показаний необходимо своевременно направлять пациенток в «Центр коррекции железодефицита» на парентеральную инфузию препаратами железа, чтобы предотвратить осложнения и минимизировать потребность в гемотрансфузии.

Заключение

Таким образом, в нашем ретроспективном исследовании уровень Hb достоверно отличался в сравниваемых группах на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. При низком уровне гемоглобина в начале беременности можно спрогнозировать его прогрессирование к концу гестации. Достоверные различия уровня Hb между группами начинают отмечаться с 1-го триместра и далее прогрессируют, что говорит о недостаточной эффективности пероральной терапии. В ряде случаев приводит к потребности в гемотрансфузии. Наши результаты показали, что прогрессирование степени тяжести ЖДА сопровождается повышением частоты развития гипертензивных расстройств, маловодия, инфекционных осложнений и снижением массы тела ребенка при рождении. Остальные показатели состояния доношенных новорожденных не имели статистически значимых различий между группами. Было бы интересно в последующих исследованиях оценить исходы родов и состояние новорожденных в случае преждевременных родов.

Список литературы

1. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. 2024 // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2 (Дата обращения: 01.01.2024).
2. WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition: Global anemia estimates in women of reproductive age, by pregnancy status, and in children aged 6-59 months // World Health Organization. Anemia in women and children: official website URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children (Дата обращения: 01.01.2024).
3. Stevens G. A., Paciorek C. J., Flores-Urrutia M. C., Borghi E., Namaste S., Wirth J. P., Suchdev P. S., Ezzati M., Rohner F., Flaxman S. R., Rogers L. M. National, regional, and global estimates of anemia by severity in women and children for 2000–2019: a pooled analysis of population-representative data // *Lancet global health*. 2022. 1 (5). e627–e639. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00084-5
4. Georgieff M. K. Iron deficiency in pregnancy // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020. 223 (4). 516–524. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
5. Игнатко И. В., Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Карданова М. А. Анемия и беременность: монография. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 144 с.
6. Здравоохранение в России: статистический сборник. Москва: Росстат, 2019. URL: <https://youthlib.mirea.ru/ru/resource/1356?ysclid=m9qolkxu8o90365452> (Дата обращения: 02.01.2024).
7. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020. 8 (4). 28–36. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004
8. Young M. F., Oaks B. M., Tandon S., Martorell R., Dewey K. G., Wendt A. S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis // *Annals of New York Academy of Sciences*. 2019. 1450. 47–68. DOI: 10.1111/nyas.14093

9. O'Toole F., Sheane R., Reynaud N., McAuliffe F. M., Walsh J. M. Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines // *International journal of gynecology and obstetrics*. 2024. 166 (1). 214–227. DOI: 10.1002/ijgo.15270
10. Sundararajan S., Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers // *Pediatric research*. 2021. 89 (1). 63–73. DOI: 10.1038/s41390-020-0907-5
11. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy: FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine // *International journal of gynecology and obstetrics*. 2019. 144 (3). 322–324. DOI: 10.1002/ijgo.12740
12. Pallone L. V., Jesus F. A., Gonçalves G. A., Navarra L. C., Melo D. G., Ferreira R. A., Germano C. M. R. Effects of intrauterine latent iron deficiency on auditory neural maturation in full-term newborns // *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2020. 96 (2). 202–209. DOI: 10.1016/j.jped.2018.08.007
13. Chan K. C., Tsun J. G. S., Li A. M., Tam W. H. Iron status of full-term infants in early infancy is not associated with maternal ferritin levels nor infant feeding practice // *British journal of nutrition*. 2022. 127 (8). 1198–1203. DOI: 10.1017/S0007114521001975
14. Koleini N., Shapiro J. S., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency // *Journal of clinical investigation*. 2021. 131 (11). e148671. DOI: 10.1172/JCI148671
15. Seesahai J., Luther M., Rhoden C. C., Church P. T., Asztalos E., Banihani R. The general movements assessment in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy, as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age: a scoping review protocol // *Systematic reviews*. 2020. 9 (1). 154. DOI: 10.1186/s13643-020-01358-x
16. Habe S., Haruna M., Yonezawa K., Usui Y., Sasaki S., Nagamatsu T., Fujita M., Suetsugu Y., Ohori R., Tanaka M., Aoyama S. Factors associated with anemia and iron deficiency during pregnancy: a prospective observational study in Japan // *Nutrients*. 2024. 16 (3). 418. DOI: 10.3390/nu16030418
17. Kangalgil M., Sahinler A., Kirkbir I. B., Ozcelik A. O. Associations of maternal characteristics and dietary factors with anemia and iron-deficiency in pregnancy // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2021. 50 (8). 102137. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102137
18. Safarzadeh S., Banihashemi F., Montazeri F., Roozbeh N., Darsareh F. Maternal and neonatal outcomes of iron deficiency anemia: a retrospective cohort study // *Cureus*. 2023. 15 (12). e51365. DOI: 10.7759/cureus.51365
19. Lai S., Yu W., Liu Y., Yang Y., Zhang X. Current research and evidence gaps on placental development in iron deficiency anemia // *Open life sciences*. 2024. 19 (1). 20220827. DOI: 10.1515/biol-2022-0827
20. Figueiredo A. C. M. G., Gomes-Filho I. S., Batista J. E. T., Orrico G. S., Porto E. C. L., Cruz Pimenta R. M., Dos Santos Conceição S., Brito S. M., Ramos M. S. X., Sena M. C. F., Vilasboas S. W. S. L., Seixasda Cruz S., Pereira M. G. Maternal anemia and birth weight: a prospective cohort study // *PLoS One*. 2019. 14 (3). e0212817. DOI: 10.1371/journal.pone.0212817
21. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Зинин В. Н., Иванников С. Е., Кельдасова М. Р. Железодефицитная анемия у беременных // *Уральский медицинский журнал*. 2023. 22 (5). 140–149. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149
22. Reid B. M. Early life stress and iron metabolism in developmental psychoneuroimmunology // *Brain behavior and immunity health*. 2024. 40. 100824. DOI: 10.1016/j.bbih.2024.100824

References

1. Iron Deficiency Anemia: Clinical Guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2 (Accessed: 01.01.2024). (In Russian).
2. WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition: Global anemia estimates in women of reproductive age, by pregnancy status, and in children aged 6-59 months // World Health Organization. Anemia in women and children: official website URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children (Accessed: 01.01.2024).
3. Stevens G. A., Paciorek C. J., Flores-Urrutia M. C., Borghi E., Namaste S., Wirth J. P., Suchdev P. S., Ezzati M., Rohner F., Flaxman S. R., Rogers L. M. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000–2019: a pooled analysis of population-representative data // *Lancet global health*. 2022. 1 (5). e627–e639. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00084-5
4. Georgieff M. K. Iron deficiency in pregnancy // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020. 223 (4). 516–524. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
5. Ignatko I. V., Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Kardanova M. A. Anemia and Pregnancy: Monograph. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2024. 144 p. DOI: 10.33029/9704-8507-1-APR-2024-1-144 (In Russian).
6. Healthcare in Russia: statistical collection. Moscow: Rosstat, 2019. URL: <https://youthlib.mirea.ru/ru/resource/1356?ysclid=m9qolkxu8o90365452> (Accessed: 02.01.2024).
7. Resolution of the expert council on iron deficiency anemia in women // *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2020. 8 (4). 28–36. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004
8. Young M. F., Oaks B. M., Tandon S., Martorell R., Dewey K. G., Wendt A. S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis // *Annals of New York Academy of Sciences*. 2019. 1450. 47–68. DOI: 10.1111/nyas.14093
9. O'Toole F., Sheane R., Reynaud N., McAuliffe F. M., Walsh J. M. Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines // *International journal of gynecology and obstetrics*. 2024. 166 (1). 214–227. DOI: 10.1002/ijgo.15270
10. Sundararajan S., Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers // *Pediatric research*. 2021. 89 (1). 63–73. DOI: 10.1038/s41390-020-0907-5
11. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy: FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine // *International journal of gynecology and obstetrics*. 2019. 144 (3). 322–324. DOI: 10.1002/ijgo.12740
12. Pallone L. V., Jesus F. A., Gonçalves G. A., Navarra L. C., Melo D. G., Ferreira R. A., Germano C. M. R. Effects of intrauterine latent iron deficiency on auditory neural maturation in full-term newborns // *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2020. 96 (2). 202–209. DOI: 10.1016/j.jped.2018.08.007
13. Chan K. C., Tsun J. G. S., Li A. M., Tam W. H. Iron status of full-term infants in early infancy is not associated with maternal ferritin levels nor infant feeding practice // *British journal of nutrition*. 2022. 127 (8). 1198–1203. DOI: 10.1017/S0007114521001975
14. Koleini N., Shapiro J. S., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency // *Journal of clinical investigation*. 2021. 131 (11). e148671. DOI: 10.1172/JCI148671

15. Seesahai J., Luther M., Rhoden C. C., Church P. T., Asztalos E., Banihani R. The general movements assessment in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy, as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age: a scoping review protocol // Systematic reviews. 2020. 9 (1). 154. DOI: 10.1186/s13643-020-01358-x
16. Habe S., Haruna M., Yonezawa K., Usui Y., Sasaki S., Nagamatsu T., Fujita M., Suetsugu Y., Ohori R., Tanaka M., Aoyama S. Factors associated with anemia and iron deficiency during pregnancy: a prospective observational study in Japan // Nutrients. 2024. 16 (3). 418. DOI: 10.3390/nu16030418
17. Kangalgil M., Sahinler A., Kirkbir I. B., Ozcelik A. O. Associations of maternal characteristics and dietary factors with anemia and iron-deficiency in pregnancy // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2021. 50 (8). 102137. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102137
18. Safarzadeh S., Banihashemi F., Montazeri F., Roozbeh N., Darsareh F. Maternal and neonatal outcomes of iron deficiency anemia: a retrospective cohort study // Cureus. 2023. 15 (12). e51365. DOI: 10.7759/cureus.51365
19. Lai S., Yu W., Liu Y., Yang Y., Zhang X. Current research and evidence gaps on placental development in iron deficiency anemia // Open life sciences. 2024. 19 (1). 20220827. DOI: 10.1515/biol-2022-0827
20. Figueiredo A. C. M. G., Gomes-Filho I. S., Batista J. E. T., Orrico G. S., Porto E. C. L., Cruz Pimenta R. M., Dos Santos Conceição S., Brito S.M., Ramos M. S. X., Sena M. C. F., Vilasboas S. W. S. L., Seixasda Cruz S., Pereira M. G. Maternal anemia and birth weight: a prospective cohort study // PLoS One. 2019. 14 (3). e0212817. DOI: 10.1371/journal.pone.0212817
21. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Zinin V.N., Ivannikov S. E., Keldasova M. R. Iron deficiency anemia in pregnant women // Ural medical journal. 2023. 22 (5). 140–149. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149 (In Russian).
22. Reid B. M. Early life stress and iron metabolism in developmental psychoneuroimmunology // Brain behavior and immunity health. 2024. 40. 100824. DOI: 10.1016/j.bbih.2024.100824

Информация об авторах

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Сургутский государственный университет; президент, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4863, info@surgut-kpc.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-0918-7129, lvkhome@yandex.ru

Зинин Вадим Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0009-0009-2204-0621, zininvn70@mail.ru

Иванников Сергей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, Сургутский государственный университет; заведующий симуляционно-тренингового центра, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-8292-1820, ivannikov_se@surgut.ru

Кельдасова Манетли Рысмухамедовна – аспирант, Сургутский государственный университет; акушер, гинеколог, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-6976-4290, keldasova.manetli@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 316.347:612.017.2(470.11)

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).253-263

Поступила в редакцию / Received 23.03.2025

ГРНТИ 04.41.41+3.39.53(23.13)

Специальность ВАК 3.3.3.; 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 28.07.2025

Научная статья

ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С РИСКОМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ У ЭТНИЧЕСКИХ ИНДИЙЦЕВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Воронцова А. С., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мурашкина А. А.

Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия)

Аннотация. Здоровый образ жизни, адаптивные механизмы организма являются важнейшим способом сохранения здоровья и первичной профилактики неинфекционных заболеваний. Основными составляющими здорового образа жизни выступают рациональное питание и отсутствие негативных поведенческих факторов, таких как табакокурение и злоупотребление алкоголем. Иностранные студенты, прибывшие из Индии на Европейский Север России, проходят сложную физиологическую и социальную адаптацию, что способствует трансформации их образа жизни. Изменяется характер и структура питания, отмечается табакокурение и употребление алкоголя. В связи с этим представляется важным изучение образа жизни студентов индийского этноса во время проживания в приарктическом регионе России. Цель исследования – анализ поведенческих факторов, влияющих на образ жизни у этнических индийцев, проживающих в приарктическом регионе РФ. В исследование включена выборка из 405 этнических индийцев, проживающих на территории г. Архангельска. В результате проведенного исследования выявлено, что в группе индийцев с большим стажем проживания на Европейском Севере лишь 40,9% респондентов употребляли достаточное количество растительной пищи, что значительно ниже, чем у недавно приехавших студентов ($p < 0,001$). С увеличением стажа проживания на Севере происходил переход к белково-липидному типу питания: статистически значимо увеличивалось потребление мяса ($p < 0,001$), рыбы ($p < 0,001$), полуфабрикатов ($p < 0,001$), фастфуда ($p < 0,001$). Значимо больше ($p < 0,001$) подвержены негативным факторам (табакокурение и употребление алкоголя) участники с большим стажем проживания.

Ключевые слова: адаптация, дезадаптация, здоровый образ жизни, этнические индийцы, питание, вегетарианство, табакокурение, Европейский Север, Архангельск, профилактика неинфекционных заболеваний.

Для цитирования: Воронцова А. С., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мурашкина А. А. Оценка поведенческих факторов, связанных с риском для здоровья у этнических индийцев, проживающих в приарктическом регионе Российской Федерации // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 253–263. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).253-263

Research Article

ASSESSMENT OF BEHAVIORAL FACTORS RELATED TO HEALTH RISK AMONG ETHNIC INDIANS LIVING IN THE PRE-ARCTIC REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

Vorontsova A. S., Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Murashkina A. A.

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Absrtact. A healthy lifestyle is the most important way to maintain health and primary prevention of noncommunicable diseases. The main components of a healthy lifestyle are rational nutrition and the absence of negative behavioral factors such as smoking and alcohol abuse. International students who have arrived

from India to the European North of Russia undergo complex physiological and social adaptation, which contributes to the transformation of their lifestyle. The nature and structure of nutrition is changing, tobacco smoking and alcohol consumption are noted. In this regard, it is important to study the lifestyle of students of the Indian ethnic group while living in the Arctic region of Russia. The purpose of the study is to analyze behavioral factors affecting the lifestyle of ethnic Indians living in the Arctic region of the Russian Federation. The study included a sample of 405 ethnic Indians living in Arkhangelsk. As a result of the conducted research, it was revealed that in the group of Indians with long experience of living in the European North, only 40.9% of respondents consumed a sufficient amount of plant foods, which is significantly lower than among newly arrived students ($p<0.001$). With an increase in the length of residence in the North, there was a transition to a protein-lipid type of diet: consumption of meat ($p<0.001$), fish ($p<0.001$), semi-finished products ($p<0.001$), fast food ($p<0.001$) increased statistically significantly. Participants with long residence experience are significantly more susceptible ($p<0.001$) to negative factors (smoking and alcohol consumption).

Keywords: *adaptation, maladaptation, healthy lifestyle, ethnic Indians, nutrition, vegetarianism, tobacco smoking, European North, Arkhangelsk, prevention of non-communicable diseases.*

For citation: Vorontsova A. S., Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Murashkina A. A. Assessment of behavioral factors related to health risk among ethnic indians living in the pre-arctic region of the Russian Federation // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 253–263. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).253-263

Введение

В настоящее время во всем мире пристальное внимание уделяется проблеме сохранения общественного здоровья и формирования здорового образа жизни среди населения [1]. Увеличение продолжительности жизни, повышение рождаемости и снижение смертности среди граждан является приоритетной медико-биологической, социальной, политической и экономической задачей каждой страны. В России укрепление общественного здоровья, формирование здорового образа жизни среди граждан и улучшение качества жизни населения являются ключевыми задачами и отражены в национальном проекте «Демография» на 2019–2024 гг. [2–4]. Известно, что здоровье людей только на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% – от генетических факторов и на 70% – от образа жизни [5]. Неотъемлемыми составляющими здорового образа жизни являются правильное рациональное питание, отсутствие таких поведенческих факторов риска, как злоупотребление алкоголем и табакокурение, а также достаточная физическая активность [6]. Показано, что здоровый образ жизни является важнейшим способом первичной профилактики различных неинфекционных заболеваний, прежде всего болезней системы кровообращения [7].

Особые сложности в подходах к формированию здорового образа жизни возникают у иностранных студентов, прибывших в различные регионы России с целью получения профессионального образования. Иностранные студенты испытывают трудности в физиологической и социальной адаптации к новым условиям жизни: изменяются климатогеографические условия проживания, образ питания, привычный уклад жизни [8–11]. При физиологической адаптации к изменившимся условиям жизнедеятельности значительную роль играет питание. Ограничение доступа к привычным продуктам, отсутствие навыков приготовления блюд местной кухни,

изобилие быстрого питания – фастфуда приводят к дезадаптации, нерациональному питанию и, как следствие, повышению риска возникновения различных неинфекционных заболеваний [8]. А такие негативные аспекты образа жизни, как табакокурение и употребление алкоголя, еще более усложняют адаптационные процессы [12]. В настоящее время в Северном государственном медицинском университете (СГМУ) г. Архангельска обучается более тысячи студентов из Индии [13]. Смена природно-географической зоны проживания с тропического климата Индии на субарктический климат Архангельской области, ограничение традиционного питания, изменение социальных условий жизнедеятельности неизбежно приводит к трансформации образа жизни иностранных студентов. В связи с этим большой интерес представляет изучение особенностей образа жизни студентов индийского этноса.

Цель исследования – анализ факторов образа жизни у этнических индийцев, проживающих в приарктической зоне РФ.

Материалы и методы

Проспективное одномоментное поперечное популяционное исследование проводилось на выборке этнических индийцев, обучающихся на международном факультете врача общей практики СГМУ и проживающих на территории г. Архангельска. Базой исследования явилась кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии СГМУ. Критерии включения в исследование: здоровые добровольцы обоих полов молодого возраста (от 18 до 44 лет); этнические индийцы – на основе самоидентификации субъектов и их родителей (четвертое поколение включительно); письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения являлся отказ от участия на любой стадии исследования. В комплексное клиничко-лабораторное исследование включено 405 студентов (этнических индийцев), проведено анкетирование участников с применением опросников индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания и неколичественной анкеты FFQ для оценки частоты употребления различных пищевых продуктов, а также анонимное анкетирование по употреблению алкоголя и табакокурению. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 01/02-23 от 15.02.2023). Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась методами описательной и аналитической статистики с использованием компьютерной программы SPSS for Windows (версия 16.0). Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Считалось, что распределение данных отличается от нормального (распределения Гаусса) при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения независимых выборок

использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследовании приняло участие 405 добровольцев. По гендерной принадлежности участники распределились следующим образом: женщины – 42,0% ($n=170$), мужчины – 58,0 % ($n=235$). Возраст участников составил от 19 до 26 лет ($Me = 22$ [20, 24] года), при этом возраст мужчин – от 19 до 26 лет ($Me = 22$ [21, 24] года), женщин – от 19 до 26 лет ($Me = 21$ [20, 23] год). В ходе исследования с целью анализа изменения образа жизни в зависимости от стажа проживания на территории г. Архангельска выборка этнических индийцев была разделена на две группы: студенты первого года проживания ($n=224$) и студенты со стажем проживания на Европейском Севере пять и более лет ($n=181$).

С целью изучения характера питания, частоты употребления различных продуктов питания, наличия табакокурения, употребления алкоголя все участники исследования прошли анкетирование (таблица 1).

В ходе проведения сравнительного анализа характера питания в группах этнических индийцев выявлено, что достаточное употребление в ежедневном рационе фруктов, овощей и зелени отмечало 90,2% участников из первой группы, что значимо больше, чем у участников второй группы с большим стажем проживания на Европейском Севере ($p < 0,001$). При этом всего 40,9% респондентов второй группы указали на ежедневное употребление растительной пищи, 30,4% включали овощи и фрукты в рацион 2–3 раза в неделю, а 28,7% респондентов отметили употребление растительной пищи с кратностью не более 2–3 раз в месяц.

Среди участников первой группы удельный вес приверженцев вегетарианской диеты с добавлением в рацион молочных продуктов и яиц составил 31,3%, среди участников второй группы доля вегетарианцев составила 2,2%, что значимо меньше показателя первой группы ($p < 0,001$). Участники со стажем проживания на Севере пять и более лет чаще употребляли мясо в пищу, преимущественно курицу (65%), в меньшей степени курицу и свинину (20%) и различные виды мяса – курицу, свинину и говядину (15%). Среди добровольцев первого года проживания в Архангельске 68,7% включали в рацион куриное мясо. Рыба присутствовала в рационе лишь у 2,2% респондентов из первой группы, во второй группе данный показатель был значимо больше и составил 72,9% ($p < 0,001$).

Рациональное питание является основным принципом здорового образа жизни. Физиологические процессы, непрерывно протекающие в организме, не могут адекватно функционировать без достаточного поступления нутриентов, содержащихся в здоровой пище [1, 14]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [15], для закрытия потребности организма в микроэлементах и витаминах человеку

необходимо потреблять 400–500 г овощей и фруктов в сутки, т. е. 4–5 порций в день. Показано, что одним из факторов, повышающих риск смерти, является высокое потребление соли и низкое содержание в рационе растительных продуктов, таких как цельные злаки, овощи, орехи и фрукты [16, 17]. Известно, что в традиционной кухне Индии преобладает растительная пища, эта страна лидирует по числу вегетарианцев в мире, доля которых варьирует в зависимости от региона страны от 10,1 до 47,5% [18, 19]. В нашем исследовании также продемонстрирован высокий удельный вес вегетарианцев среди недавно прибывших в Архангельск этнических индийцев (31,3%). Однако среди участников со стажем проживания на Севере более пяти лет доля вегетарианцев минимальна (2,2%), при этом более половины участников данной группы имели дефицит растительной пищи в рационе (59,1%).

Таблица 1. Результаты оценки характера питания в зависимости от стажа проживания на Европейском Севере России среди студентов индийского этноса

Показатель	Студенты 1-го года проживания (n=224)	Студенты 6-го года проживания (n=181)	p
Достаточное употребление растительной пищи	90,2% (n=202)	40,9% (n=74)	<0,001
Частота употребления растительной пищи:			
каждый день	90,2% (n=202)	40,9% (n=74)	<0,001
2-3 раза в неделю	8,9% (n=20)	30,4% (n=55)	
2-3 раза в месяц	0,9% (n=2)	28,7% (n=52)	
Употребление мяса	68,7% (n=154)	97,8% (n=177)	<0,001
Частота употребления мяса:			
каждый день	7,6% (n=17)	9,4% (n=17)	<0,001
2-3 раза в неделю	52,2% (n=117)	62,4% (n=113)	
2-3 раза в месяц	8,9% (n=20)	26,0% (n=47)	
не употребляет	31,3% (n=70)	2,2% (n=4)	
Употребление рыбы	2,2% (n=5)	72,9% (n=132)	<0,001
Употребление полуфабрикатов (пельмени, сосиски, наггетсы, колбаса)	14,0% (n=31)	87,8% (n=159)	<0,001
Частота употребления полуфабрикатов:			
каждый день	0	5,5% (n=10)	<0,001
2-3 раза в неделю	6,3% (n=14)	54,1% (n=98)	
2-3 раза в месяц	8,0% (n=18)	28,2% (n=51)	
не употребляет	85,7% (n=192)	12,2% (n=22)	
Употребление фастфуда	66,0% (n=148)	98,9% (n=179)	0,001
Употребление сладких газированных напитков	81,7% (n=183)	90,6% (n=164)	0,09
Употребление сахара (шоколад, конфеты, кондитерские изделия)	100% (n=224)	98,9% (n=179)	0,85
Употребление молока и молочной продукции	100% (n=224)	100% (n=181)	1,0
Употребление приправ, специй, пряностей	100% (n=224)	100% (n=181)	1,0

В зависимости от стажа проживания в Архангельске растет удельный вес участников, употребляющих различные полуфабрикаты. Более половины (54,1%)

всех опрошенных из второй группы употребляли полуфабрикаты с частотой 2–3 раза в неделю, а 5,5% респондентов – ежедневно. Продукты быстрого приготовления (фастфуд) присутствовали в диете участников и первой (66,0%), и второй групп (98,9%), однако во второй группе значительно больше ($p < 0,001$). Высокий удельный вес употребления продуктов, содержащих большое количество быстроусвояемых углеводов, – сладких газированных напитков, шоколада, кондитерских изделий – был в каждой исследуемой группе. Все участники исследования отмечали в рационе достаточное содержание молока и молочной продукции, а также традиционной приправы из смеси различных пряных трав и специй – карри.

Согласно данным опросников индивидуального потребления пищи, проведенных методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания, участники, недавно прибывшие из Индии, в большей степени придерживались традиционной диеты. Их рацион был богат такими блюдами, как дал – суп из бобовых; сабзи – блюдо из овощей, самбар – блюдо из чечевицы. У участников со стажем проживания более пяти лет в Архангельске присутствовали в суточном рационе такие блюда, как пицца, шаурма, наггетсы, бургеры, макароны.

Ряд исследований демонстрирует, что среди молодых людей – студентов крайнюю популярность имеют различные полуфабрикаты и фастфуд из-за скорости приготовления, вкусовых качеств за счет большого содержания сахара, соли и усилителей вкуса, а также относительно невысокой стоимости [7, 20]. Результаты нашего исследования также показывают, что участники исследования включают в рацион различные полуфабрикаты и фастфуд, при этом респонденты со стажем проживания более пяти лет в Архангельске значительно чаще используют быстрое питание в рационе. Необходимо отметить трансформацию характера питания среди этнических индийцев в зависимости от стажа проживания на Европейском Севере России, в рационе шестикурсников было гораздо меньше традиционных блюд индийской кухни, чем среди студентов первого курса, недавно прибывших из Индии. Подобные результаты также были получены в исследовании по изучению питания иностранных студентов, прибывших из Индии в Волгоград [8].

Исходя из цели исследования, был проведен анализ негативных поведенческих факторов образа жизни в группах в зависимости от стажа проживания на территории приарктической зоны России (таблица 2).

Сравнительный анализ поведенческих факторов в группах показал, что студенты, прожившие пять и более лет в Архангельске, значительно больше подвержены таким негативным поведенческим факторам, как табакокурение и употребление алкоголя, чем студенты, недавно прибывшие из Индии ($p < 0,001$). Доля курящих среди участников второй группы составила 46%, удельный вес употребляющих алкоголь – 42%.

Таблица 2. Результаты оценки поведенческих факторов образа жизни в зависимости от стажа проживания на Европейском Севере России

Показатель	Студенты 1-го года проживания (n=224)	Студенты 6-го года проживания (n=181)	p
Табачокурение:			
да	5% (n=11)	46% (n=83)	<0,001
нет	95% (n=213)	54% (n=98)	
Употребление алкоголя:			
да	4% (n=9)	42% (n=76)	<0,001
нет	96% (n=215)	58% (n=105)	

Важнейшими составляющими здорового образа жизни является отсутствие негативных поведенческих факторов в виде табакокурения и злоупотребления алкоголем. Табакокурение вносит значительный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Оно влияет на все фазы атеросклероза от эндотелиальной дисфункции до острых сосудистых событий [21]. Злоупотребление алкоголем также является одним из главных факторов риска развития большого числа заболеваний, и прежде всего кардиоваскулярной патологии [22]. В нашем исследовании показано, что с увеличением стажа проживания в приарктической зоне России происходит изменение образа жизни участников исследования и растет удельный вес курящих и употребляющих алкоголь.

Заключение

Таким образом, студенты индийского этноса, прожившие в Архангельске более пяти лет, значимо реже употребляли в пищу блюда традиционной кухни, овощи, фрукты и зелень, предпочитая включать в рацион животную пищу – мясо различных видов, рыбу, а также полуфабрикаты и еду быстрого приготовления – пиццу, наггетсы, шаурму. Тем самым происходит переход от белково-углеводного типа питания, свойственного жителям Индии, на белково-липидный тип, характерный для населения Европейского Севера России. Кроме того, участники данной группы были более подвержены таким негативным факторам образа жизни, как табакокурение и употребление алкоголя.

Список литературы

1. World Health Organization: official website. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle--who-recommendations> (Дата обращения: 17.07.2025).
2. Валева Э. Р., Степанова Н. В., Абдуллин Д. Д., Басыйров А. М. Современные информационные технологии в формировании здорового образа жизни

населения (программное обеспечение «VALEO LIFE») // Медико–фармацевтический журнал «Пuls». 2022. 24 (2). 73–80. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-2-73-80

3. Попова А. Ю., Тутьян В. А., Никитюк Д. Б. О новых (2021) нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. 90 (4). 6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19

4. Круль А. С. Здоровый образ жизни в современной России: институциональный анализ // Norwegian journal of development of the international science. 2020. 44–3. 63–68.

5. Тарасевич А. Ф., Кобзарь И. Г., Строкова Е. В. Информационное сопровождение как способ повышения приверженности к модификации образа жизни // Вестник восстановительной медицины. 2021. 3. 67–76. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-3-67-76

6. Плещев А. М. Главные составляющие здорового образа жизни // Вестник Шадринского государственного педагогического университета. 2018. 3. 39–43.

7. Zhang Y. B., Pan X. F., Chen J., Cao A., Xia L., Zhang Y., Wang J., Li H., Liu G., Pan A. Combined lifestyle factors, all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Journal of epidemiology and community health. 2021. 75 (1). 92–99. DOI: 10.1136/jech-2020-214050

8. Панченко Л. С. К проблеме питания иностранных студентов в период адаптации к резко континентальному климату Волгограда // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2024. 4. 5–9. DOI: 10.17513/mjprfi.13619

9. Корюкина И. П., Кулеш Т. А., Арбузова Т. П., Зуева Т. В., Петрищева А. В., Шулькина С. Г., Черкасова В. Г., Каракулова Ю. В., Сексяев Н. Е., Чайников П. Н. Физиологические и нейропсихологические особенности адаптации иностранных студентов из Индии к обучению в условиях Западного Урала // Пермский медицинский журнал. 2019. 36 (2). 60–67. DOI: 10.17816/pmij36260-67

10. Тимофеева Н. Н. Медико-социальная характеристика иностранных студентов медицинского Университета, условия и образ жизни // Медицина и организация здравоохранения. 2017. 2 (2). 41–50.

11. Крупа Т. А. Образ жизни и адаптация иностранных студентов в дальневосточном городе (на примере Владивостока) // Теория и практика общественного развития. 2021. 8. 32–36. DOI: 10.24158/tipor.2021.8.4

12. Аникина Е. В., Рыжов А. Я., Лавер Б. И. Различные подходы в оптимизации адаптации иностранных студентов к неблагоприятным факторам столичного мегаполиса // Мир науки, культуры, образования. 2016. 6 (61). 242–244.

13. Воронцова А. С., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мельничук Е. Ю. Фолатный статус у студентов из Индии, обучающихся в г. Архангельске // Журнал медико-биологических исследований. 2023. 11 (3). 302–309. DOI: 10.37482/2687-1491-Z156

14. Питкин В. А., Синько О. В., Хрипко И. А. Роль правильного питания в жизни студента // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2022. 84 (2). 110–114. DOI: 10.20914/2310-1202-2022-2-110-114

15. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Дата обращения: 20.02.2024).

16. Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Горный Б. Э., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю., Еганян Р. А., Елиашевич С. О., Измайлова О. В., Лавренова Е. А., Лищенко О. В., Скрипникова И. А., Швабская О. Б., Шишкова В. Н. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ).

Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования: методические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20 (5). 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952

17. Карамнова Н. С., Измайлова О. В., Швабская О. Б., Драпкина О. М. Растительные диеты: здоровье человека и планеты // Профилактическая медицина. 2022. 25 (11). 113–123. DOI: 10.17116/profmed202225111113

18. Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Максимов С. А., Швабская О. Б., Шальнова С. А., Концевая А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Чернышева Е. Н., Глуховская С. В., Левина И. А., Ширшова Е. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Танцырева И. В., Барышникова И. Н., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Исаханова М. М., Уметов М. А., Эльгарова Л. В., Хакуашева И. А., Ямашкина Е. И., Есина М. В., Куняева Т. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Кескинов А. А., Юдин С. М., Юдин В. С. Вегетарианские рационы: распространенность в российской популяции, региональные акценты и ассоциации с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. 22 (8S). 3794. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3794

19. Vecchio M. G., Paramesh E. C., Paramesh H., Loganes C., Ballali S., Gafare C. E., Verduci E., Gulati A. Types of food and nutrient intake in India: a literature review // Indian journal of pediatrics. 2014. 81 (1). 17–22. DOI: 10.1007/s12098-014-1465-9

20. Гафуров С. Д., Гафурова С. С., Юсуфов Ш. Ф., Ахмедова А. Р. Исследование рационального питания студенческой молодежи // Проблемы науки. 2023. 1 (75). 72–77.

21. Ishida M., Sakai C., Kobayashi Y., Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease // Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2024. 31 (3). 189–200. DOI: 10.5551/jat.RV22015

22. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system // Nutrients. 2021. 13 (10). 3419. DOI: 10.3390/nu13103419

References

1. World Health Organization: official website. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle--who-recommendations> (Accessed: 17.07.2025).

2. Valeeva E. R., Stepanova N. V., Abdullin D. D., Basyrov A. M. Modern information technologies in forming a healthy lifestyle of the population (Software “VALEO LIFE”) // Medical & pharmaceutical journal “Pulse”. 2022. 24 (2). 73–80. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-2-73-80 (In Russian).

3. Popova A. Yu., Tutelyan V. A., Nikityuk D. B. On the new norms of psychological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation // Problems of Nutrition. 2021. 90 (4). 6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19 (In Russian).

4. Krul' A. S. Healthy lifestyle in modern Russia: institutional analysis // Norwegian journal of development of the international science. 2020. 44-3. 63–68. (In Russian).
5. Tarasevich A. F., Kobzar I. G., Strokova E. V. Information support as a way to improve lifestyle modification adherence // Bulletin of rehabilitation medicine. 2021. 3. 67–76. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-3-67-76 (In Russian).
6. Pleshev A. M. The main components of a healthy lifestyle // Bulletin of Shadrinsk state pedagogical university. 2018. 3. 39–43. (In Russian).
7. Zhang Y. B., Pan X. F., Chen J., Cao A., Xia L., Zhang Y., Wang J., Li H., Liu G., Pan A. Combined lifestyle factors, all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Journal of epidemiology and community health. 2021. 75 (1). 92–99. DOI: 10.1136/jech-2020-214050
8. Panchenko L. S. To the problem of nutrition of foreign students during the period of adaptation to the sharply continental climate in Volgograd // International journal of applied and fundamental research. 2024. 4. 5–9. DOI: 10.17513/mjpf.13619 (In Russian).
9. Koryukina I. P., Kulesh T. A., Arbuzova T. P., Zueva T. V., Petrishcheva A. V., Shulkina S. G., Cherkasova V. G., Karakulova Yu. V., Seksyaev N. E., Chainikov P. N. Physiological and neuropsychological features of adaptation to training in conditions of western Ural among foreign students from India // Perm medical journal. 2019. 36 (2). 60–67. (In Russian).
10. Timofeeva N. N. Living conditions and way of life of foreign students in a medical university, their medical and social characteristics // Medicine and healthcare organization. 2017. 2 (2). 41–50 (In Russian).
11. Krupa T. A. Lifestyle and adaptation of foreign students in the far eastern city (on the example of Vladivostok) // Theory and practice of social development. 2021. 8. 32–36. DOI: 10.24158/tipor.2021.8.4 (In Russian).
12. Anikina E. V., Ryzhov A. Ya., Laver B. I. Various approaches in optimization of adaptation of foreign students to negative factors of a capital megapolis // The world of science, culture and education. 2016. 6 (61). 242–244 (In Russian).
13. Vorontsova A. S., Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Mel'nichuk E. Yu. Folate status of students from india studying in Arkhangelsk // Journal of medical and biological research. 2023. 11 (3). 302–309. DOI: 10.37482/2687-1491-Z156 (In Russian).
14. Pitkin V. A., Sinko O. V., Khripko I. A. The role of nutrition in student life // Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies. 2022. 84 (2). 110–114. DOI: 10.20914/2310-1202-2022-2-110-114 (In Russian).
15. World Health Organization: official website. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Accessed: 20.02.2024). (In Russian).
16. Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Gorny B. E., Dadaeva V. A., Drozdova L. Yu., Yeganyan R. A., Eliashevich S. O., Izmailova O. V., Lavrenova E. A., Lischenko O. V., Skripnikova I. A., Shvabskaya O. B., Shishkova V. N. Russian society for the prevention of noncommunicable diseases (ROPNIZ). Alimentary – dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological guidelines // Cardiovascular therapy and prevention. 2021. 20 (5). 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 (In Russian).
17. Karamnova N. S., Izmailova O. V., Shvabskaia O. B., Drapkina O. M. Plant-based diets: human and planetary health // Russian journal of preventive medicine. 2022. 25 (11). 113–123. DOI: 10.17116/profmed202225111113 (In Russian).

18. Drapkina O. M., Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shvabskaya O. B., Shalnova S. A., Kontsevaya A. V., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Muromtseva G. A., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotruva M. A., Yasenyavskaya A. L., Chernysheva E. N., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Shirshova E. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N. YU., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino YU. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solov'eva A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova YU. YU., Tantsyreva I. V., Baryshnikova I. N., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Isakhanova M. M., Umetov M. A., El'garova L. V., Khakuasheva I. A., Yamashkina E. I., Esina M. V., Kunyaeva T. A., Nikitina A. M., Savvina N. V., Spiridonova YU. E., Naumova E. A., Keskinov A. A., Yudin S. M., Yudin V. S. Vegetarian diets: prevalence in the Russian population, regional accents and associations with cardiovascular risk factors. Results of the ESSE-RF, ESSE-RF2 and ESSE-RF3 epidemiological studies // Cardiovascular therapy and prevention. 2023. 22 (8S). 3794. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3794 (In Russian).
19. Vecchio M. G., Paramesh E.C., Paramesh H., Loganesh C., Ballali S., Gafare C. E., Verduci E., Gulati A. Types of food and nutrient intake in India: a literature review // Indian journal of pediatrics. 2014. 81 (1). 17–22. DOI: 10.1007/s12098-014-1465-9
20. Gafurov S. D., Gafurova S. S., Yusufov Sh. F., Ahmedova A. R. The study of rational nutrition of students // Problems of Science. 2023. 1 (75). 72–77. (In Russian).
21. Ishida M., Sakai C., Kobayashi Y., Ishida T. Cigarette smoking and atherosclerotic cardiovascular disease // Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2024. 31 (3). 189–200. DOI: 10.5551/jat.RV22015
22. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system // Nutrients. 2021. 13 (10). 3419. DOI: 10.3390/nu13103419

Информация об авторах

Воронцова Александра Сергеевна – ассистент, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-0515, baklab1gkb@yandex.ru

Воробьева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), ORCID: 0000-0001-6613-2485, nadejdav0@gmail.com

Воробьева Алена Ивановна – научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), ORCID: 0000-0003-4817-6884, greenhamster@rambler.ru

Мурашкина Александра Алексеевна – студент, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), ORCID: 0000-0002-4708-5203, rayofsun494@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-053.2:616-008:616-072

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).264-272

Поступила в редакцию / Received 26.12.2024

ГРНТИ 76.29.47+34.39.39+76.35.33

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 31.03.2025

Научная статья

ФЕНОМЕН ИЗОЛИРОВАННОГО ПОВЫШЕНИЯ АСПАРТАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ У РЕБЕНКА 12 МЕСЯЦЕВ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Ершевская А. Б.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В статье проведен анализ литературных данных о феномене макроэнзимемии. Освещены вопросы механизмов развития феномена, патофизиологические аспекты. Приведены литературные данные о генетической природе феномена, показаны гены-кандидаты, описаны варианты. Подробно рассмотрен редкий вариант макроэнзимемии – макро-АсАТ-емия, который по литературным данным имеет описания лишь единичных случаев. Приведен пример собственного наблюдения ребенка 12 месяцев с макро-АсАТ-емией, описана манифестация и диагностический поиск. Показано, что диагностика у детей раннего возраста затруднительна, трудоемка, предположение о наличии феномена строится на исключении иной патологии у пациента. Обращено внимание на необходимость своевременного решения вопроса о вакцинации ребенка в случае макро-АсАТ-емии, минимизации повторных исследований лабораторных показателей биохимического анализа крови и полипрагмазии.

Ключевые слова: феномен, макроэнзимы, аспартатаминотрансфераза, диагностика, патогенез, лечение, дети.

Для цитирования: Ершевская А. Б. Феномен изолированного повышения аспартатаминотрансферазы у ребенка 12 месяцев: патогенетические механизмы, тактика ведения пациента // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 264–272. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).264-272

Research Article

THE PHENOMENON OF AN ISOLATED INCREASE IN ASPARTATE TRANSAMINASE (AST) IN A 12-MONTH-OLD CHILD: PATHOGENETIC MECHANISMS, PATIENT MANAGEMENT TACTICS

Ershevskaya A. B.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. In this article we analyze the literature data on the phenomenon of macroenzyme. The questions of the mechanisms of development of such a phenomenon, pathophysiological aspects are highlighted. We provided the study with the literature data on the genetic nature of the phenomenon as well as showing candidate genes, and describing variants. A rare variant of macroenzyme – macro-AST, is considered in detail, which, according to literature data, has descriptions of only isolated cases. An example of proper observation of a 12-month-old child with macro-AST is given, the manifestation and diagnostic search are described. It is shown that diagnosis in young children is difficult and time-consuming, and the assumption of the presence of the phenomenon is based on the exclusion of another pathology in the patient. Attention is drawn to the need for timely resolution of the issue of vaccination of a child in case of macro-AST, minimizing repeated studies of laboratory parameters of biochemical blood analysis and polypragmasy.

Keywords: phenomenon, macro-enzymes, aspartate transaminase, diagnosis, pathogenesis, treatment, children.

For citation: Ershevskaya A. B. The phenomenon of an isolated increase in aspartate transaminase (AST) in a 12-month-old child: pathogenetic mechanisms, patient management tactics // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 264–272. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).264-272

Введение

При плановом или экстренном обращении пациента проведение биохимического анализа крови позволяет оценить состояние соответствующих органов и систем. Базовые показатели биохимического анализа крови могут считаться скрининговыми. С их помощью можно заподозрить или же исключить различные формы патологий. Врачу-клиницисту важно определить, является ли полученное отклонение результатов биохимического анализа клинически значимым, требует ли проведения дальнейшей дифференциальной диагностики, дообследования, лечения и наблюдения пациента без полипрагмазии. При этом результаты показателей биохимического анализа крови в пределах референсных значений не исключают наличие патологии отдельных органов, а значения, превышающие норму, не всегда свидетельствуют о наличии патологического процесса в организме.

Достаточно частым исследованием является определение уровня печеночных проб. Изменения хотя бы одного из показателей печеночных проб определяется у 38% обследованных амбулаторных пациентов, при этом серьезная патология печени, требующая лечения и дальнейшего наблюдения, имеет место лишь у 1,3% [1].

Печеночные пробы – это комплекс биохимических тестов, позволяющих оценить уровень активности и метаболизма ферментов гепатоцитов. Ферменты печени делятся на три группы: секреторные, индикаторные, экскреторные.

Секреторные ферменты синтезируются в печени, далее выделяются в плазму крови, где и осуществляют свое действие. К ним относятся: факторы свертывания крови, холинэстеразы, церулоплазмин [2].

Индикаторные ферменты являются маркерами цитолиза гепатоцитов. Они могут локализоваться в цитоплазме и/или в митохондриях печеночных клеток. К первым относятся аспартат- и аланинаминотрансферазы (АсАТ, АлАТ), ко вторым – лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) и малатдегидрогеназа (МДГ). Но в печени более 80% АсАТ представлено в виде митохондриальной фракции. Кроме печени АсАТ содержится в порядке убывания: в сердечной, скелетных мышцах, почках, поджелудочной железе, легких, лейкоцитах, эритроцитах [3].

К мембрано-связанным экскреторным ферментам печени относятся: гаммаглутаматдегидрогеназа (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лейцинаминопептидаза – ЛАП и 5-нуклеотидаза [2]. В клинической практике, с диагностической целью синдрома цитолиза гепатоцитов, наиболее часто исследуются показатели уровня АсАТ, АлАТ сыворотки крови, а также показатели ГГТП, ЩФ [4]. Трансаминазы являются основными ферментами реакции трансаминирования, протекающей во многих тканях, но преимущественно в печени.

Это заключительный этап синтеза заменимых аминокислот (АК) из соответствующих кетокислот, при котором донорами аминогрупп являются глутамат, аспартат, аланин. Реакция трансаминирования является составляющей механизмов глюконеогенеза, синтеза мочевины, промежуточного обмена АК [5].

Изменение уровня АсАТ является менее специфичным для патологии печени в сравнении с изменениями уровня АлАТ, ГТТП, ЩФ. Возможными причинами повышения трансаминаз являются: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, гепатит В и С, наследственный гемохроматоз, дефицит альфа1 – антитрипсина, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, внепеченочные патологические процессы (заболевания щитовидной железы, целиакия, гемолиз, заболевания мышц) [6, 7].

Повышение уровня ферментов: АсАТ, АлАТ, амилазы, ЩФ в сыворотке крови может встречаться у практически здоровых людей в норме, например у подростков и беременных женщин, но может быть проявлением редкого биохимического феномена макроэнзимемии. [8]

Цель работы – проанализировать частоту встречаемости феномена макроэнзимемии, в том числе макро-АсАТ-емии, обобщить данные о механизмах феномена, проанализировать тактику ведения пациента с макро-АсАТ-емии на примере собственного клинического наблюдения, сравнить данные анализа с литературными данными.

Феномен макроэнзимемии встречается у 0,5–2,5% людей в популяции [9]. Описаны случаи диагностики у детей и взрослых макро-КФК-емии, макро-ЛДГ-емии, макро-ГТТП-емии, макро-ЩФ-емии [10]. Наличие макроэнзимемии у пациентов может являться потенциальным диагностическим маркером аутоиммунных расстройств или заболеваний печени, целиакии, сепсиса, заболеваний сердца, но чаще протекает изолированно без признаков поражения органов и систем [11].

Макро-АсАТ – это один из типов макроферментов с более высокой молекулярной массой, чем соответствующий фермент АсАТ [3]. Данная форма макроэнзимемии встречается реже остальных, описаны единичные случаи у детей и взрослых [12–14].

В генезе семейных форм макро-АсАТ-емии предполагается значение генетического фактора. Выявлена мутация в глутамат-оксалоацетаттрансаминазе 1 (GOT1), предрасполагающая к прочной связи глутамата и сывороточных иммуноглобулинов на поверхности GOT1 [15].

Механизм образования макроэнзимов предполагает взаимодействие молекул АсАТ с небелковыми веществами посредством самополимеризации или ассоциировании с липопротеинами, лекарственными веществами, компонентами клеточных стенок [2]. Изменения свойств образовавшегося макроэнзима увеличивает срок его циркуляции в сыворотке крови, снижает клубочковую фильтрацию комплекса и повышает активность фермента в образцах крови [16].

Дифференциальная диагностика макро-АсАТ-емии от истинного патологического повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови в условиях лечебно-профилактических учреждений не проводится по причине необходимости применения специальных методик иммунохимического анализа [17]. На сегодняшний день макроэнзимемия предполагается при стойком умеренном изолированном увеличении ферментов печени менее, чем в 5 раз, и исключении других возможных причин повышения трансаминаз. Понимание механизма феномена макроэнзимемии исключает полипрагмазию, рутинные исследования биохимического анализа крови в динамике, что существенно влияет на качество жизни пациентов.

Материалы и методы

Анализ литературных данных проводился с использованием ресурсов PubMed, Web of Science, eLibrary. На протяжении 3 месяцев проведено наблюдение ребенка с феноменом макроэнзимемии, назначено дообследование для исключения внепеченочных форм увеличения трансаминаз, совместно с узкими специалистами определена тактика дальнейшего ведения пациента.

Результаты и их обсуждение

Мы наблюдали ребенка с возраста 12 месяцев с диагнозом Хроническая герпесвирусная инфекция, ассоциированная с цитомегаловирусом, вне обострения, синдром макро-АсАТ-емии.

Девочка обратилась на амбулаторный прием педиатра в клинику с жалобами на изменения в биохимических анализах крови, а именно повышение показателей АсАТ, других жалоб активно мать не предъявляла.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от 1-й беременности, ЭКО по причине бесплодия, воспалительные изменения маточных труб в анамнезе. Беременность протекала на фоне протеинурии, повышенного артериального давления женщины. Роды I, плановое Кесарево сечение (тазовое предлежание, крупный плод). Родилась с весом 4360 граммов, рост 55 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Закричала сразу. В период новорожденности гипербилирубинемия на 2 сутки (общий билирубин 216 мкм/л). Из родильного дома выписана домой на 4-е сутки. Наблюдалась амбулаторно по месту жительства. Гипербилирубинемия сохранялась до 1 месяца с тенденцией к снижению, расценивалась как затяжная физиологическая желтуха, препараты в лечении не применялись, получала фототерапию курсом. Вакцинирована в роддоме БЦЖ-М, V₁ гепатит Б, остальные прививки не проводились по причине медотвода из-за высоких показателей АсАТ и АлАТ в сыворотке крови. Росла и развивалась по возрасту. Скрининговые осмотры специалистов (невролог, офтальмолог, ортопед, ЛОР, хирург) и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, тазобедренных суставов,

нейросонография, эхокардиография) проведены в срок, патологии не выявлено. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ в 3 месяца, ветряная оспа в 10 месяцев. Со слов мамы наследственность неотягощена, повышения уровня АлАТ в крови у родителей не отмечалось. Употребление алкоголя, лекарственных препаратов, наркотиков в семье отрицают.

Анамнез заболевания: впервые увеличение уровня АлАТ (до 60 Ед/л) и АсАТ (95 Ед/л) выявлены в биохимическом анализе крови в 3 месяца жизни. На фоне лихорадки до 38 °С, с явлениями ОРВИ ребенок госпитализирован в стационар, биохимический анализ крови проведен рутинно. В динамике через 4 суток отмечалось нарастание уровня АлАТ до 212 Ед/л, АсАТ 109 Ед/л, уровень общего билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, ЛДГ, ТГ, показатели липидного и углеводного обмена, СРБ в пределах нормы. В общем анализе крови отмечалась лейкопения $4,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $0,9 \times 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз 79%, Hb 107 г/л, Eр $3,98 \times 10^{12}/\text{л}$, ЦП 0,8, в остальном показатели без особенностей. Проведено ультразвуковое исследование печени – без эхографической патологии. Исключены инфекционные гепатиты: HbsAg, HCV – отрицательно. Вич (антитела и антиген р 24) – отрицательно. Anti-CMV IgM – положительно, ПЦР CMV в слюне – положительно. Ребенку выставлен диагноз: Неспецифический реактивный гепатит, цитомегаловирусная инфекция. Получала лечение препаратом урсодезоксихолевой кислоты, препараты интерферона альфа-2в, симптоматическое лечение, антибактериальную терапию. Выписана с улучшением под наблюдение гастроэнтеролога. Медотвод от всех профилактических прививок. Динамически контроль показателей АлАТ и АсАТ 2 раза в месяц, продолжить прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

За время динамического наблюдения показатели АлАТ нормализовались, показатели АсАТ изолированно повышены максимально до трех норм, колебания за период 9 месяцев составляют от 92 Ед/л до 220 Ед/л. Уровень общего билирубина не повышался.

При объективном осмотре в возрасте 12 месяцев: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Физическое развитие среднее, гармоничное: рост 84 см, вес 14 кг. Психомоторное развитие по возрасту: самостоятельно ходит, ест ложкой, пьет из поильника, говорит отдельные слова, эмоционально положительно настроена. Костная система без патологии, БР закрыт. Кожные покровы розовые, чистые. Слизистые не изменены. Лимфатические узлы не увеличены. Зев спокоен. В легких пузырьное дыхание, хрипов нет, ЧДД 30 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 128 в минуту. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный, печень +0,8 см от края правой реберной дуги, край эластический, округлен, безболезненна. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный ежедневно. Мочится достаточно.

С целью исключения патологии печени и выявления внепеченочных причин повышения трансаминаз дополнительно проведены лабораторные и инструментальные исследования амбулаторно (на момент выполнения анализов ребенку 12 месяцев):

1. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 5,0 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,2 мкмоль/л, непрямой билирубин – 2,8 мкмоль/л, Гамма-ГТ – 10 Ед/л (<18), глюкоза – 4,5 ммоль/л. Креатинкиназа – 176 Ед/л (<228), ЛДГ – 324 Ед/л (<344), общий белок – 63 г/л (56–75), ТГ – 0,55 ммоль/л (0,40–1,24), холестерин общий – 3,29 ммоль/л (0,40–1,24), холестерин-ЛПВП – 1,10 ммоль/л (2,9–5,18), холестерин-ЛПНП (по Фридвальду) – 1,94 ммоль/л, холестерин не-ЛПВП – 2,19 ммоль/л, ЩФ – 327 Ед/л (156–369), кальций – 2,39 ммоль/л (2,25–2,75), фосфор неорганический – 1,64 ммоль/л (1,38–2,19), СРБ – 0,8 мг/л (<5,0), АлАТ – 25 Ед/л (<54), АсАТ – 92 Ед/л (<82), трансферин – 23 мкмоль/л, ферритин – 18 нг/мл, сывороточное железо – 12 мкмоль/л.

2. Общий анализ крови: гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – $4,56 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 36,7, тромбоциты – 279×10^9 /л, лейкоциты: $10,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 33%, базофилы – 0,9%, эозинофилы – 2,6%, лимфоциты – 57%, моноциты – 3%, СОЭ – 5 мм/ч.

3. Общий анализ мочи – без патологии.

4. Коагулограмма: протромбиновое время – 10,3 сек (10,0–13,2), протромбиновое время по Квику – 127% (80–133), МНО – 0,87, АЧТВ – 32,9 сек (25,4–36,9), фибриноген – 3,9 г/л (2,0–4,0), ТВ – 12,4 сек (10,3–16,6).

5. Анти-CMV IgM – положительно, Анти-CMV IgG 749,9 Ед/мл, ПЦР CMV в слюне – отрицательно.

6. УЗИ щитовидной железы – без патологии.

7. Антитела к тканевой трансаминазе IgA – 4,3 Ед/л (<10 Ед/л).

8. УЗИ печени – без эхографической патологии.

Ребенок консультирован инфекционистом, острая и обострение хронической инфекционной патологии исключены. Увеличение АсАТ – изолировано, расценено, как феномен макро-АсАТ-емии. Лекарственная терапия отменена.

Ребенок нуждался в диспансерном наблюдении педиатра в соответствии с возрастными нормами. Дальнейшее плановое наблюдение проводилось нами на протяжении трех месяцев жизни ребенка. За это время начата догоняющая вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, противопоказаний нет. Клинических симптомов патологии печени не отмечалось, развитие ребенка – без патологии, жалоб нет.

Заключение

У ребенка повышение трансаминаз в сыворотке крови выявлено рутинно в возрасте 3 месяцев. Несмотря на проводимую терапию и нормализацию уровня АлАТ,

уровень АсАТ остается с превышением до 3 норм. Трудности дифференциальной диагностики макроэнзимемии у пациентки связаны с течением неспецифического гепатита на фоне острой цитомегаловирусной инфекции, диагностированной в возрасте трех месяцев. Необходимо учитывать, что зачастую у детей грудного возраста гепатит может протекать клинически в легкой форме и характеризоваться только повышением трансаминаз от 2 до 48 недель, с последующей полной нормализацией показателей [18]. При проведении лабораторных и инструментальных исследований ребенка исключены: синдром цитолиза, патология сердца, целиакия, болезнь Вильсона, заболевания щитовидной железы. Необоснован длительный медицинский отвод от проведения профилактических прививок, особенно ацеллюлярными, инактивированными вакцинами. Предположить о наличии феномена макро-АсАТ-емии у ребенка в данном случае возможно только в результате динамического наблюдения, проведения дополнительных исследований для исключения печеночных и внепеченочных причин повышения трансаминаз в сыворотке крови.

Список литературы

1. Lilford R. J., Bentham L., Girling A., Litchfield I., Lancashire R., Armstrong D., Jones R., Marteau T., Neuberger J., Gill P., Cramb R., Olliff S., Arnold D., Khan K., Armstrong M. J., Houlihan D. D., Newsome P. N., Chilton P. J., Moons K., Altman D. Birmingham and Lambeth liver evaluation testing strategies (BALLETS): a prospective cohort study // Health technology assessment (HTA). 2013. 17 (28). 1–307. DOI: 10.3310/hta17280
2. Бережнова Н. И., Порядин Г. В., Щелкунова Г. П. (сост.). Патофизиология печени: методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультета. Москва: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2015. 28 с.
3. Ипатова М. Г., Шумилов П. В., Мухина Ю. Г. Интерпретация биохимического анализа кровотока: пособие для врачей. Москва: Прима Принт, 2017. 136 с.
4. Блюм С., Вебстер Дж. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 592 с.
5. Биохимия: учебное пособие для вузов / под ред. Е. С. Северина. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2003. 779 с.
6. Morisco F., Pagliaro L., Caporaso N., Bianco E., Saggiocca L., Fargion S., Smedile A., Salvagnini M., Mele A. University of Naples Federico II, Italy. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring // Digestive and liver disease. 2008. 40 (7). 585–598. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.003
7. Pettersson J., Hindorf U., Persson P., Bengtsson T., Malmqvist U., Werkström B., Ekelund M. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men // British journal of clinical pharmacology. 2008. 65 (2). 253–259. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x
8. Krishnamurthy S., Korenblat K. M., Scott M. G. Persistent increase in aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient // Clinical chemistry. 2009. 55 (8). 1573–1575. DOI: 10.1373/clinchem.2008.120782

9. Lee M., Vajro P., Keeffe E. B. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think Macro-AST // Digestive diseases and sciences. 2011. 56. 311–313. DOI: 10.1007/s10620-011-1575-4
10. Galasso P. J., Litin S. C., O'Brien J. F. The macroenzymes: a clinical review // Mayo clinic proceedings. 1993. 68 (4). 349–354. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60129-3
11. Zaman Z., Van Orshoven A., Mariën G., Fevery J., Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia // Clinical chemistry. 1994. 40 (6). 939–942. DOI: 10.1093/clinchem/40.6.939
12. Рейзис А. Р. Синдром макро-АСТ в детской гепатологии // Инфекционные болезни. 2017. 15 (2). 60–63. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-2-60-63
13. Маврутенков В. В., Маврутенкова Т. В. Феноменальные изменения активности некоторых трансаминаз в плазме крови («макро-АС») у практических здоровых людей // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. 6. 54–56.
14. Rohani P., Imanzadeh F., Sayyari A., Aghdam M. K., Reza S. Persistent elevation of aspartate aminotransferase in a child after incomplete Kawasaki disease: a case report and literature review // BMC pediatrics. 2020. 20 (1). 73. DOI: 10.1186/s12887-020-1975-8
15. Kulecka M., Wierzbicka A., Paziewska A., Mikula M., Habior A., Janczyk W., Dabrowska M., Karczmarski J., Lazniewski M., Ginalski K., Czlonkowska A., Socha P., Ostrowski J. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase // Hepatology. 2017. 67 (5). 1026–1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.003
16. Cepelak I., Cvorisec D. Zašto treba prepoznati makroenzime? // Biochemia Medica. 2007. 17 (1). 52–59.
17. Wyness S. P., Hunsaker J. J. H., Laulu S. L., Rao L. V., Roberts W. L. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods // Clinica Chimica Acta. 2011. 412 (23–24). 2052–2057. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.023
18. Панченко А. С., Бем Е. В., Чумакова Г. Н., Мызникова И. В. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2023. 6 (2). 206–214. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214

References

1. Lilford R. J., Bentham L., Girling A., Litchfield I., Lancashire R., Armstrong D., Jones R., Marteau T., Neuberger J., Gill P., Cramb R., Olliff S., Arnold D., Khan K., Armstrong M. J., Houlihan D. D., Newsome P. N., Chilton P. J., Moons K., Altman D. Birmingham and lambeth liver evaluation testing strategies (BALLETS): a prospective cohort study // Health technology assessment (HTA). 2013. 17 (28). 1–307. DOI: 10.3310/hta17280
2. Berezhnova N. I., Poryadin G. V., Shchelkunova G. P. (red.). Pathological physiology of the liver: guidance for independent student work in department of general medicine and pediatrics. Moscow: RNRMU Publ., 2015. 28 p. (In Russian).
3. Ipatova M. G., Shumilov P. V., Mukhina Yu. G. Hematology references values: manual for doctors. Moscow: Prima Print Publ., 2017. 136 p. (In Russian).
4. Blyum S., Vebster Dzh. Guide in gastroenterology and hepatology. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2010. 592 p. (In Russian).
5. Biochemistry: student training manual / ed. by Severina E. S. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2003. 779 p. (In Russian).

6. Morisco F., Pagliaro L., Caporaso N., Bianco E., Saggiocca L., Fargion S., Smedile A., Salvagnini M., Mele A. University of Naples Federico II, Italy. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring // Digestive and liver disease. 2008. 40 (7). 585–598. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.003
7. Pettersson J., Hindorf U., Persson P., Bengtsson T., Malmqvist U., Werkström B., Ekelund M. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men // British journal of clinical pharmacology. 2008. 65 (2). 253–259. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x
8. Krishnamurthy S., Korenblat K. M., Scott M. G. Persistent increase in aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient // Clinical chemistry. 2009. 55 (8). 1573–1575. DOI: 10.1373/clinchem.2008.120782
9. Lee M., Vajro P., Keeffe E. B. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think Macro-AST // Digestive diseases and sciences. 2011. 56. 311–313. DOI: 10.1007/s10620-011-1575-4
10. Galasso P. J., Litin S. C., O'Brien J. F. The macroenzymes: a clinical review // Mayo Clinic Proceedings. 1993. 68 (4). 349–354. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60129-3
11. Zaman Z., Van Orshoven A., Mariën G., Fevery J., Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia // Clinical chemistry. 1994. 40 (6). 939–942. DOI: 10.1093/clinchem/40.6.939
12. Reizis A. R. Macro-AST syndrome in pediatric hepatology // Infectious diseases. 2017. 15 (2). 60–63. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-2-60-63 (In Russian).
13. Mavrutenkov V. V., Mavrutenkova T. V. Unusual variations in the activity of certain blood plasma transaminases ('Macro-AST') in apparently healthy individuals // Clinical laboratory diagnostics. 2013. 6. 54–56. (In Russian).
14. Rohani P., Imanzadeh F., Sayyari A., Aghdam M. K., Reza S. Persistent elevation of aspartate aminotransferase in a child after incomplete Kawasaki disease: a case report and literature review // BMC pediatrics. 2020. 20 (1). 73. DOI: 10.1186/s12887-020-1975-8
15. Kulecka M., Wierzbicka A., Paziewska A., Mikula M., Habior A., Janczyk W., Dabrowska M., Karczmarski J., Lazniewski M., Ginalski K., Czlonkowska A., Socha P., Ostrowski J. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase // Hepatology. 2017. 67 (5). 1026–1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.003
16. Cepelak I., Cvoriscec D. Zašto treba prepoznati makroenzime? // Biochemia Medica. 2007. 17 (1). 52–59.
17. Wyness S. P., Hunsaker J. J. H., Laulu S. L., Rao L. V., Roberts W. L. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods // Clinica Chimica Acta. 2011. 412 (23–24). 2052–2057. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.023
18. Panchenko A. S., Bem E. V., Chumakova G. N., Myznikova I. V. Features of postnatal cytomegalovirus infection in full-term infants: observations from clinical practice // Russian medical journal. Mother and child. 2023. 6 (2). 206–214. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214 (In Russian).

Информация об авторе

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.145:577.216

DOI 10.34680/2076-8052.2025.2(140).273-290

Поступила в редакцию / Received 19.02.2025

ГРНТИ 76.03.31+76.29.48

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 23.05.2025

Научная статья

РОЛЬ МИКРОРНК В РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Осиков М. В.^{1, 2}, Курносенко И. В.^{1, 3}, Крюков В. А.^{1, 2}

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

³ Областной перинатальный центр (Челябинск, Россия)

Аннотация. Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) – короткие одноцепочечные некодирующие рибонуклеиновые кислоты. МикроРНК участвуют в регуляции многих процессов, участвующих в поддержании гомеостаза в норме, а также в патогенезе многих заболеваний, в частности, их роль подтверждена в формировании окислительного стресса. В основе окислительного стресса лежит гиперпродукция активных форм кислорода и/или дефицит антиоксидантов. В настоящее время окислительный стресс рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза. Была доказана роль ряда микроРНК (miR-21, miR-23a, miR-30a, miR-34a, miR-125b, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-200c, miR-205, miR-484, miR-6516-5p) в регуляции окислительного стресса за счет прямого и опосредованного действия на транскрипцию антиоксидантных ферментов. В связи с участием в регуляции редокс-статуса при эндометриозе микроРНК могут выступать в роли потенциальных диагностических и прогностических маркеров эндометриоза, включая оценку тяжести и прогрессирование по стадиям.

Ключевые слова: микроРНК, эндометриоз, окислительный стресс, активные формы кислорода, диагностика эндометриоза.

Для цитирования: Осиков М. В., Курносенко И. В., Крюков В. А. Роль микроРНК в регуляции окислительного стресса при эндометриозе // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 273–290. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).273-290

Research Article

THE ROLE OF MICRORNAS IN THE REGULATION OF OXIDATIVE STRESS IN ENDOMETRIOSIS

Osikov M. V.^{1, 2}, Kurnosenko I. V.^{1, 3}, Kryukov V. A.^{1, 2}

¹ South-Ural state medical university (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk regional clinical hospital (Chelyabinsk, Russia)

³ Regional perinatal center (Chelyabinsk, Russia)

Abstract. Micro ribonucleic acids (microRNA) are short, single-stranded non-coding RNA molecules that play a critical role in regulating a wide range of biological processes essential for maintaining homeostasis under physiological conditions. In addition to their functions in normal cellular regulation, miRNAs are increasingly recognized for their involvement in the pathogenesis of various diseases, particularly through their influence on oxidative stress mechanisms. Oxidative stress results from an imbalance between the excessive production of reactive oxygen species and a deficiency in antioxidant defenses. It is now acknowledged as a key contributor to the development and progression of endometriosis. Recent studies have identified several microRNAs (miR-21, miR-23a, miR-30a, miR-34a, miR-125b, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-200c, miR-205, miR-484, and miR-6516-5p) that regulate oxidative stress by directly or indirectly modulating the transcription of antioxidant enzymes. Given their role in modulating redox status in endometriosis,

these microRNAs may serve as valuable diagnostic and prognostic markers for the condition, aiding in the assessment of severity and stage progression.

Keywords: *microRNA, endometriosis, oxidative stress, reactive oxygen species, endometriosis diagnostics.*

For citation: Osikov M. V., Kurnosenko I. V., Kryukov V. A. The role of MicroRNAs in the regulation of oxidative stress in endometriosis // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 273–290. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).273-290

Введение

Эндометриоз является хроническим воспалительным эстрогензависимым заболеванием, при котором вне полости матки определяется ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию [1, 2]. Основными клиническими симптомами эндометриоза являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дисхезия, желудочно-кишечные нарушения и нарушение фертильности [3, 4]. Ассоциированное с эндометриозом бесплодие выявляется у 5–10% женщин репродуктивного возраста [3]. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической теорией эндометриоза является теория рефлюкса менструальной крови Сэмпсона [5–7]. Накоплены данные о роли окислительного стресса (ОС) в патогенезе эндометриоза [6, 8, 9]. При эндометриозе происходит дезрегуляция окислительного фосфорилирования, нарушение обмена железа и активация ферроптоза [7, 10–12]. Данные процессы сопровождаются выработкой активных форм кислорода (АФК), формированием ОС и способствуют эктопической имплантации и пролиферации эндометриоидных очагов [13].

В последнее время растет количество данных о роли эпигенетических факторов в патофизиологии эндометриоза. Эпигенетика изучает наследственные изменения в функции генов, которые обусловлены четырьмя механизмами: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификации гистонов, ремоделирование хроматина и экспрессия некодирующих рибонуклеиновых кислот (нРНК), включая микроРНК. Одним из основных факторов, способствующих изменениям в ключевых эпигенетических регуляторах, в частности микроРНК, является ОС [14]. Изменение продукции микроРНК связано со многими заболеваниями человека, поэтому микроРНК в настоящее время рассматриваются в качестве многообещающих биомаркеров в диагностике, прогнозировании и терапии различных заболеваний человека [15]. Учитывая принципиальную роль ОС в патогенезе эндометриоза, микроРНК, связанные с регуляцией ОС, могут потенциально использоваться в качестве биомаркеров данного заболевания.

Цель исследования – оценить участие микроРНК, связанных с регуляцией ОС, в патогенезе эндометриоза в релевантных литературных источниках.

Результаты и обсуждение

МикроРНК и ОС

МикроРНК – короткие (средняя длина 18–26 нуклеотида) [14, 16, 17] одноцепочечные нРНК. Как и другие нРНК, микроРНК не транслируется в белки [14], связываясь 5'-затравочной областью с 3'-нетранслируемой областью (untranslated region, UTR) мРНК, регулирует посттранскрипционный сайленсинг генов посредством деградации мРНК или трансляционной репрессии [14, 16–18]. Под контролем микроРНК находится экспрессия одной трети генов человека [16, 19]. При этом одна микроРНК может быть нацелена на несколько молекул мРНК, а взаимодействие микроРНК – мРНК специфично для типа клетки и фазы клеточного цикла [14, 20]. МикроРНК участвуют в ключевых биологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, ОС, воспаление, ангиогенез, могут быть активаторами онкогенов или выполнять функцию генов-онкосупрессоров [21–23].

Гены микроРНК расположены во всех клетках, охватывают кодирующие и некодирующие участки генов. МикроРНК синтезируется РНК-полимеразой II/III с последующей обработкой пост- либо сотранскрипционных транскриптов РНК [24]. Биогенез микроРНК может осуществляться несколькими путями. Основной путь – канонический (Рисунок 1), включает пять стадий: 1 – транскрипция полимеразой II или III с образованием первичных транскриптом микроРНК (при-микроРНК); 2 – эндорибонуклеолитическое расщепление при-микроРНК нуклеазой DROSHA и РНК-связывающим белком DGCR8 (иссечение 5'- и 3'-концов молекулы) с образованием пре-микроРНК (длина 60–70 нуклеотидов); 3 – транспорт из ядра в цитоплазму экспортином-5; 4 – Dicer-расщепление пре-микроРНК с образованием двухцепочечной зрелой микроРНК (длина около 22 нуклеотидов); 5 – соединение с белками-аргонаутами (Argonaute, белки Ago) и формирование РНК-индуцируемого комплекса выключения гена, при этом одна цепь зрелой микроРНК – функционирует, вторая [пассажирская] – деградирует [14, 16, 25]. Неканонические пути биогенеза микроРНК схожи с каноническим, однако происходят с обходом основных стадий [16, 25].

На настоящий момент существуют различные базы данных, содержащие информацию об идентифицированных микроРНК (по данным различных баз их от 1817 до 2654), их расположении в геноме, связи с мРНК, о наличии корреляции с различными заболеваниями, а также выраженности экспрессии в различных тканях и органах. Наиболее актуализированными из них являются miRTarBase (https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2025), база данных связи микроРНК и заболеваний человека (Human MicroRNA Disease Database, HMDD; <http://www.cuilab.cn/hmdd>; последнее обновление 10.07.2023), MirGeneDB 3.0 (<https://mirgenedb.org/>), реестр микроРНК (<http://mirbase.org/>) [15, 17, 26, 27].

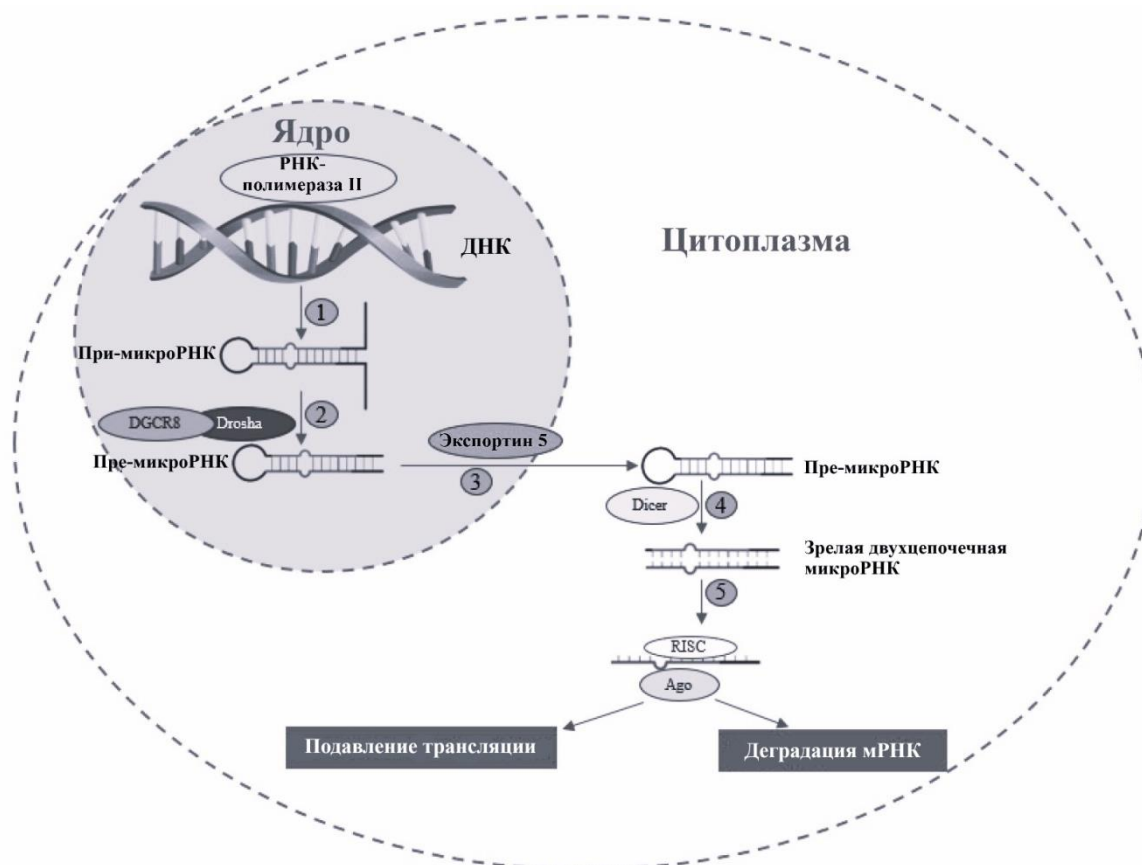


Рисунок 1. Основной (канонический) путь биогенеза микроРНК [16]

Примечание: РНК – рибонуклеиновая кислота; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-Induced Silencing Complex, RISC); Ago – белки-аргонавты (Argonaute); 1 – синтез при-микроРНК; 2 – синтез пре-микроРНК; 3 – транспорт пре-микроРНК из ядра в цитоплазму; 4 – формирование зрелой двуцепочечной микроРНК; 5 – связь с белками-аргонавтами функциональной цепи зрелой микроРНК, резекция пассажирской цепи зрелой микроРНК, образование РНК-индуцируемого комплекса выключения гена.

ОС является одним из основных факторов, способствующих активации эпигенетических регуляторов, включая микроРНК [14]. В основе ОС лежит гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) и/или дефицит антиоксидантов [6, 28]. Избыток АФК приводит к подавлению протективных сигнальных путей и способствует повреждению клеток, в том числе на уровне ядра. Основные возможные механизмы взаимодействия микроРНК и ОС представлены на рисунке 2. АФК могут активировать чувствительные к ним факторы транскрипции и индуцировать транскрипцию специфической первичной микроРНК (при-микроРНК), в результате чего может повыситься уровень зрелых микроРНК (Рисунок 2, А). При этом уровни зрелых микроРНК обратно коррелируют с уровнями их целевых мРНК, с которых, в частности, транскрибируются ферменты оксидантной и антиоксидантной систем (Рисунок 2, В). Как АФК, так и микроРНК посредством воздействия на мишени могут привести к изменениям фенотипа, которые

в свою очередь способствуют развитию различных заболеваний, в частности эндометриоза (Рисунок 2, С) [22].

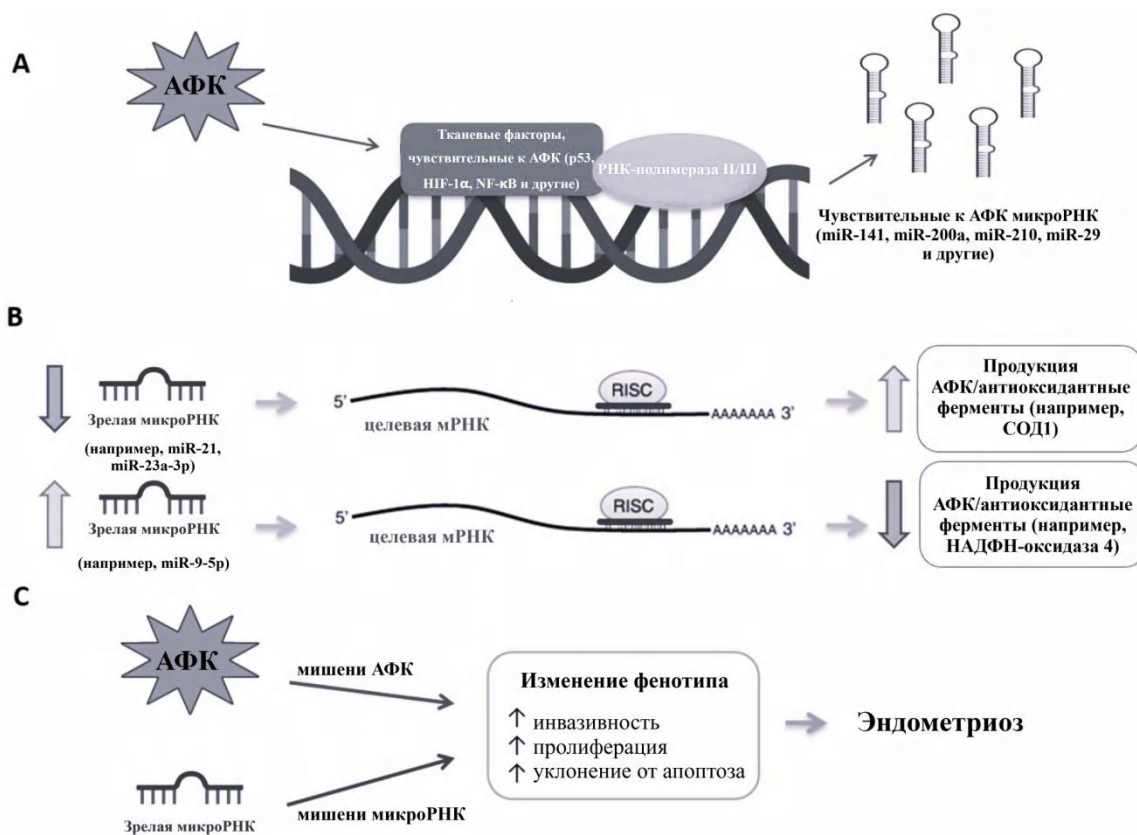


Рисунок 2. Возможные механизмы взаимодействия микроРНК и ОС [22]

Примечание: РНК – рибонуклеиновая кислота; микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; АФК – активные формы кислорода; СОД1 – супероксиддисмутаза 1; НАДФН-оксидаза 4 – никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза 4; А – влияние АФК на синтез микроРНК; В – влияние микроРНК на продукцию АФК и антиоксидантных ферментов; С – взаимосвязь между АФК, микроРНК и развитием эндометриоза.

Роль микроРНК, регулирующих редокс-статус, в патогенезе эндометриоза

По результатам проведенного литературного поиска выявлена 51 микроРНК, связанная с ОС. Из них 12 микроРНК участвуют в регуляции ОС и имеют установленную связь с эндометриозом. Перечень мишеней микроРНК, которые играют роль регуляторов ОС при эндометриозе, и влияние, которое на них оказывают микроРНК, приведены в таблице Таблица 1. miR-200c, miR-21 и miR-23a ацетилируют промотор FOXO1, который является фактором транскрипции гена SIRT1 и ряда антиоксидантных белков, в частности каталазы и супероксидсидсмутазы (СОД) 2-го типа, что приводит к ингибированию их синтеза, тем самым способствуя накоплению АФК [29–33]. Кроме того, miR-200c фосфорилирует белок p66Shc в сайте Ser-36, что сопровождается ингибированием транскрипции FOXO1 и потенцирует эффекты miR-200c [30, 34]. miR-23a ингибирует экспрессию FFIP (компонент митохондриальной

поры [mitochondrial permeability transition pore, MPTP]), который препятствует накоплению АФК в клетках [31]. miR-132, miR-125b и miR-30a участвуют в регуляции ОС аналогичным образом, однако их мишенью является непосредственно SIRT-1 [35, 36]. FOXO3a выполняет схожую с FOXO1 функцию: является фактором транскрипции антиоксидантных белков СОД-2 и каталазы. Ингибитором FOXO3a является miR-155 [31]. miR-21 ингибирует внеклеточную СОД-3 и NADPH-оксидазу-4 [31]. В условиях ОС под влиянием продуктов гликирования экспрессия miR-205 снижается, что ограничивает синтез СОД-1, СОД-2 и гемоксигеназы-1, повышает генерацию АФК, замыкая «порочный круг» формирования ОС [31].

Таблица 1. Мишени микроРНК, связанные с ОС, при эндометриозе

МикроРНК	Мишень	Влияние микроРНК на мишень	Источник
miR-21	FOXO1	ингибирование	[30]
	SIRT1	ингибирование	[30]
	СОД3	ингибирование	[31]
	NADPH-оксидаза-4	ингибирование	[31]
miR-23a	FOXO1	ингибирование	[31], [32]
	SIRT1	ингибирование	[31], [33]
	СОД3	ингибирование	[31], [29]
	FFIP	ингибирование	[31]
miR-30a	SIRT1	ингибирование	[36]
miR-34a	SIRT1	ингибирование	[31]
miR-125b	SIRT1	ингибирование	[36]
miR-132	SIRT1	ингибирование	[36], [35]
miR-146a	Каталаза	ингибирование	[31]
miR-155	FOXO3a	ингибирование	[31]
miR-200c	SIRT1	ингибирование	[30], [34], [14]
	FOXO1	ингибирование	[30], [34], [14]
	СОД2	ингибирование	[34], [14]
	СОД3	ингибирование	[34], [14]
	Белок p66Shc	фосфорилирование	[34], [14]
miR-205	СОД1	потенцирование синтеза	[34]
	СОД2	потенцирование синтеза	[34]
	Гемоксигеназа-1	потенцирование синтеза	[34]
miR-484	LINC00958	ингибирование	[23]
	SESN2	ингибирование	[23]
	SIRT1	ингибирование, опосредованное	[23]
	FOXO1	ингибирование, опосредованное	[23]
miR-6516-5p	Глутатионпероксидаза-4	потенцирование	[37], [13]

Примечание: СОД1 – супероксиддисмутаза 1-го типа.

Продукция miR-484 повышается в ответ на ОС. MiR-484 ингибирует ген LINC00958 и связывается с матричной РНК SESN2, подавляя ее синтез. Белок SESN2 является не только нисходящим антиоксидантным ферментом, активность которого регулируется

сигнальным путем Keap1/Nrf2/ARE, но и восходящим активатором классического антиоксидантного пути. Следствием повышения продукции miR-484 является подавление АМФ-активируемой протеинкиназы, транскрипции FOXO и SIRT1, что приводит к подавлению пролиферации и функции митохондрий, активации апоптоза [23].

MiR-146a ингибирует каталазу – фермент, относящийся к оксидоредуктазам. При подавлении синтеза данной микроРНК повышается антиоксидантная устойчивость клеток, что способствует прогрессии опухолей и выработке лекарственной устойчивости [31]. MiR-6516-5p является составляющей сигнального пути MiR-6516-5p/глутатионпероксидаза-4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4), таким образом участвуя в регуляции ОС [13, 37].

При эндометриозе подтверждена сверхэкспрессия miR-21, коррелирующая со стадией заболевания: у пациенток с IV стадией эндометриоза экспрессия данной микроРНК была значимо ($p < 0,05$) выше, чем у женщин с III стадией. При этом уровень экспрессии miR-21 был значимо ($p < 0,05$) выше в эктопических очагах, чем в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом и в эндометрии здоровых женщин [38]. В другом исследовании miR-21 была включена в три сывороточные диагностические модели эндометриоза и отмечена как потенциальный участник его патогенеза [39].

У пациенток с эндометриозом в эктопическом и эутопическом эндометрии экспрессия miR-23a соответственно в 4,2 и 2,5 раза ниже, чем у здоровых женщин [40]. По другим данным, снижение miR-23a в плазме крови идентифицировано в качестве циркулирующего маркера эндометриоза [41, 42]. Выявлено сопоставимое повышение экспрессии miR-30a в эктопическом и эутопическом эндометрии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в сравнении со здоровыми женщинами [43]. Кроме того, по результатам тестирования сывороточных диагностических моделей эндометриоза miR-30a отмечена в качестве потенциального сывороточного малоинвазивного маркера наружного генитального эндометриоза, маркера и фактора патогенеза эндометриоза [39].

Уровень в сыворотке miR-34a у пациенток с эндометриозом, особенно при I–II стадиях заболевания, выше, чем у здоровых женщин. В связи с этим она рассматривается как потенциальный маркер ранних стадий эндометриоза. При I–II стадиях заболевания чувствительность и специфичность сывороточной miR-34a составила 89,1 и 75,8% соответственно, а при III–IV стадиях – 77,8 и 64,5% соответственно [44]. По другим сведениям, экспрессия miR-34a в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом значимо ниже, чем в эндометрии у здоровых женщин. При этом у пациенток с эндометриозом уровень данной микроРНК в эктопических очагах значимо ($p < 0,05$) выше, чем в эктопических эндометриоидных очагах, что подтверждает роль miR-34a в патогенезе эндометриоза [45].

miR-125b включена в три сывороточные диагностические модели эндометриоза и отмечена как потенциальный сывороточный маркер и участник патогенеза

эндометриоза [39, 46]. У пациенток с эндометриозом уровень miR-125b в сыворотке до 10 раз выше, чем у здоровых женщин [46]. Отмечена значимо ($p < 0,05$) большая экспрессия miR-125b в эктопических эндометриоидных клетках, чем в эутопическом эндометрии здоровых женщин и пациенток с эндометриозом [47].

Уровень miR-132 снижен у пациенток с эндометриозом [48, 49], при этом экспрессия данной микроРНК в эктопических очагах статистически значимо выше, чем в эутопическом эндометрии [50]. При эндометриоз-ассоциированном бесплодии экспрессия miR-146a в эутопическом эндометрии выше, чем при трубном бесплодии [51]. По другим данным, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом экспрессия miR-146a выше в эктопических очагах, чем в эутопическом эндометрии [52].

У пациенток с эндометриозом экспрессия miR-155 выше как в клетках эутопического эндометрия (более чем в 5 раз), так и в эктопических очагах (в 2,5–14 раз), чем в эутопическом эндометрии здоровых женщин [53]. В плазме крови выявлена аналогичная обратная закономерность: уровень miR-155 у пациенток с эндометриозом ниже, чем у здоровых пациенток. Чувствительность и специфичность для miR-155 составили 67 и 60% соответственно [54].

Уровень сывороточной miR-200c повышается у пациенток с эндометриозом, особенно при III–IV стадиях. При I–II стадиях чувствительность и специфичность сывороточной miR-200c составила 92,5% и 88,7% соответственно, а при III–IV стадиях – 95 и 85,5% соответственно [44]. Данная микроРНК может использоваться в качестве маркера поздних стадий эндометриоза. По другим данным, в эндометриомах происходит выраженное снижение экспрессии miR-200c [55], что может быть связано с повышенной устойчивостью эндометриоидных клеток к ОС.

Содержание miR-205 в эктопических очагах и в сыворотке у пациенток с эндометриозом ниже, чем у здоровых женщин [56]. Выявлено, что уровень miR-205 в сыворотке и в эктопических тканях у пациенток с рецидивом эндометриоза яичников ниже, чем у женщин без рецидива. Это позволяет говорить о потенциальной роли miR-205 в оценке вероятности рецидива эндометриоза после хирургического лечения [57].

При эндометриозе экспрессия miR-484 в значительной мере снижена в эктопическом эндометрии в сравнении с эутопическим эндометрием у здоровых женщин [58]. У пациенток с эндометриозом miR-484 является одной из 16 наиболее стабильных микро-РНК в плазме, экспрессия которых не зависит от фазы менструального цикла [54].

При эндометриозе происходит подавление синтеза miR-6516-5p, в связи с чем происходит ингибирование продукции GPX4, повышение активности ферроптоза, адаптация и формирование устойчивости эндометриоидных клеток к ОС и ферроптозу [13, 37].

Заключение

В регуляции ОС, который является одним из главных звеньев в патогенезе эндометриоза, участвуют микроРНК за счет прямого или опосредованного влияния на транскрипцию антиоксидантных ферментов семейства СОД, каталазы, гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы-4. Установлена связь 51 микроРНК с ОС, но только для 12 из них (miR-21, miR-23a, miR-30a, miR-34a, miR-125b, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-200c, miR-205, miR-484, miR-6516-5p) была подтверждена роль в регуляции редокс-статуса при эндометриозе. Установлены значимые изменения экспрессии данных микроРНК у пациенток с эндометриозом в сравнении со здоровыми женщинами. Это позволяет предположить их участие в патогенезе эндометриоза посредством регуляции ОС. Разница экспрессии микроРНК на разных стадиях эндометриоза позволяет высказать мнение о том, что данные микроРНК могут быть потенциальными маркерами наличия и прогрессирования наружного генитального эндометриоза.

Список литературы

1. Ajdary M., Kashi A. M., Derakhshan R., Chaichian S., Tahermanesh K., Mehdizadeh M., Minaeian S., Govahi A. NLRP3 concentration, oxidants, and antioxidants in plasma of endometriosis patients undergoing treatment with dienogest // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2024. 53 (3). 102744. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102744
2. Эндометриоз: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / Российское общество акушеров–гинекологов. 2024. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (Дата обращения: 21.12.2024).
3. Senyel D., Boyd J. H., Graham M. Informational support for women with endometriosis: a scoping review // *BMC women's health*. 2025. 25 (1). 48. DOI: 10.1186/s12905-025-03581-x
4. Chen P., Wei X., Li X.-K., Zhou Y.-H., Liu Q.-F., Ou-Yang L. Identification of potential druggable targets for endometriosis through Mendelian randomization analysis // *Frontiers in endocrinology*. 2025. 15. 1371498. DOI: 10.3389/fendo.2024.1371498
5. Cuffaro F., Russo E., Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread // *International journal of molecular sciences*. 2024. 25 (12). 6473. DOI: 10.3390/ijms25126473
6. Clower L., Fleshman T., Geldenhuys W. J., Santanam N. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain // *Biomolecules*. 2022. 12 (8). 1055. DOI: 10.3390/biom12081055
7. Wyatt J., Fernando S. M., Powell S. G., Hill C. J., Arshad I., Probert C., Ahmed S., Hapangama D. K. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review // *Human reproduction open*. 2023. 2023 (3). hoad033. DOI: 10.1093/hropen/hoad033
8. Biasioli A., Xholli A., Previtera F., Balzano A., Capodicasa V., Tassi A., Londero A. P., Cagnacci A. Systemic oxidative stress in women with ovarian and pelvic

endometriosis: role of hormonal therapy // *Journal of clinical medicine*. 2022. 11 (24). 7460. DOI: 10.3390/jcm11247460

9. Ansariniya H., Yavari A., Javaheri A., Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis // *American journal of reproductive immunology*. 2022. 88 (3). e13593. DOI: 10.1111/aji.13593

10. Assaf L., Eid A. A., Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis // *Life science journal*. 2022. 306 (5). 120805. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120805

11. Chen C., Zhou Y., Hu C., Wang Y., Yan Z., Li Z., Wu R. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis // *Free radical biology and medicine*. 2019. 136. 22–34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.027

12. Jiang X., Stockwell B. R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease // *Nature reviews molecular cell biology*. 2021. 22 (4). 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8

13. Ni C., Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: A systematic review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2024. 103 (11). e37421. DOI: 10.1097/MD.00000000000037421

14. Dutta S., Sengupta P., Mottola F., Das S., Hussain A., Ashour A., Rocco L., Govindasamy K., Rosas I. M., Roychoudhury S. Crosstalk between oxidative stress and epigenetics: unveiling new biomarkers in human infertility // *Cells*. 2024. 13 (22). 1846. DOI: 10.3390/cells13221846

15. Cui C., Zhong B., Fan R., Cui Q. HMDD v4.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations // *Nucleic acids research*. 2024. 52 (D1). D1327–D1332. DOI: 10.1093/nar/gkad717

16. Begum M. I. A., Chuan L., Hong S.-T., Chae H.-S. The pathological role of miRNAs in endometriosis // *Biomedicines*. 2023. 11 (11). 3087. DOI: 10.3390/biomedicines11113087

17. Cui S., Yu S., Huang H.-Y., Lin Y.-C.-D., Huang Y., Zhang B., Xiao J., Zuo H., Wang J., Li Z., Li G., Ma J., Chen B., Zhang H., Fu J., Wang L., Huang H.-D. MiRTarBase 2025: updates to the collection of experimentally validated microRNA–target interactions // *Nucleic acids research*. 2025. 53 (D1). D147–D156. DOI: 10.1093/nar/gkae1072

18. Luo Y., Wang D., Chen S., Yang Q. The role of miR-34c-5p/Notch in epithelial-mesenchymal transition (EMT) in endometriosis // *Cellular signalling*. 2020. 72. 109666. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109666

19. Correia De Sousa M., Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C., Foti M. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing // *International journal of molecular sciences*. 2019. 20 (24). 6249. DOI: 10.3390/ijms20246249

20. Zhu Q., Kirby J. A., Chu C., Gou L.-T. Small Noncoding RNAs in reproduction and infertility // *Biomedicines*. 2021. 9 (12). 1884. DOI: 10.3390/biomedicines9121884

21. Marí-Alexandre J., Carcelén A. P., Agababyan C., Moreno-Manuel A., García-Oms J., Calabuig-Fariñas S., Gilabert-Estellés J. Interplay between microRNAs and oxidative stress in ovarian conditions with a focus on ovarian cancer and endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2019. 20 (21). 5322. DOI: 10.3390/ijms20215322

22. Wang X., Yang J., Li H., Mu H., Zeng L., Cai S., Su P., Li H., Zhang L., Xiang W. miR-484 mediates oxidative stress-induced ovarian dysfunction and promotes granulosa cell apoptosis via SESN2 downregulation // *Redox biology*. 2023. 62. 102684. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102684

23. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue

heterogeneity to disease specific miRNAs // *Biochimica et biophysica acta – molecular basis of disease*. 2017. 1863 (9). 2282–2292. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.018

24. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Frontiers in endocrinology*. 2018. 9. 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402

25. Pong S. K., Gullerova M. Noncanonical functions of microRNA pathway enzymes – Drosha, DGCR 8, Dicer and Ago proteins // *FEBS letters*. 2018. 592 (17). 2973–2986. DOI: 10.1002/1873-3468.13196

26. Clarke A. W., Høye E., Hembrom A. A., Paynter V. M., Vinther J., Wyrożemski Ł., Biryukova I. Formaggioni A., Ovchinnikov V., Herlyn H., Pierce A., Wu C., Aslanzadeh M., Cheneby J., Martinez P., Friedlander M. R., Hovig E., Hackenberg M., Umu S.U., Johansen, M., Peterson K. J., Fromm B. MirGeneDB 3.0: improved taxonomic sampling, uniform nomenclature of novel conserved microRNA families and updated covariance models // *Nucleic acids research*. 2025. 53 (D1). D116–D128. DOI: 10.1093/nar/gkae1094

27. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function // *Nucleic acids research*. 2019. 47 (D1). D155–D162. DOI: 10.1093/nar/gky1141

28. Didziokaite G., Biliute G., Gudaite J., Kvedariene V. Oxidative stress as a potential underlying cause of minimal and mild endometriosis-related infertility // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (4). 3809. DOI: 10.3390/ijms24043809

29. Carlomosti F., D'Agostino M., Beji S., Torcinaro A., Rizzi R., Zaccagnini G., Maimone B., Di Stefano V., De Santa F., Cordisco S., Antonini A., Ciarapica R., Dellambra E., Martelli F., Avitabile D., Capogross, M. C., Magenta A. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS // *Antioxidants and redox signaling*. 2017. 27 (6). 328–344. DOI: 10.1089/ars.2016.6643

30. Lan J., Huang Z., Han J., Shao J., Huang C. Redox regulation of microRNAs in cancer // *Cancer letters*. 2018. 418. 250–259. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.010

31. Babaei M., Chamani E., Ahmadi R., Bahreini E., Balouchnejadmojarad T., Nahrkhalaji A. S., Fallah S. The expression levels of miRNAs- 27a and 23a in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and their correlation with FOXO1 and some inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the patients with coronary artery disease (CAD) // *Life science*. 2020. 256. 117898. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117898

32. Luo H., Han Y., Liu J., Zhang Y. Identification of microRNAs in granulosa cells from patients with different levels of ovarian reserve function and the potential regulatory function of miR-23a in granulosa cell apoptosis // *Genetics*. 2019. 686. 250–260. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.025

33. Long B., Gan T.-Y., Zhang R.-C., Zhang Y.-H. MiR-23a regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting manganese superoxide dismutase // *Molecular cells*. 2017. 40 (8). 542–549. DOI: 10.14348/molcells.2017.0012

34. Vezza T., De Marañón A. M., Canet F., Díaz-Pozo P., Martí M., D'Ocon P., Apostolova N., Rocha M., Víctor V. M. MicroRNAs and oxidative stress: an intriguing crosstalk to be exploited in the management of type 2 diabetes // *Antioxidants*. 2021. 10 (5). 802. DOI: 10.3390/antiox10050802

35. Battaglia R., Caponnetto A., Caringella A.M., Cortone A., Ferrara C., Smirni S., Iannitti R., Purrello M., D'Amato G., Fioretti B., Di Pietro C. Resveratrol treatment induces mito-miRNome modification in follicular fluid from aged women with a poor prognosis for *in vitro* fertilization cycles // *Antioxidants*. 2022. 11 (5). 1019. DOI: 10.3390/antiox11051019

36. Tatone C., Di Emidio G. Mitochondria biology in reproductive function // *Antioxidants*. 2022. 11 (10). 1978. DOI: 10.3390/antiox11101978
37. Wan Y., Gu C., Kong J., Sui J., Zuo L., Song Y., Chen J. Long noncoding RNA ADAMTS9-AS1 represses ferroptosis of endometrial stromal cells by regulating the miR-6516-5p/GPX4 axis in endometriosis // *Scientific reports*. Nature publishing group. 2022. 12 (1). 2618. DOI: 10.1038/s41598-022-04963-z
38. Zubrzycka A., Migdalska-Sęk M., Jędrzejczyk S., Brzezińska-Lasota E. The expression of TGF- β 1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (3). 2453. DOI: 10.3390/ijms24032453
39. Vanhie A., O D., Peterse D., Beckers A., Cuéllar A., Fassbender A., Meuleman C., Mestdagh P., D'Hooghe T. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis // *Human reproduction*. 2019. 34 (9). 1650–1660. DOI: 10.1093/humrep/dez116
40. Shen L., Yang S., Huang W., Xu W., Wang Q., Song Y., Liu Y. MicroRNA23a and microRNA23b deregulation derepresses SF-1 and upregulates estrogen signaling in ovarian endometriosis // *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. 98 (4). 1575–1582. DOI: 10.1210/jc.2012-3010
41. Huang Y., Zhang D., Zhou Y., Peng C. Identification of a serum exosome-derived lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in patients with endometriosis // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2024. 51 (2). 51. DOI: 10.31083/j.ceog5102051
42. Zhuo Z., Wang C., Yu H. Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis // *Ginekologia (Polska)*. 2022. 93 (6). 450–459. DOI: 10.5603/GP.a2021.0127
43. Antonio L. G. L., Meola J., Rosa-e-Silva A. C. J. D. S., Nogueira A. A., Candido Dos Reis F. J., Poli-Neto O. B., Rosa-e-Silva J. C. Altered differential expression of genes and microRNAs related to adhesion and apoptosis pathways in patients with different phenotypes of endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (5). 4434. DOI: 10.3390/ijms24054434
44. Misir S., Hepokur C., Oksasoglu B., Yildiz C., Yanik A., Aliyazicioglu Y. Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2021. 50 (4). 102092. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102092
45. Rezk N. A., Lashin M. B., Sabbah N. A. MiRNA 34-a regulate SIRT-1 and Foxo-1 expression in endometriosis // *Non-coding RNA research*. 2021. 6 (1). 35–41. DOI: 10.1016/j.ncrna.2021.02.002
46. Cipollini M., Luisi S., Piomboni P., Luddi A., Landi D., Melaiu O., Figlioli G., Garritano S., Cappelli V., Viganò P., Gemignani F., Petraglia F., Landi S. Functional polymorphism within NUP210 encoding for nucleoporin GP210 is associated with the risk of endometriosis // *International journal of fertility and sterility*. 2019. 112 (2). 343-352.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.011
47. Hajimaqsoudi E., Darbeheshti F., Kalantar S. M., Javaheri A., Mirabutalebi S. H., Sheikha M. H. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis. Does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case-control study // *International journal of reproductive biomedicine*. 2020. 18 (10). 825–836. DOI: 10.18502/ijrm.v13i10.7767
48. Kluz N., Kowalczyk E., Wasilewska M., Gil-Kulik P. Diagnostic value and molecular function of microRNAs in endometrial diseases: a systematic review // *Cancers*. 2024. 16 (13). 2416. DOI: 10.3390/cancers16132416

49. Hon J.-X., Wahab N. A., Karim A. K. A., Mokhtar N. M., Mokhtar M. H. MicroRNAs in endometriosis: insights into inflammation and progesterone resistance // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (19). 15001. DOI: 10.3390/ijms241915001
50. Wang H., Sha L., Huang L., Yang S., Zhou Q., Luo X., Shi B. LINC00261 functions as a competing endogenous RNA to regulate BCL2L1 expression by sponging miR-132-3p in endometriosis // *American journal of translational research*. 2019. 11 (4). 2269–2279.
51. Wang Y., Ma C.H., Qiao J. [Differential expression of microRNA in eutopic endometrium tissue during implantation window for patients with endometriosis related infertility] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016. 51 (6). 436–441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.06.007 (In Chinese).
52. Ji J., Wang H., Yuan M., Li J., Song X., Lin K. Exosomes from ectopic endometrial stromal cells promote M2 macrophage polarization by delivering miR-146a-5p // *International immunopharmacology*. 2024. 128. 111573. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111573
53. Brunty S., Ray Wright K., Mitchell B., Santanam N. Peritoneal modulators of EZH2-miR-155 cross-talk in endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2021. 22 (7). 3492. DOI: 10.3390/ijms22073492
54. Nisenblatt V., Sharke, D. J., Wang Z., Evans S. F., Healey M., Ohlsson Teague E. M. C., Print C. G., Robertson S. A., Hull M. L. Plasma miRNAs display limited potential as diagnostic tools for endometriosis // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019. 104 (6). 1999–2022. DOI: 10.1210/jc.2018-01464
55. Hawkins S. M., Creighton C. J., Han D. Y., Zariff A., Anderson M. L., Gunaratne P. H., Matzuk M. M. Functional microRNA involved in endometriosis // *Journal of molecular endocrinology*. 2011. 25 (5). 821–832. DOI: 10.1210/me.2010-0371
56. Zhou C.-F., Liu M.-J., Wang W., Wu S., Huang Y.-X., Chen G.-B., Liu L.-M., Peng D.-X., Wang X.-F., Cai X.-Z., Li X.-X., Feng W.-Q., Ma Y. MiR-205-5p inhibits human endometriosis progression by targeting ANGPT2 in endometrial stromal cells // *Stem cell research and therapy*. 2019. 10 (1). 287. DOI: 10.1186/s13287-019-1388-5
57. Cui P., Song Y., Wang X. Predictive value of serum and tissue miR-205 for postoperative recurrence of ovarian-type endometriosis // *Journal of Kunming medical university*. 2024. 45 (10). 105–110. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20241016
58. Abo C., Biquard L., Girardet L., Chouzenoux S., Just P.-A., Chapron C., Vaiman D., Borghese B. Unbiased in silico analysis of gene expression pinpoints circulating miRNAs targeting KIAA1324, a new gene drastically downregulated in ovarian endometriosis // *Biomedicines*. 2022. 10 (9). 2065. DOI: 10.3390/biomedicines10092065

References

1. Ajdary M., Kashi A. M., Derakhshan R., Chaichian S., Tahermanesh K., Mehdizadeh M., Minaeian S., Govahi A. NLRP3 concentration, oxidants, and antioxidants in plasma of endometriosis patients undergoing treatment with dienogest // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2024. 53 (3). 102744. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102744
2. Endometreosis: clinical guidelines of Ministry of Health of the Russian Federation // *Russian Society of obstetrician-gynecologists*. 2024. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (Accessed: 21.12.2024). (In Russian).

3. Senyel D., Boyd J. H., Graham M. Informational support for women with endometriosis: a scoping review // *BMC women's health*. 2025. 25 (1). 48. DOI: 10.1186/s12905-025-03581-x
4. Chen P., Wei X., Li X.-K., Zhou Y.-H., Liu Q.-F., Ou-Yang L. Identification of potential druggable targets for endometriosis through Mendelian randomization analysis // *Frontiers in endocrinology*. 2025. 15. 1371498. DOI: 10.3389/fendo.2024.1371498
5. Cuffaro F., Russo E., Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread // *International journal of molecular sciences*. 2024. 25 (12). 6473. DOI: 10.3390/ijms25126473
6. Clower L., Fleshman T., Geldenhuys W. J., Santanam N. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain // *Biomolecules*. 2022. 12 (8). 1055. DOI: 10.3390/biom12081055
7. Wyatt J., Fernando S. M., Powell S. G., Hill C. J., Arshad I., Probert C., Ahmed S., Hapangama D. K. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review // *Human reproduction open*. 2023. 2023 (3). hoad033. DOI: 10.1093/hropen/hoad033
8. Biasioli A., Xholli A., Previtera F., Balzano A., Capodicasa V., Tassi A., Londero A. P., Cagnacci A. Systemic oxidative stress in women with ovarian and pelvic endometriosis: role of hormonal therapy // *Journal of clinical medicine*. 2022. 11 (24). 7460. DOI: 10.3390/jcm11247460
9. Ansariniya H., Yavari A., Javaheri A., Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis // *American journal of reproductive immunology*. 2022. 88 (3). e13593. DOI: 10.1111/aji.13593
10. Assaf L., Eid A. A., Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis // *Life science journal*. 2022. 306 (5). 120805. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120805
11. Chen C., Zhou Y., Hu C., Wang Y., Yan Z., Li Z., Wu R. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis // *Free radical biology and medicine*. 2019. 136. 22–34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.027
12. Jiang X., Stockwell B. R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease // *Nature reviews molecular cell biology*. 2021. 22 (4). 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8
13. Ni C., Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: A systematic review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2024. 103 (11). e37421. DOI: 10.1097/MD.00000000000037421
14. Dutta S., Sengupta P., Mottola F., Das S., Hussain A., Ashour A., Rocco L., Govindasamy K., Rosas I. M., Roychoudhury S. Crosstalk between oxidative stress and epigenetics: unveiling new biomarkers in human infertility // *Cells*. 2024. 13 (22). 1846. DOI: 10.3390/cells13221846
15. Cui C., Zhong B., Fan R., Cui Q. HMDD v4.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations // *Nucleic acids research*. 2024. 52 (D1). D1327–D1332. DOI: 10.1093/nar/gkad717
16. Begum M. I. A., Chuan L., Hong S.-T., Chae H.-S. The pathological role of miRNAs in endometriosis // *Biomedicines*. 2023. 11 (11). 3087. DOI: 10.3390/biomedicines11113087
17. Cui S., Yu S., Huang H.-Y., Lin Y.-C.-D., Huang Y., Zhang B., Xiao J., Zuo H., Wang J., Li Z., Li G., Ma J., Chen B., Zhang H., Fu J., Wang L., Huang H.-D. MiRTarBase 2025: updates to the collection of experimentally validated microRNA–target interactions // *Nucleic acids research*. 2025. 53 (D1). D147–D156. DOI: 10.1093/nar/gkae1072

18. Luo Y., Wang D., Chen S., Yang Q. The role of miR-34c-5p/Notch in epithelial-mesenchymal transition (EMT) in endometriosis // *Cellular signalling*. 2020. 72. 109666. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109666
19. Correia De Sousa M., Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C., Foti M. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing // *International journal of molecular sciences*. 2019. 20 (24). 6249. DOI: 10.3390/ijms20246249
20. Zhu Q., Kirby J. A., Chu C., Gou L.–T. Small Noncoding RNAs in reproduction and infertility // *Biomedicines*. 2021. 9 (12). 1884. DOI: 10.3390/biomedicines9121884
21. Marí-Alexandre J., Carcelén A. P., Agababian C., Moreno-Manuel A., García-Oms J., Calabuig-Fariñas S., Gilabert-Estellés J. Interplay between microRNAs and oxidative stress in ovarian conditions with a focus on ovarian cancer and endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2019. 20 (21). 5322. DOI: 10.3390/ijms20215322
22. Wang X., Yang J., Li H., Mu H., Zeng L., Cai S., Su P., Li H., Zhang L., Xiang W. miR-484 mediates oxidative stress-induced ovarian dysfunction and promotes granulosa cell apoptosis via SESN2 downregulation // *Redox biology*. 2023. 62. 102684. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102684
23. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs // *Biochimica et biophysica acta – molecular basis of disease*. 2017. 1863 (9). 2282–2292. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.06.018
24. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Frontiers in endocrinology*. 2018. 9. 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
25. Pong S. K., Gullerova M. Noncanonical functions of microRNA pathway enzymes – Drosha, DGCR 8, Dicer and Ago proteins // *FEBS letters*. 2018. 592 (17). 2973–2986. DOI: 10.1002/1873-3468.13196
26. Clarke A. W., Høye E., Hembrom A. A., Paynter V. M., Vinther J., Wyrożemski Ł., Biryukova I. Formaggioni A., Ovchinnikov V., Herlyn H., Pierce A., Wu C., Aslanzadeh M., Cheneby J., Martinez P., Friedlander M. R., Hovig E., Hackenberg M., Umu S.U., Johansen, M., Peterson K. J., Fromm B. MirGeneDB 3.0: improved taxonomic sampling, uniform nomenclature of novel conserved microRNA families and updated covariance models // *Nucleic acids research*. 2025. 53 (D1). D116–D128. DOI: 10.1093/nar/gkae1094
27. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function // *Nucleic acids research*. 2019. 47 (D1). D155–D162. DOI: 10.1093/nar/gky1141
28. Didziokaite G., Biliute G., Gudaite J., Kvedariene V. Oxidative stress as a potential underlying cause of minimal and mild endometriosis-related infertility // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (4). 3809. DOI: 10.3390/ijms24043809
29. Carlomosti F., D'Agostino M., Beji S., Torcinaro A., Rizzi R., Zaccagnini G., Maimone B., Di Stefano V., De Santa F., Cordisco S., Antonini A., Ciarapica R., Dellambra E., Martelli F., Avitabile D., Capogross, M. C., Magenta A. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS // *Antioxidants and redox signaling*. 2017. 27 (6). 328–344. DOI: 10.1089/ars.2016.6643
30. Lan J., Huang Z., Han J., Shao J., Huang C. Redox regulation of microRNAs in cancer // *Cancer letters*. 2018. 418. 250–259. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.010
31. Babaei M., Chamani E., Ahmadi R., Bahreini E., Balouchnejadmojarad T., Nahrkhalaji A. S., Fallah S. The expression levels of miRNAs- 27a and 23a in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and their correlation with FOXO1 and some inflammatory

and anti-inflammatory cytokines in the patients with coronary artery disease (CAD) // *Life science*. 2020. 256. 117898. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117898

32. Luo H., Han Y., Liu J., Zhang Y. Identification of microRNAs in granulosa cells from patients with different levels of ovarian reserve function and the potential regulatory function of miR-23a in granulosa cell apoptosis // *Genetics*. 2019. 686. 250–260. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.025

33. Long B., Gan T.-Y., Zhang R.-C., Zhang Y.-H. MiR-23a regulates cardiomyocyte poptosis by targeting manganese superoxide dismutase // *Molecular cells*. 2017. 40 (8). 542–549. DOI: 10.14348/molcells.2017.0012

34. Vezza T., De Mara  n A. M., Canet F., Díaz-Pozo P., Marti M., D'Ocon P., Apostolova N., Rocha M., Víctor V. M. MicroRNAs and oxidative stress: an intriguing crosstalk to be exploited in the management of type 2 diabetes // *Antioxidants*. 2021. 10 (5). 802. DOI: 10.3390/antiox10050802

35. Battaglia R., Caponnetto A., Caringella A.M., Cortone A., Ferrara C., Smirni S., Iannitti R., Purrello M., D'Amato G., Fioretti B., Di Pietro C. Resveratrol treatment induces mito-miRNome modification in follicular fluid from aged women with a poor prognosis for *in vitro* fertilization cycles // *Antioxidants*. 2022. 11 (5). 1019. DOI: 10.3390/antiox11051019

36. Tatone C., Di Emidio G. Mitochondria biology in reproductive function // *Antioxidants*. 2022. 11 (10). 1978. DOI: 10.3390/antiox11101978

37. Wan Y., Gu C., Kong J., Sui J., Zuo L., Song Y., Chen J. Long noncoding RNA ADAMTS9-AS1 represses ferroptosis of endometrial stromal cells by regulating the miR-6516-5p/GPX4 axis in endometriosis // *Scientific reports*. Nature publishing group. 2022. 12 (1). 2618. DOI: 10.1038/s41598-022-04963-z

38. Zubrzycka A., Migdalska-S  k M., J  drzejczyk S., Brzezia  ska-Lasota E. The expression of TGF-  1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (3). 2453. DOI: 10.3390/ijms24032453

39. Vanhie A., O D., Peterse D., Beckers A., Cu  llar A., Fassbender A., Meuleman C., Mestdagh P., D'Hoo  ge T. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis // *Human reproduction*. 2019. 34 (9). 1650–1660. DOI: 10.1093/humrep/dez116

40. Shen L., Yang S., Huang W., Xu W., Wang Q., Song Y., Liu Y. MicroRNA23a and microRNA23b deregulation derepresses SF-1 and upregulates estrogen signaling in ovarian endometriosis // *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. 98 (4). 1575–1582. DOI: 10.1210/jc.2012-3010

41. Huang Y., Zhang D., Zhou Y., Peng C. Identification of a serum exosome-derived incRNA–miRNA–mRNA ceRNA network in patients with endometriosis // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2024. 51 (2). 51. DOI: 10.31083/j.ceog5102051

42. Zhuo Z., Wang C., Yu H. Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis // *Ginekologia (Polska)*. 2022. 93 (6). 450–459. DOI: 10.5603/GP.a2021.0127

43. Antonio L. G. L., Meola J., Rosa-e-Silva A. C. J. D. S., Nogueira A. A., Candido Dos Reis F. J., Poli-Neto O. B., Rosa-e-Silva J. C. Altered differential expression of genes and microRNAs related to adhesion and apoptosis pathways in patients with different phenotypes of endometriosis // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24 (5). 4434. DOI: 10.3390/ijms24054434

44. Misir S., Hepokur C., Oksasoglu B., Yildiz C., Yanik A., Aliyazicioglu Y. Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis //

Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2021. 50 (4). 102092. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102092

45. Rezk N. A., Lashin M. B., Sabbah N. A. MiRNA 34-a regulate SIRT-1 and Foxo-1 expression in endometriosis // Non-coding RNA research. 2021. 6 (1). 35–41. DOI: 10.1016/j.ncrna.2021.02.002

46. Cipollini M., Luisi S., Piomboni P., Luddi A., Landi D., Melaiu O., Figlioli G., Garritano S., Cappelli V., Viganò P., Gemignani F., Petraglia F., Landi S. Functional polymorphism within NUP210 encoding for nucleoporin GP210 is associated with the risk of endometriosis // International journal of fertility and sterility. 2019. 112 (2). 343-352.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.011

47. Hajimaqsoudi E., Darbeheshti F., Kalantar S. M., Javaheri A., Mirabutalebi S. H., Sheikhha M. H. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis. Does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case–control study // International journal of reproductive biomedicine. 2020. 18 (10). 825–836. DOI: 10.18502/ijrm.v13i10.7767

48. Kluz N., Kowalczyk E., Wasilewska M., Gil–Kulik P. Diagnostic value and molecular function of microRNAs in endometrial diseases: a systematic review // Cancers. 2024. 16 (13). 2416. DOI: 10.3390/cancers16132416

49. Hon J.–X., Wahab N. A., Karim A. K. A., Mokhtar N. M., Mokhtar M. H. MicroRNAs in endometriosis: insights into inflammation and progesterone resistance // International journal of molecular sciences. 2023. 24 (19). 15001. DOI: 10.3390/ijms241915001

50. Wang H., Sha L., Huang L., Yang S., Zhou Q., Luo X., Shi B. LINC00261 functions as a competing endogenous RNA to regulate BCL2L1 expression by sponging miR-132-3p in endometriosis // American journal of translational research. 2019. 11 (4). 2269–2279.

51. Wang Y., Ma C.H., Qiao J. [Differential expression of microRNA in eutopic endometrium tissue during implantation window for patients with endometriosis related infertility] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2016. 51 (6). 436–441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.06.007 (In Chinese).

52. Ji J., Wang H., Yuan M., Li J., Song X., Lin K. Exosomes from ectopic endometrial stromal cells promote M2 macrophage polarization by delivering miR-146a-5p // International immunopharmacology. 2024. 128. 111573. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111573

53. Brunty S., Ray Wright K., Mitchell B., Santanam N. Peritoneal modulators of EZH2-miR-155 cross-talk in endometriosis // International journal of molecular sciences. 2021. 22 (7). 3492. DOI: 10.3390/ijms22073492

54. Nisenblat V., Sharke, D. J., Wang Z., Evans S. F., Healey M., Ohlsson Teague E. M. C., Print C. G., Robertson S. A., Hull M. L. Plasma miRNAs display limited potential as diagnostic tools for endometriosis // Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019. 104 (6). 1999–2022. DOI: 10.1210/jc.2018-01464

55. Hawkins S. M., Creighton C. J., Han D. Y., Zariff A., Anderson M. L., Gunaratne P. H., Matzuk M. M. Functional microRNA involved in endometriosis // Journal of molecular endocrinology. 2011. 25 (5). 821–832. DOI: 10.1210/me.2010-0371

56. Zhou C.-F., Liu M.-J., Wang W., Wu S., Huang Y.-X., Chen G.-B., Liu L.-M., Peng D.-X., Wang X.-F., Cai X.-Z., Li X.-X., Feng W.-Q., Ma Y. MiR-205-5p inhibits human endometriosis progression by targeting ANGPT2 in endometrial stromal cells // Stem cell research and therapy. 2019. 10 (1). 287. DOI: 10.1186/s13287-019-1388-5

57. Cui P., Song Y., Wang X. Predictive value of serum and tissue miR-205 for postoperative recurrence of ovarian-type endometriosis // Journal of Kunming medical university. 2024. 45 (10). 105–110. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20241016

58. Abo C., Biquard L., Girardet L., Chouzenoux S., Just P.-A., Chapron C., Vaiman D., Borghese B. Unbiased in silico analysis of gene expression pinpoints circulating miRNAs targeting KIAA1324, a new gene drastically downregulated in ovarian endometriosis // Biomedicines. 2022. 10 (9). 2065. DOI: 10.3390/biomedicines10092065

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; руководитель отдела, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Курносенко Илона Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; гинеколог, Областной перинатальный центр (Челябинск, Россия); ORCID: 0000-0003-2309-2983, kurnosenko.ilona@gmail.com

Крюков Владимир Александрович – ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; врач-гинеколог, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0009-0006-5127-7618, vovchik-92@bk.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.31:615.211

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).291-300

Поступила в редакцию / Received 10.01.2025

ГРНТИ 76.29.55+76.31.29

Специальность ВАК 3.3.6.

Принята к публикации / Accepted 31.03.2025

Научная статья

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ В СТОМАТОЛОГИИ: ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

Антропова Г. А., Оконенко Т. И.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Специалисты практического здравоохранения должны быть обеспечены современными, безопасными и эффективными лекарственными средствами, важнейшей группой из которых являются местные анестетики. Особенно необходим местный вариант обезболивания для врача-стоматолога. Применение анестезии повышает качество лечения и жизни пациента, снижает стресс и возможные осложнения. Однако сами лекарственные средства – местные анестетики, являясь химическими веществами, могут проявить нежелательные эффекты на организм вследствие индивидуальных особенностей человека, путей метаболизма веществ, возможных взаимодействий с другими препаратами, а также технологии проведения анестезии и выбора конкретного препарата и дозировки для лечения. В статье рассмотрен ассортимент лекарственных средств, применяемых для местной анестезии в стоматологии, имеющихся на фармацевтическом рынке в настоящее время. Изучены некоторые нежелательные реакции на применение местных анестетиков. Проанализирован клинический случай офтальмологического больного, имеющего ограничение применения местной анестезии при лечении. При использовании препаратов для местной инъекционной анестезии важно учитывать группы риска пациентов, сочетания применяемых лекарственных веществ, состав инъекционного препарата, присутствие вазоконстриктора и вспомогательных веществ.

Ключевые слова: *ассортимент лекарственных средств, местные анестетики, вазоконстриктор, правила применения, государственный реестр лекарственных средств, фармацевтический рынок.*

Для цитирования: Антропова Г. А., Оконенко Т. И. Местные анестетики в стоматологии: ограничение применения // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 291–300. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).291-300

Research Article

LOCAL ANESTHETICS IN DENTISTRY: USE RESTRICTIONS

Antropova G. A., Okonenko T. I.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. Practical healthcare professionals should be provided with modern, safe and effective medicines, the most important group of which are local anesthetics. Local anesthesia is especially necessary for a dentist. The use of anesthesia improves the quality of treatment and the patient's life, reduces stress and possible complications. However, the drugs themselves – local anesthetics, being chemicals, can have negative effects on the body due to patient's individual differences, pathways of substance metabolism, possible interactions with other drugs, as well as the technology of anesthesia and the choice of a specific drug and dosage for treatment. The article considers the range of drugs used for local anesthesia in dentistry, currently available on the pharmaceutical market. We studied some adverse reactions to the use of local anesthetics; analyzed a clinical case of an ophthalmological patient with a limitation in the use of local anesthesia by a dentist during treatment. When using drugs for local injection anesthesia, it is important to consider the risk groups of patients, the combinations of drugs used, the composition of the injection drug, the presence of a vasoconstrictor and excipients.

Keywords: *range of medicines, local anesthetics, vasoconstrictor, application rules, State Register of Medicines, pharmaceutical market.*

For citation: Antropova G. A., Okonenko T. I. Local anesthetics in dentistry: use restrictions // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 291–300. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).291-300

Введение

Совершенствование путей оказания медицинской и фармацевтической помощи – неотъемлемое направление улучшения здоровья и качества жизни населения в стране.

Предоставление медицинской помощи связано с наличием высокопрофессиональных кадров и соответствующего современного оборудования; оказание фармацевтической помощи предполагает своевременную разработку необходимых качественных, эффективных, безопасных и доступных ЛС. Стоматологическая помощь как один из массовых видов специализированной медицинской помощи также нуждается в широком ассортименте ЛС, к тому же при развитии различных патологических процессов почти всегда развивается болевой синдром. При проведении различных манипуляций в стоматологии особенно важны местноанестезирующие ЛС [1].

В настоящее время фармацевтический рынок ЛС, применяемых в стоматологии, позволяет врачу выбрать необходимые препараты для решения поставленных целей лечения.

ЛС, применяемые в клинической практике для оказания местной анестезии, имеют структурное сходство между собой, являются ароматическими производными, имеют в составе аминные группы, обуславливающие основные свойства. С целью повышения растворимости препаратов в воде и возможности применения в виде инъекций для оказания более быстрого эффекта основания обрабатывают кислотами и получают соли, в основном их применяют в виде гидрохлоридов. К местным анестетикам предъявляется ряд требований: препараты не должны оказывать раздражающего действия на ткани и расширяющего действия на сосуды, должны быть устойчивы к стерилизации, стабильны в растворе и малотоксичны. Кроме сходства структуры, вещества имеют различия в строении, что можно использовать для классификации. Известны различные классификации местных анестетиков в зависимости от физических, химических и фармакологических свойств лекарственных веществ или с точки зрения практического применения [2]. Некоторые варианты классификации приведены в таблице 1.

Химическое строение веществ оказывает существенное влияние на скорость и пути метаболизма (гидролиз сложноэфирной или амидной групп), следовательно, на силу и продолжительность действия препаратов. Быстрота и эффективность обезболивания зависят от концентрации вещества и степени гидролиза его соли, регулируемого значением pH применяемого раствора и константы диссоциации анестетика. Снижение pH тканей замедляет гидролиз солей, снижает активность лекарственного вещества, и эффект анестетика развивается медленнее.

Так, сложноэфирная группа способна гидролизироваться псевдохолинэстеразой крови, и препараты действуют от 30 до 60 минут. При этом антихолинэстеразные средства продлевают эффект ЛС. Производные ацетанилида (амидные анестетики) подвергаются метаболизму более медленно под действием ферментов печени, что способствует увеличению длительности действия.

Таблица 1. Классификация местных анестетиков

Вид	Лекарственные вещества (МНН)		
	Сложные эфиры (производные пара-аминобензойной кислоты)	Замещенные амиды кислот	
По химической структуре		производные ацетанилида (N-фенилацетамида)	производные тиофенкарбоновой кислоты
	Прокаина гидрохлорид (новокаин) Бензокаин (анестезин) Дикаин	Лидокаин Тримекаин Пиромекаин Прилокаин Бупивакаин Мепивакаин Ропивакаин Этидокаин	Артикаин
По продолжительности действия	короткого (≤ 30 мин)	среднего (1-1,5 ч)	длительного (≥ 2 ч)
	Прокаин	Лидокаин Тримекаин Пиромекаин Прилокаин Артикаин	Бупивакаин Этидокаин Ропивакаин

Местные анестетики способны оказывать блокаду нервной проводимости и в основном не оказывают местной и системной токсичности [2]. Однако при использовании данных препаратов иногда, по разным причинам, наблюдаются нежелательные реакции, сопровождаемые даже тяжелыми клиническими симптомами [3].

Цель настоящего исследования – рассмотреть позиции местных анестетиков, разрешенных к медицинскому применению в РФ на фармацевтическом рынке. Исследовать структуру ассортимента и провести анализ наиболее востребованных ЛС, проявляющих местное анестезирующее действие. Рассмотреть случаи нежелательных реакций местных анестетиков.

Материалы и методы исследования

Для проведения данного исследования ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка использованы ситуационный, статистический и описательно-аналитический методы; проведен контент-анализ официальных источников информации: Государственный реестр ЛС; Регистр ЛС России.

Результаты исследования и их обсуждение

К ЛС местных анестетиков в соответствии с анатомо-терапевтической-химической (АТХ) системой классификации (код N01B) относится три подгруппы препаратов: N01BA – эфиры аминокислоты; N01BB – Амиды (наиболее многочисленная группа); N01BX – Анестетики местные другие [4]. На основании изучения Государственного реестра ЛС определено положение этих препаратов согласно АТХ-классификации. Артикаин – один из наиболее широко используемых препаратов в стоматологии – является препаратом выбора для большинства терапевтических, хирургических и ортопедических вмешательств [5] (таблица 2).

Таблица 2. Структура ассортимента местных анестетиков в соответствии с АТХ-классификацией (растворы для инъекций)

Код АТХ	АТХ	Фармако–терапевтическая группа	Торговые наименования (ТН)	
			абс.	%
N01BB08	Артикаин	местноанестезирующее средство	6	9,84
N01BB58	Артикаин, в комбинации с другими ЛП	местноанестезирующее средство + альфа- и бета-адреномиметик (анестетики; местные анестетики; амиды)	23	37,71
N01BB03	Мепивакаин	местноанестезирующее средство	5	8,20
N01BB53	Мепивакаин, в комбинации	местноанестезирующее средство + альфа- и бета-адреномиметик	1	1,64
N01BB02	Лидокаин	местноанестезирующее средство (анестетики; местные анестетики; амиды)	26	42,62
Итого:			61	100

В этой группе анестетиков особое место занимает Мепивакаин, применение которого допустимо без добавления вазоконстриктора вследствие его более слабого сосудорасширяющего действия [6]. Состав раствора для инъекций с мепивакаином показан в таблице 3.

Кроме того, есть и лекарственные формы местных анестетиков, применяемые не для инъекций, это обезболивающие гели и спреи, которые наносят на слизистую, часто как начальная стадия обезболивания, либо после лечения при необходимости. Такие ЛП производят разные страны под разными торговыми наименованиями (ТН):

- Лидокаин – спрей для местного и наружного применения дозированный (4,6 мг/доза) – 7 ТН;
- Камилидин – Лидокаин+Ромашки аптечной цветков экстракт, гель для местного применения – 2 ТН;
- Лиоксазин – гель для местного применения 5%.

Таблица 3. Ассортимент лекарственных препаратов мепивакаина, зарегистрированных в ГРЛС

Торговое наименование	Состав раствора для инъекций		Производитель
	Лекарственные вещества	Вспомогательные вещества	
МНН: Мепивакаин			
Мепивастезин	Мепивакаина гидрохлорид (г/хл) 30 мг/мл	Натрия хлорид 2,80 мг, вода для инъекций до 1 мл	ЗМ Дойчланд ГмбХ, Германия
Перкаин	Мепивакаина (г/хл) 30 мг/мл	Натрия хлорид, вода для инъекций	Перрель С.п.А., Италия
Мепивакаин-Бинергия	Мепивакаина (г/хл) 30 мг/мл	Натрия хлорид, вода для инъекций	Армавирская биофабрика, Россия
Скандинибса®	Мепивакаина (г/хл) 30 мг/мл	Натрия хлорид, натрия метабисульфит, метил-парагидроксибензоат, HCl 2M, NaOH 2M, вода для инъекций	Лабораториос Инибса С.А., Испания
Скандонест	Мепивакаина (г/хл) 30 мг/мл	Натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций до 1 мл	Септодонт, Франция
МНН: Мепивакаин+[Эпинефрин]			
Скандинибса® форте	Мепивакаина (г/хл) 20 мг/мл; эпинефрина гидротартрат 12,73 мкг (эквивалентно 10 мкг эпинефрина)	Натрия хлорид, натрия метабисульфит, метил-парагидроксибензоат, HCl 2M, NaOH 2M, вода для инъекций	Лабораториос Инибса С.А., Испания

Большую группу составляют средства с действующим веществом Лидокаин в комбинации с другими препаратами (N01BB52), выпускаются в виде различных ЛФ. Наиболее распространенными лекарственными формами являются «гель стоматологический», «спрей для местного применения» и «крем для местного применения» (таблица 4).

Такие лекарственные препараты необходимы, в первую очередь, пациентам с острыми рецидивирующим герпетическим стоматитом, позволяют уменьшить болезненные ощущения в полости рта. Для этого применяют 5% анестезиновую эмульсию или мазь для смазывания слизистой оболочки перед едой и обработки полости рта. Используются также 1% пиромекаиновая мазь, 10% аэрозоль лидокаина. Такие препараты также имеют противопоказания: гиперчувствительность к лидокаину или другому действующему веществу.

Ежегодно вводятся миллионы инъекций местной анестезии, и в основном они считаются безопасными инвазивными процедурами. Однако, так же, как и при использовании других групп ЛС, возможны побочные эффекты, нежелательные явления, воздействие различных факторов и риски применения препаратов.

Таблица 4. Структура промышленного ассортимента стоматологических препаратов Лидокаина в комбинации с другими препаратами

Лекарственная форма (ЛФ)	ТН	Производитель	
		ЛФ	Лекарственные вещества
Лидокаин + Цетилпиридиния хлорид			
Гель стоматологический 3,3 мг+1 мг/г	Лидент Бэби	АО «Акрихин», Россия	Индия
	Калгель	Делфарм Познань Спудка Акцыйна, Польша	Испания, США
Гель для нанесения на десны 0,33%+0,1%	Дентесгель	ООО «Тульская фарм фабрика», Россия	Индия, Россия
	Лидокавер	АО «Вертекс», Россия	Испания, Индия
	Калдент Бэби	ООО «Тульская фарм фабрика», Россия	Россия
Таблетки для рассасывания 1 мг+2 мг	ТераФлю ЛАР Ментол	Новартис Саглик Гида ве Тарим, Турция	Испания, США
Лидокаин + Прилокаин			
Крем для местного и наружного применения 2,5%+2,5%	Эстет-а-тет	ООО «Озон», Россия	Индия, Бразилия
	Бьютикаин	ЗАО «Зеленая дубрава», Россия	Индия, Бразилия
	Фросткрем	ООО «Интерфарма», Россия	Индия
	Акриол Про	АО «Акрихин», Россия	Индия, Бразилия
	Анеста-А	Аджо Фармацевтикалз Лтд	Индия
	Эмла	Ресифарм Карлскага АБ	Швеция

В литературе сообщалось о множественных побочных эффектах местной анестезии в стоматологии. Были описаны глазные [7] и неврологические побочные эффекты, аллергии, гематомы, поломка иглы, некроз тканей, побледнение, анкилоз челюсти, остеомиелит и изолированная мерцательная аритмия [8]. Возможен риск внутрисосудистого введения анестетика [3].

При использовании местных анестетиков врачу необходимо учитывать множество факторов для предотвращения возможных нежелательных реакций (НР). По литературным данным, постоянно появляются сообщения по вопросам токсичности местных анестетиков [9]. Наибольшим коэффициентом соотношения мощности к токсичности обладает артикаин, что делает его препаратом выбора для местной анестезии [10]. Авторы мета-анализа [11] изучали литературные источники о применении артикаина и лидокаина в детской стоматологии по частоте побочных эффектов, эффективности и безопасности. Авторами не было отмечено особой разности между препаратами, оба можно безопасно использовать для лечения детей. Основное преимущество артикаина заключается в местной инфильтрационной анестезии.

Большое значение имеет пострегистрационное наблюдение за применением ЛП, находящихся в сфере обращения лекарственных средств, для чего предназначена система фармаконадзора [12]. Были изучены НР на местные анестетики территории Новгородской и Псковской областей за период с 2011 по 2020 годы, иногда наблюдалось по 2 одинаковых случая в году (таблица 5).

Система фармаконадзора позволяет своевременно проводить анализ поступающих сведений о НР, предотвращать продолжение использования некачественных ЛС, нерациональных сочетаний препаратов. Всестороннее изучение сообщений о НР позволяет вносить необходимые изменения в инструкции по применению ЛС, что особенно важно для препаратов, применяемых для анестезии.

Применение местной анестезии должно сопровождаться повышенным вниманием к пациентам группы риска (дети, беременные женщины, пожилые люди, больные с хроническими заболеваниями).

Таблица 5. Нежелательные реакции на применение местных анестетиков (2011–2020 гг.)

МНН	ТН	Описание НР	Исход
<i>Новгородская область</i>			
Лидокаин	Лидокаина гидрохлорид	Судороги, остановка сердечно-сосудистой деятельности (фибрилляция желудочков)	Потеря сознания, смерть
Артикаин + [Эпинефрин]	Убистезин форте	Дрожание, сильные головные боли, сердцебиение	Гипертонический криз
Бупивакаин	Бупивакаин Бинергия	Парестезия нижних конечностей	Энцефалопатия, парепарез
Лидокаин	Лидокаин ОА	Слабость, нехватка воздуха, анафилактический шок	Стабилизация состояния
<i>Псковская область</i>			
Лидокаин	Лидокаина гидрохлорид	Неэффективность ЛС	Выздоровление без последствий
Лидокаин	Лидокаин	Применение одновременно с Цефтриаксоном	Потеря сознания, смерть
Лидокаин	Лидокаина гидрохлорид	Неэффективность ЛС	Выздоровление без последствий
Артикаин + [Эпинефрин]	Ульттракаин® Д-С	Головокружение, тахикардия, рвота, повышение температуры тела, боль в пояснице	Выздоровление без последствий
Бупивакаин	Маркаин Спинал Хэви	Неэффективность ЛС	Выздоровление без последствий
Бупивакаин	Маркаин Спинал Хэви	Снижение артериального давления, частоты пульса	Не известно
Лидокаин + Толперизон	Мидокалм-Рихтер	Применение одновременно с сердцебиением, головокружением, тошнотой, шумом в ушах, жаром	Улучшение состояния
Лидокаин + Толперизон	Калмирекс	Падение артериального давления, потеря сознания	Выздоровление без последствий

Проанализирована амбулаторная карта больной 6 лет с диагнозом: Врожденная глаукома нестабилизированная правого глаза далекозашедшая с умеренно повышенным уровнем ВГДIII (в) нестабилизированная, Врожденная глаукома нестабилизированная левого глаза развитая стадия с умеренно повышенным уровнем ВГД (II в), Миопия врожденная высокой степени хориоретинальная.

VisOD 0,01 с коррекцией – 10,0 D = 0,09

VisOS 0,04 с коррекцией – 7,0 D = 0,5

Ребенок эмоционален, возбудим.

С целью стабилизации внутриглазного давления получает следующие глазные капли: 1) Азарга (Бринзоламид + Тимолол), противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор), 2) Ксалатан 0,005% (Латанопрост), аналог простагландина F2-альфа синтетический и Альфаган 0,15% р-р (Бримонидин), альфа2-адреномиметик селективный.

Несмотря на то, что мама настаивала на лечении зубов под местной анестезией, учитывая повышенную возбудимость ребенка, данные о том, что исследований по изучению лекарственных взаимодействий всех вышеназванных препаратов не проводилось, и несмотря на то, что ЛП Азарга может снизить реакцию организма на Эпинефрин, было принято решение о лечении зубов под общей анестезией.

Заключение

Местные анестетики в стоматологии – необходимая группа ЛС для облегчения острого и хронического болевого синдрома при стоматологическом лечении.

Причины развития нежелательных реакций могут быть различны:

- фармакологическая несовместимость, нерациональные комбинации лекарственных средств;
- индивидуальные особенности пациента, например недостаток холинэстеразы в плазме крови, нарушения функции печени и почек;
- аллергические реакции, связанные с составом ЛП (консерванты, стабилизаторы);
- передозировка ЛС, связанная с краткосрочностью эффекта некоторых ЛП различного производства и необходимостью повторных введений анестетика;
- квалификация врача-стоматолога, техника анестезии, оснащение стоматологического кабинета;
- нарушения правил транспортировки и хранения ЛП.

Ассортиментная политика России направлена на обеспечение доступности и качества анестезирующих ЛС для разных групп населения.

Список литературы

- 1 Decloux D., Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: a review // International dental journal. 2021. 71 (2). 87–95. DOI: 10.1111/idj.12615
- 2 Анестезиология: национальное руководство / под редакцией А. А. Бунятына, В. М. Мизикова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1104 с.
- 3 Рабинович С. А., Заводиленко Л. А. Системная токсичность местных анестетиков // Стоматология. 2017. 96 (2). 36–42. DOI: 10.17116/stomat201796236-42
- 4 Государственный реестр лекарственных средств URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 10.04.2025).

- 5 Василькевич В. М., Евтерева А. А., Чернышова Е. В. О результатах первичной токсикологической оценки фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2024. 23 (2). 59–68. DOI: 10.22263/2312-4156.2024.2.59
- 6 Рабинович С. А., Васильев Ю. Л. Местная анестезия. История и современность. Москва: Поли Медиа Пресс, 2016. 178 с.
- 7 Оконенко Т. И., Антропова Г. А., Фадеев Р. А., Прозорова Н. В., Прозорова И. В., Ларина Н. Г. Проблема выбора препарата для местной анестезии у больных глаукомой в амбулаторной стоматологической практике // Институт стоматологии. 2024. 4 (105). 74–75.
- 8 Ho J. T. F., van Riet T. C. T., Afrian Y., Sem K. T. H. C. J., Spijker R., de Lange J., Lindeboom J. A. Adverse effects following dental local anesthesia: a literature review // Journal of dental anesthesia and pain medicine. 2021. 21 (6). 507–525. DOI: 10.17245/jdapm.2021.21.6.507
- 9 Унжаков В. В., Нетесин Е. С., Горбачев В. И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. 16 (1). 46–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-46-51
- 10 Морозов А. М., Минакова Ю. Е., Сергеев А. Н., Протченко П. Г., Пахомов М. А. Выбор местного анестетика при местной анестезии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. 27 (1). 36–41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611
- 11 Li L., Sun D.–L. Adverse effects of articaine versus lidocaine in pediatric dentistry: a meta-analysis // Journal of clinical pediatric dentistry. 2023. 47 (6). 21–29. DOI: 10.22514/jocpd.2023.078
- 12 Antropova G. A., Okonenko T. I., Fikhtner O. A., Veber V. R., Nemyatykh O. D. Pharmacovigilance as a tool for ensuring economic security in the Russian healthcare system // Advances in economics, business and management research. 2021. 164. 68–73. DOI: 10.2991/aebmr.k.210222.014

References

1. Decloux D., Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: a review // International dental journal. 2021. 71 (2). 87–95. DOI: 10.1111/idj.12615
2. Anesthesiology: national guidelines / ed. by A. A. Bunyatyan, V. M. Mizikova. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2014. 1104 p. (In Russian).
3. Rabinovich S. A., Zavodilenko L. A. Systemic toxicity of local anesthetics // Stomatologiya. 2017. 96 (2). 36–42. DOI: 10.17116/stomat201796236-42 (In Russian).
4. The State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Accessed: 10.04.2025). (In Russian).
5. Vasilkevich V. M., Evttereva A. A., Chernyshova E. V. On the results of the initial toxicological assessment of the pharmaceutical substance articaine hydrochloride // Bulletin of the Vitebsk state medical university. 2024. 23 (2). 59–68. DOI: 10.22263/2312-4156.2024.2.59 (In Russian).
6. Rabinovich S. A., Vasil'ev Yu. L. Local anesthesia. History and modernity. Moscow: Poly Media Press, 2016. 178 p. (In Russian).
7. Okonenko T. I., Antropova G. A., Fadeev R. A., Prozorova N. V., Prozorova I. V., Larina N. G. The problem of choosing a drug for local anesthesia in patients with glaucoma in outpatient dental practice // The dental institute. 2024. 4 (105). 74–75. (In Russian).
8. Ho J. T. F., van Riet T. C. T., Afrian Y., Sem K. T. H. C. J., Spijker R., de Lange J., Lindeboom J. A. Adverse effects following dental local anesthesia: a literature

review // Journal of dental anesthesia and pain medicine. 2021. 21 (6). 507–525. DOI: 10.17245/jdapm.2021.21.6.507

9. Unzhakov V. V., Netesin E. S., Gorbachev V. I. Controversial issues of systemic toxicity of local anesthetics // Bulletin of anesthesiology and intensive care. 2020. 16 (1). 46–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-46-51 (In Russian).

10. Morozov A. M., Minakova Yu. E., Sergeev A. N., Protchenko P. G., Pakhomov M. A. Choice of local anesthetics in local anesthesia // Bulletin of new medical technologies. 2020. 27 (1). 36–41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611 (In Russian).

11. Li L., Sun D.–L. Adverse effects of articaine versus lidocaine in pediatric dentistry: a meta-analysis // Journal of clinical pediatric dentistry. 2023. 47 (6). 21–29. DOI: 10.22514/jocpd.2023.078

12. Antropova G. A., Okonenko T. I., Fikhtner O. A., Veber V. R., Nemyatykh O. D. Pharmacovigilance as a tool for ensuring economic security in the Russian healthcare system // Advances in economics, business and management research. 2021. 164. 68–73. DOI: 10.2991/aebmr.k.210222.014

Информация об авторах

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.6:615.21

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

Поступила в редакцию / Received 31.10.2024

ГРНТИ 76.29.51+76.31.29

Специальность ВАК 3.3.6.

Принята к публикации / Accepted 24.04.2025

Научная статья

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ 3-ОКСО-3-П-ТОЛИЛ-ПРОПИЛ-ХРОМЕН-4-ОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Поздняков Д. И.^{1,2}, Арльт А. В.¹, Саркисян К. Х.¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия)

² Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства (Пятигорск, Россия)

Аннотация. Лечение острого нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемического инсульта является сложной междисциплинарной задачей. Одним из направлений терапии ишемического инсульта может быть использование нейропротекторов – фармакологически активных соединений, препятствующих альтерации церебральных клеток при манифестации процесса ишемического повреждения головного мозга. Цель исследования – в условиях эксперимента проанализировать нейропротекторный потенциал 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она у лабораторных животных с ишемически-реперфузионным поражением головного мозга. Церебральную ишемию-реперфузию моделировали на крысах Wistar методом филаментной окклюзии средней мозговой артерии. Диапазон анализируемых доз для изучаемого объекта был выбран следующий: 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг. Препаратом сравнения выступал этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг. Данное исследование продемонстрировало, что при введении животным изучаемого объекта – 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг наблюдалось увеличение активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, при этом показатели групп, получавших исследуемое вещество, не отличались от таковых у крыс, которым вводили референт. Также на фоне введения изучаемого соединения и референта отмечено уменьшение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода, в сравнении с показателями группы крыс, которым фармакокоррекцию не проводили. Полученные данные свидетельствуют о наличии у 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она нейропротекторной активности, сопоставимой с таковой у этилметилгидроксипиридина сукцината, что делает данное соединение перспективным для дальнейшего изучения как нейропротектора, применяемого в условиях ишемического инсульта.

Ключевые слова: нейропротекторы, ишемический инсульт, ишемия-реперфузия, производные хромена.

Для цитирования: Поздняков Д. И., Арльт А. В., Саркисян К. Х. Нейропротекторное действие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии головного мозга // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 301–314. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF 3-OXO-3-P-TOLYL-PROPYL-CHROMANE-4-ONE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE BRAIN

Pozdnyakov D. I.^{1, 2}, Arlt A. V.¹, Sarkisayn K. Ch.¹

¹ *Pyatigorsk medical and pharmaceutical institute –
branch of the Volgograd state medical university (Pyatigorsk, Russia)*

² *Federal scientific and clinical center for medical rehabilitation and balneology
of the Federal medical and biological agency (Pyatigorsk, Russia)*

Abstract. The treatment of acute cerebral circulatory disorders and, in particular, ischemic stroke is a complex interdisciplinary task. One of the directions of therapy for ischemic stroke may be the use of neuroprotectors, pharmacologically active compounds that prevent the alteration of cerebral cells during the manifestation of the process of ischemic brain damage. The aim of the study was to experimentally analyze the neuroprotective potential of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one in laboratory animals with ischemic reperfusion injury of the brain. Cerebral ischemia-reperfusion was modeled on Wistar rats by the method of filamentous occlusion of the middle cerebral artery. The range of analyzed doses for the tested object was selected as follows: 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg and 60 mg/kg. The reference was ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 50 mg/kg. This study demonstrated that when the studied object, 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one, was administered to animals at doses of 30 mg/kg, 45 mg/kg and 60 mg/kg, an increase in the activity of the mitochondrial enzymes succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase was observed, while the indicators the groups that are receiving the test substance did not differ from those of the rats treated by the reference. Also, against the background of the administration of the studied compound and the reference agent, a decrease in the concentration of apoptosis-inducing factor and mitochondrial hydrogen peroxide was noted, in comparison with the indicators of the group of untreated rats. The obtained data indicate the presence of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one neuroprotective activity comparable to that of ethylmethylhydroxypyridine succinate, which makes this compound promising for further study as a neuroprotector used in conditions of ischemic stroke.

Keywords: *neuroprotectors, ischemic stroke, ischemia-reperfusion, chromone derivatives.*

For citation: Pozdnyakov D. I., Arlt A. V., Sarkisayn K. Ch. Neuroprotective effect of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromane-4-one in conditions of experimental ischemia-reperfusion of the brain // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 301–314. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

Введение

Инсульт представляет собой ангионеврологическое заболевание с высокой частотой летальности и инвалидизации. В развитых и развивающихся странах инсульт занимает второе место по количеству регистрируемых смертельных случаев, при этом на долю ишемического инсульта приходится 87% всех отмечаемых эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения [1]. Весомая эпидемиологическая составляющая инсульта (прежде всего ишемического) актуализирует совершенствование как уже имеющихся тактик лечения данного заболевания, так и разработку новых стратегий терапии. В зависимости от наличия противопоказаний, результатов нейровизуализации и клинических критериев пациенты с ишемическим инсультом получают внутривенную тромболитическую терапию или подвергаются процедуре эндоваскулярной тромбэктомии. Также возможно сочетанное применение данных методов [2]. Однако, данные терапевтические стратегии не лишены недостатков, к которым относят малое «терапевтическое окно» и зависимость применимости методов от результатов

нейровизуализации. Исследователи подчёркивают [3], что несмотря на расширение временных рамок применения тромболитических средств и широкого внедрения в практическую деятельность тромбоэкстракционных методов, многие пациенты с ишемическим инсультом не успевают получить должного лечения. В связи с этим неоднократно предпринимаются попытки увеличить эффективность проводимого лечения посредством использования средств адъювантной терапии, к числу которых можно отнести нейропротекторы. В отличие от тромболитиков, действие нейропротекторных средств сосредоточено на устранении патофизиологических реакций, активируемых в мозговой ткани после прекращения тока крови, например, глутаматно-кальциевой эксайтотоксичности, окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальной дисфункции. За последнее десятилетие на изучении нейропротекторов было сфокусировано обширное количество исследований. Например, в исследовании [4] продемонстрировано, что высокой нейропротекторной активностью обладает неринетид – новый антагонист NMDA рецепторов глутаминовой кислоты, дополнительно активирующий нитрооксидергическую систему. Нейропротекторные свойства также были установлены для эдаравона. Эдаравон представляет собой гетероциклическую молекулу с сопряженными ненасыщенными химическими связями, благодаря чему достигается высокая радикал-связывающая активность и подавляется окислительный стресс. В настоящее время эдаравон находится на стадии клинических испытаний, в которых исследуется эффективность его использования в комбинации с другим антиоксидантом – дексборнеолом, у пациентов с ишемическим инсультом [5]. Солвателид является еще одним примером активно изучаемого нейропротекторного соединения. Согласно данным [6], первичный механизм действия солвателида связан с активацией эндотелиновых рецепторов типа В, что обеспечивает подавление окислительного стресса и, соответственно, нейропротекцию. В дальнейшем был продемонстрирован поливалентный характер действия солвателида и установлено его положительное влияние на изменение митохондриальной функции и митохондриальный биогенез [7]. Восстановление функциональной активности митохондрий также является основой механизма действия эламепретида – митохондриально-ориентированного тетрапептида, применение которого в условиях доклинических моделей инсульта способствовало улучшению реакций митохондриальной динамики [8]. Также к нейропротекторным средствам можно отнести миноциклин, церебролизин, мочевую кислоту [9], этилметилгидроксипиридина сукцинат [10]. Как видно, к числу нейропротекторов относятся средства различной химической структуры, действие которых сосредоточено на различных элементах «ишемического каскада», затрагивая в большей степени изменение митохондриальной функции и окислительного стресса. Потенциально эффективными нейропротекторами могут быть производные хромона. В ранее проведенных исследованиях фармакологически активные соединения,

имеющие скаффолд хромона, оказывали выраженное антиоксидантное действие, подавляли реакции апоптоза, нормализовали биоэнергетику клеток [11]. Вышеперечисленное определяет актуальность изучения нейропротекторного действия производных хромона.

Цель исследования – оценить нейропротекторное действие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в условиях ишемически-реперфузионного поражения головного мозга в эксперименте.

Материалы и методы

В данном экспериментальном исследовании в качестве биологической модели использовали 70 половозрелых крыс самцов Wistar. Масса тела лабораторных животных находилась в пределах 0,18–0,2 кг. Животных получали из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область) и на 14 дней изолировали в карантинном помещении при следующих условиях содержания: количество особей в одной клетке – 5, температура воздуха $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность воздуха $60 \pm 5\%$, суточный цикл – 12 часов день/12 часов ночь, доступ к корму и воде – *ad libitum*. После 14 дней карантина животных включали в основное исследование. На время эксперимента условия содержания крыс не изменялись. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармакологического института (протокол № 8 от 07.07.2023) и проводилось в соответствии с положениями Директивы ЕС 2010/63 [12]. В данной работе использована экспериментальная модель ишемии-реперфузии без краниэктомии, описанная в [13]. Ишемию головного мозга моделировали у наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно) животных. У крыс выделяли правую общую сонную артерию до места ее бифуркации на наружную и внутреннюю сонную артерию. Далее общую сонную артерию пережимали гемостатическим зажимом и через наружную сонную артерию, место бифуркации общей сонной артерии во внутреннюю сонную артерию вводили силиконизированный филамент (USP 4/0) на глубину 20 мм. Введение филамента вызывало прекращение тока крови в бассейне средней мозговой артерии. Филамент удаляли через 60 мин, после чего рану зашивали и обрабатывали антисептиком, в качестве которого использовали 10% раствор повидон-йода [13].

Анализируемое соединение 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он (далее TX-1) вводили перорально в виде мелкодисперсной суспензии, приготовляемой *ex tempore* на воде очищенной без использования вспомогательных веществ. Выбранный для исследования диапазон анализируемых доз соединения TX-1 составили 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг. В данной работе в качестве препарата сравнения был выбран этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», Фармасофт, Россия), вводимый в дозе 50 мг/кг [14]. Введение изучаемого соединения и референта

производили однократно в день (в утренние часы) на протяжении 3-х суток после моделирования церебральной патологии по ишемически-реперфузионному типу. При постановке эксперимента формировались следующие экспериментальные группы животных, количество которых составляло 10 особей в каждой группе: ложнооперированные животные (далее ЛО) – группа крыс, к которым применяли все последовательные операционные манипуляции, аналогичные таковым при моделировании ишемии-реперфузии, за исключением введения филамента и окклюзии средней мозговой артерии; негативный контроль (далее НК) – группа крыс с церебральной ишемией-реперфузией, но не получавшая терапию; группа животных с модельной патологией, которой водили этилметилгидроксипиридина сукцинат (далее ЭМГПС); группы крыс с ишемией-реперфузией, которым вводили ТХ-1 в исследуемом диапазоне доз.

После окончания периода введения анализируемого соединения и референта крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией, головной мозг извлекали. Выделяли правое полушарие, которое гомогенизировали в буферной системе, имеющей следующий состав: 1 ммоль/л этиленгликольтетраацетат; 215 ммоль/л маннит; 75 ммоль/л сахарозы; 20 ммоль/л HEPES; раствор бычьего сывороточного альбумина в концентрации 7,5% и объеме 0,1% от объема конечного раствора. pH приготовленного буферного раствора составлял 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали (1 400G/3 мин., 4°C), отбирали супернатант, который переносили в пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл и центрифугировали повторно (13 000G/10 мин., 4°C). Полученный вторичный супернатант использовали при последующем анализе. Во вторичном супернатанте оценивали концентрацию апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), митохондриального пероксида водорода (MitoH_2O_2), митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Содержание MitoH_2O_2 определяли с применением стандартного набора реактивов AmplexRed (Thermo Fischer, Германия). Концентрацию АИФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя видоспецифичные наборы реактивов Cloud-Clone (США).

Активность анализируемых митохондриальных ферментов изучали спектрофотометрическим методом. Для оценки активности цитохром-с-оксидазы использовали тест-систему, основанную на изменении интенсивности реакции окисления двухвалентного цитохрома С (Sigma-Aldrich, Германия) при терминации 0,01М раствором цианида калия. Оптическую плотность анализируемой среды регистрировали при 500 нм. на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5800В (Россия) [15]. Каталитические свойства сукцинатдегидрогеназы определяли в реакции сукцинат-зависимого окисления дихлорфенолиндофенола в присутствии НАДН и ротенона (5 μM). Ротенон вносился в анализируемую среду с целью блокады митохондриального комплекса I и уменьшения потребления НАДН, зависимого

от НАДН-дегидрогеназы. Оптическую плотность среды регистрировали при 600 нм на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5800В (Россия) [16].

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием прикладного программного пакета «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385) для ОС Windows. Подчинение данных закону гауссовского распределения определяли в тесте Шапиро – Уилка. Достоверность межгрупповых различий для параметрических данных определяли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с пост-тестом Ньюмена – Кейлса. Для непараметрических данных использовали тест Краскелла – Уоллиса с пост-процессингом в тесте Данна. Отличия между экспериментальными группами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в группе крыс НК была на 49,2% ($p < 0,05$) и 55,6% ($p < 0,05$) ниже, чем у ЛО животных (таблица 1). Применение соединения ТХ-1 в дозе 30 мг/кг способствовало повышению (относительно НК группы крыс) активности сукцинатдегидрогеназы на 34,8% ($p < 0,05$), а цитохром-с-оксидазы – на 56,6% ($p < 0,05$). Введение животным ТХ-1 в дозах 45 мг/кг и 60 мг/кг приводило к увеличению активности сукцинатдегидрогеназы в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных на 31,8% ($p < 0,05$) и 33,3% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как активность цитохром-с-оксидазы повысилась на 61,5% ($p < 0,05$) и 59,9% ($p < 0,05$). На фоне применения референта ЭМГПС активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы была выше таковой у НК группы крыс на 58,3% ($p < 0,05$) и 65,9% ($p < 0,05$) соответственно. Также стоит отметить, что активность сукцинатдегидрогеназы у животных, получавших препарат сравнения, была выше, чем у крыс, которым вводили анализируемое соединение ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг, на 17,4% ($p < 0,05$), 20,1% ($p < 0,05$) и 18,8% соответственно (таблица 1).

У НК группы животных концентрация АИФ (рисунок 1) превосходила аналогичный показатель ЛО группы крыс в 2,3 раза ($p < 0,05$). На фоне применения соединения ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг отмечено уменьшение содержания АИФ в мозговой ткани у животных с церебральной ишемией-реперфузией по отношению к НК группе крыс на 23,4% ($p < 0,05$), 29,6% ($p < 0,05$) и 25,1% ($p < 0,05$) соответственно. Введение животным ЭМГПС способствовало снижению концентрации АИФ на 27,1% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Группа	Сукцинатдегидрогеназа, ЕД/мг белка/мин	Цитохром-с-оксидаза, ЕД/мг белка/мин
ЛО	2,6±0,28	4,1±0,25
НК	1,32±0,22#	1,82±0,25#
ТХ-1, 15 мг/кг	1,41±0,2 α	2,31±0,19 α
ТХ-1, 30 мг/кг	1,78±0,29* α	2,85±0,12* α
ТХ-1, 45 мг/кг	1,74±0,13* α	2,94±0,24* α
ТХ-1, 60 мг/кг	1,76±0,17* α	2,91±0,22* α
ЭМГПС	2,09±0,24*	3,02±0,22*

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; ТХ-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; # – достоверно в сравнении с ЛО животными (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса, $p<0,05$); * – достоверно в сравнении с НК группой (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса, $p<0,05$); α – достоверно относительно группы крыс, получавших ЭМГПС (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса, $p<0,05$).

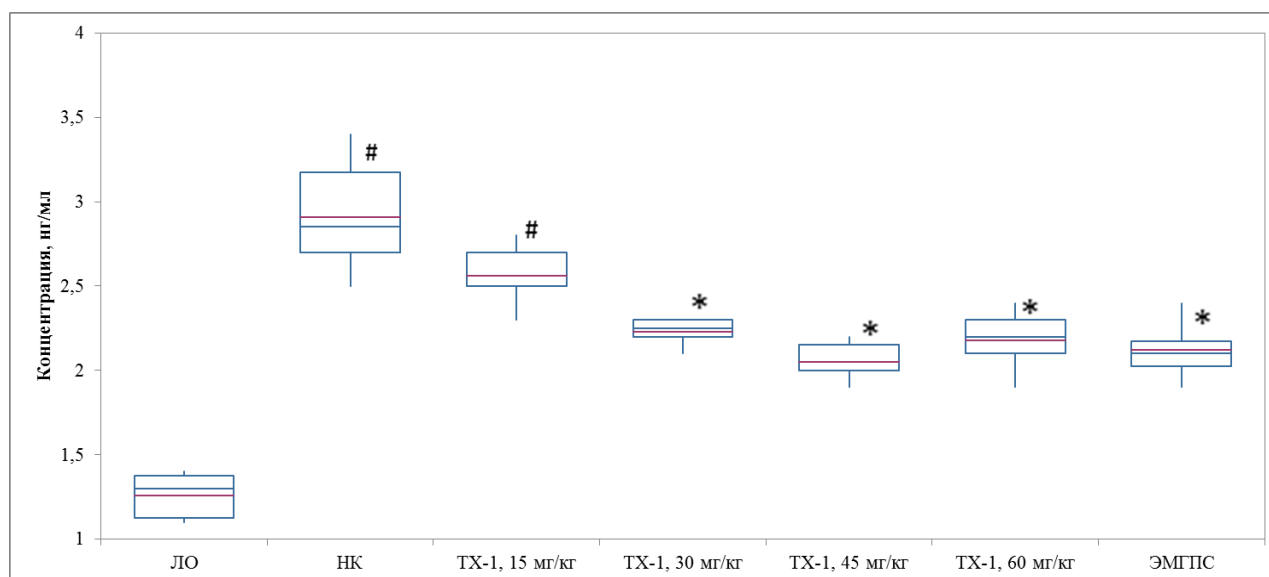


Рисунок 1. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; ТХ-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; boxplot красная линия – среднее значение, boxplot синяя линия – медианное значение; # – достоверно в сравнении с ЛО животными ($p<0,05$, тест Краскелла-Уоллиса, пост-тест Данна); * – достоверно в сравнении с НК группой ($p<0,05$, тест Краскелла-Уоллиса, пост-тест Данна).

Содержание MitoH₂O₂ (рисунок 2) в ткани головного мозга у животных НК группы было выше такового у ЛО крыс в 2,9 раза ($p < 0,05$). В то же время у животных, получавших исследуемое соединение TX-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг, наблюдалось снижение концентрации MitoH₂O₂ по отношению к животным НК группы на 35,9% ($p < 0,05$), 34,8% ($p < 0,05$) и 36,7% ($p < 0,05$) соответственно. На фоне применения ЭМГПС отмечено снижение содержания ($p < 0,05$) MitoH₂O₂ в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией на 34,4% ($p < 0,05$) относительно НК группы животных.

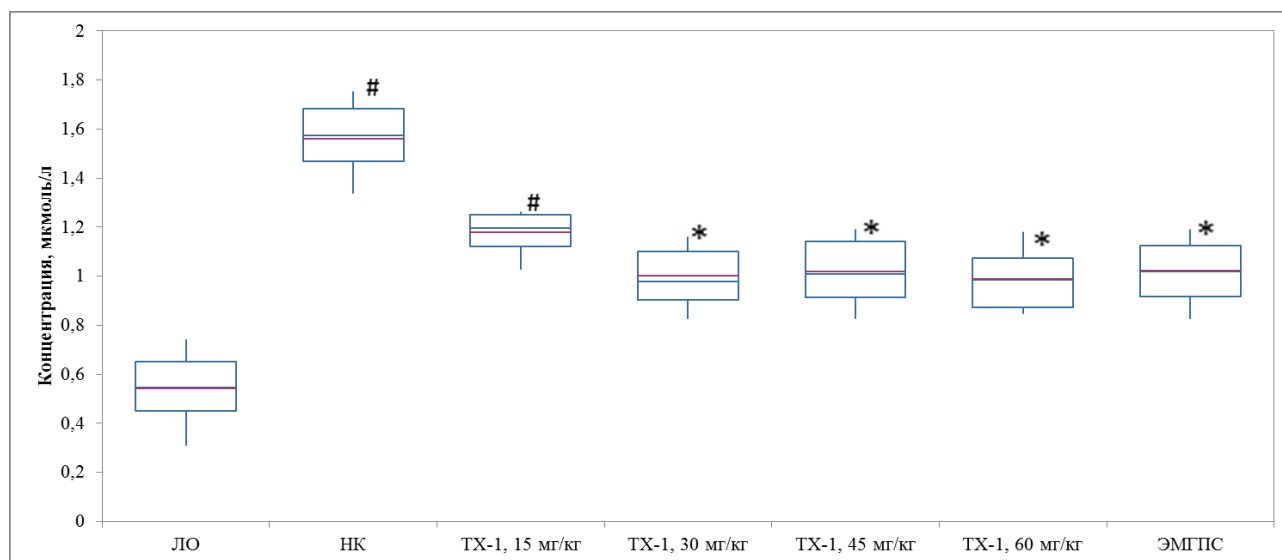


Рисунок 2. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации митохондриального пероксида водорода в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; TX-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; boxplot красная линия – среднее значение, boxplot синяя линия – медианное значение; # – достоверно в сравнении с ЛО животными ($p < 0,05$, ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса); * – достоверно в сравнении с НК группой ($p < 0,05$, ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса).

Обсуждение результатов

Нейропротекция представляет собой одной из направлений вспомогательной терапии ишемического инсульта, а также некоторых нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона. Несмотря на достаточно обширное число исследований, посвященных изучению нейропротекторных свойств соединений различного строения, трансляционный успех данной группы веществ остается весьма скромным. В то же время недостаточная клиническая эффективность нейропротекторов не только не уменьшает исследовательский интерес к ним, но и побуждает научное сообщество к разработке новых соединений-нейропротекторов [17]. Несмотря

на то, что «защита» клеток, располагающихся в области ишемической пенумбры, является основной для действия нейропротекторов, механизмы, за счет которых достигается данный эффект, могут быть различны. Учитывая спектр нейротропной активности производных хромона, в настоящем исследовании оценивалось влияние соединения ТХ-1 на изменение митохондриальной функции у крыс с ишемией-реперфузией. Было продемонстрировано, что введение животным ТХ-1 приводило к повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы – двух ферментативных биомаркеров митохондриального биогенеза. Увеличение активности данных ферментов может свидетельствовать о восстановлении баланса взаимосвязанных процессов митофагии и биогенеза митохондрий, в результате чего из области ишемической полутени элиминируются дефектные митохондрии, склонные к генерации активных форм кислорода и рилингу про-апоптотических молекул [18]. Данное предположение может подтверждаться уменьшением концентрации АИФ – одного из ключевых индукторов внутреннего (митохондриального) пути апоптоза и MitoH_2O_2 .

Известно, что при ишемии-реперфузии головного мозга отмечается дисрегуляция образования митохондрий в пользу их неконтролируемого деления, что связывают с нарушением функции динамин-подобного белка 1 типа (Drp1). В результате в клетках отмечается повышение содержания фрагментированных органелл, неспособных осуществлять реакции окислительного фосфорилирования, что в свою очередь усугубляет дефицит АТФ. Продолжающееся падение концентрации АТФ по достижении «точки невозврата» инициирует процессы гибели клеток по механизмам некроптоза, пиро/ферроптоза или апоптоза, увеличивая тем самым зону церебрального инфаркта [19]. Принимая во внимание значимую роль митохондриальной дисфункции в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, активно ведется разработка новых нейропротекторов, которые воздействуют на изменение митохондриальной функции. В исследовании [20] продемонстрировано, что применение производного хиназолинона Mdivi-1 подавляло реакции внутреннего пути апоптоза за счет блокады Drp1, повышая количество жизнеспособных нейронов у крыс с ишемией головного мозга [21]. Блокада митохондриального Drp1 может лежать в основе нейропротекторной активности гинкголида К.

Важно отметить наличие дозозависимого характера действия анализируемого соединения ТХ-1. Так в группе животных, которым вводили данное соединение в дозе 15 мг/кг, достоверных отличий изучаемых показателей в сравнении с НК группой крыс зафиксировано не было. В то же время введение ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг способствовало достоверному повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы у крыс, а также снижению содержания АИФ и MitoH_2O_2 . При этом увеличение дозы с 30 мг/кг до 60 мг/кг не сопровождалось повышением эффективности применения. Вероятно, это может быть связано с особенностями

фармакокинетики производных хромона, прежде всего ухудшением системной абсорбции при достижении определенного порога дозы, что было описано для некоторых структурно родственных хромоном соединением – флавоноидам, которые так же как и производные хромона, содержат в своей структуре фрагмент бенз-γ-пирона [22]. Однако, особенности фармакокинетики и дозо-зависимых эффектов производных хромона, в частности ТХ-1, требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Проведенное исследование показало, что применение 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в дозах 30–60 мг/кг при пероральном введении у крыс с церебральной ишемией-реперфузией сопровождается развитием нейропротекторного действия. При этом нейропротекторный эффект 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она может быть связан с улучшением митохондриальной функции, в частности с восстановлением баланса реакций митофагии/биогебеза митохондрий и подавлением зависящего от митохондрий клетки апоптоза и окислительного стресса.

Список литературы

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Dellling F. N. , Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Shay C. M., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., VanWagner L. B., Tsao C. W. Heart disease and stroke Statistics-2020 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2020. 141 (9). e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
2. Andone S., Bajko Z., Motataianu A., Maier S., Barcutean L., Balasa R. Neuroprotection in stroke-focus on the renin-angiotensin system: a systematic review // *International journal of molecular sciences (IJMS)*. 2022. 23 (7). 3876. DOI: 10.3390/ijms23073876
3. Haupt M., Gerner S. T., Bähr M., Doeppner T. R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives // *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2023. 24 (5). 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334
4. Ballarin B., Tymianski M. Discovery and development of NA-1 for the treatment of acute ischemic stroke // *Acta pharmacologica sinica*. 2018. 39 (5). 661–668. DOI: 10.1038/aps.2018.5
5. Chen W., Zhang H., Li Z., Deng Q., Wang M., Chen Y., Zhang Y. Effects of edaravone dextroboenol on functional outcome and inflammatory response in patients with acute ischemic stroke // *BMC Neurology*. 2024. 24 (1). 209. DOI: 10.1186/s12883-024-03712-1
6. Leonard M. G., Briyal S., Gulati A. Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, provides long-term neuroprotection in cerebral ischemia in rats // *Brain research*. 2012. 1464.14–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.005

7. Ranjan A. K., Briyal S., Gulati A. Sovateltide (IRL-1620) activates neuronal differentiation and prevents mitochondrial dysfunction in adult mammalian brains following stroke // *Scientific reports*. 2020. 10 (1). 12737. DOI: 10.1038/s41598-020-69673-w
8. Nhu N. T., Xiao S. Y., Liu Y., Kumar V. B., Cui Z. Y., Lee S. D. Neuroprotective effects of a small mitochondrially-targeted tetrapeptide elamipretide in neurodegeneration // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2022. 15. 747901. DOI: 10.3389/fnint.2021.747901
9. Liu A., Hu J., Yang T.-S., Wang C., Yang J., Huang X., Chang B., Huangfu L., Yu W., Zhang L. Neuroprotective strategies for stroke by natural products: advances and perspectives // *Current neuropharmacology*. 2023. 21 (11). 2283–2309. DOI: 10.2174/1570159X21666230717144752
10. Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. 155 (1). 63–70.
11. Поздняков Д. И. Метаболические эффекты 3-замещенных производных хромона в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии // *Наука и инновации в медицине*. 2022. 7 (3). 206–211. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211
12. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях: перевод с английского / Rus-LASA, НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.
13. Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // *Stroke*. 1989. 20 (1). 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84
14. Шабанова Н. Б., Геращенко А. Д., Лысенко Т. А., Воронков А. В. Антиоксидантные, антирадикальные, хелатирующие свойства мексидола и производного пиримидина PIR-4 в условиях экспериментальной церебральной ишемии мозга крыс // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021. 20 (4). 5–11. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.1
15. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.-H., Park J.-S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. 282 (24). 17557–17562. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
16. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T. M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P. S., Trippier P. C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex II (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from Atpenin A₅ // *ChemMedChem*. 2017. 12 (13). 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
17. Hasler G., Inta D. Emerging perspectives on neuroprotection // *Psychotherapy and psychosomatics*. 2024. 93(5). 285–291. DOI: 10.1159/000540032
18. Yang J.-L., Mukda S., Chen S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke // *Redox biology*. 2018. 16. 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002
19. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the international society of cerebral blood flow and metabolism*. 2021. 41 (12). 3157–3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
20. Li Y., Wang P., Way J., Fan R., Zuo Y., Shi M., Wu H., Zhou M., Lin J., Wu M., Feng X., Huang Z. Inhibition of Drp1 by Mdivi-1 attenuates cerebral ischemic injury

via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway after cardiac arrest // *Neuroscience*. 2015. 311. 67–74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.020

21. Zhou X., Wang H.-Y., Wu B., Cheng C.-Y., Xiao W., Wang Z.-Z., Yang Y.-Y., Li P., Yang H. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 β -dependent increases in mitochondrial membrane permeability // *Oncotarget*. 2017. 8 (27). 44682–44693. DOI: 10.18632/oncotarget.17967

22. Mehta P., Pawar A., Mahadik K., Bothiraja C. Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in biomedicine // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. 106. 1282–1291. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.079

References

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Delling F. N., Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Shay D. M., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., VanWagner L. B., Tsao C. W. Heart disease and stroke Statistics-2020 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2020. 141 (9). e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757

2. Andone S., Bajko Z., Motataianu A., Maier S., Barcutean L., Balasa R. Neuroprotection in stroke-focus on the renin-angiotensin system: a systematic review // *International journal of molecular sciences (IJMS)*. 2022. 23 (7). 3876. DOI: 10.3390/ijms23073876

3. Haupt M., Gerner S. T., Bähr M., Doeppner T. R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives // *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2023. 24 (5). 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334

4. Ballarin B., Tymianski M. Discovery and development of NA-1 for the treatment of acute ischemic stroke // *Acta pharmacologica sinica*. 2018. 39 (5). 661–668. DOI: 10.1038/aps.2018.5

5. Chen W., Zhang H., Li Z., Deng Q., Wang M., Chen Y., Zhang Y. Effects of edaravone dextroborneol on functional outcome and inflammatory response in patients with acute ischemic stroke // *BMC Neurology*. 2024. 24 (1). 209. DOI: 10.1186/s12883-024-03712-1

6. Leonard M. G., Briyal S., Gulati A. Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, provides long-term neuroprotection in cerebral ischemia in rats // *Brain research*. 2012. 1464. 14–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.005

7. Ranjan A. K., Briyal S., Gulati A. Sovateltide (IRL-1620) activates neuronal differentiation and prevents mitochondrial dysfunction in adult mammalian brains following stroke // *Scientific reports*. 10 (1). 12737. DOI: 10.1038/s41598-020-69673-w

8. Nhu N. T., Xiao S. Y., Liu Y., Kumar V. B., Cui Z. Y., Lee S. D. Neuroprotective effects of a small mitochondrially-targeted tetrapeptide elamipretide in neurodegeneration // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2022. 15. 747901. DOI: 10.3389/fnint.2021.747901

9. Liu A., Hu J., Yang T.-S., Wang C., Yang J., Huang X., Chang B., Huangfu L., Yu W., Zhang L. Neuroprotective strategies for stroke by natural products: advances and perspectives // *Current neuropharmacology*. 2023. 21 (11). 2283–2309. DOI: 10.2174/1570159X21666230717144752

10. Volchegorskij I. A., Rassohina L. M., Miroshnichenko I. Yu. Cerebroprotective effects of emoxipine, reamberin and mexidol in alloxan diabetes // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013. 155 (1). 63–70. (In Russian).
11. Pozdnyakov D. I. Metabolic effects of 3-substituted chromone derivatives in experimental chronic traumatic conditions // *Science and innovations in medicine*. 2022. 7 (3). 206–211. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211 (In Russian).
12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes: transl. from English / Rus-LASA, NP "Association of Specialists in working with laboratory animals", working group on translations and publication of thematic literature. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russian).
13. Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // *Stroke*. 1989. 20 (1). 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84
14. Shabanova N. B., Gerashchenko A. D., Lysenko T. A., Voronkov A. V. Antioxidant, antiradical, chelating properties of mexidol and pyrimidine derivative PIR-4 in conditions of experimental cerebral ischemia of the rat brain // *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2021. 20 (4). 5–11. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.1 (In Russian).
15. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.-H., Park J.-S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *Journal of biological chemistry*. 282 (24). 17557–17562. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
16. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T. M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P. S., Trippier P. C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex II (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from Atpenin A5 // *ChemMedChem*. 2017. 12 (13). 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
17. Hasler G., Inta D. Emerging perspectives on neuroprotection // *Psychotherapy and psychosomatics*. 2024. 93 (5). 285–291. DOI: 10.1159/000540032
18. Yang J.-L., Mukda S., Chen S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke // *Redox biology*. 2018. 16. 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002
19. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the international society of cerebral blood flow and metabolism*. 2021. 41 (12). 3157–3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
20. Li Y., Wang P., Way J., Fan R., Zuo Y., Shi M., Wu H., Zhou M., Lin J., Wu M., Feng X., Huang Z. Inhibition of Drp1 by Mdivi-1 attenuates cerebral ischemic injury via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway after cardiac arrest // *Neuroscience*. 2015. 311. 67–74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.020
21. Zhou X., Wang H.-Y., Wu B., Cheng C.-Y., Xiao W., Wang Z.-Z., Yang Y.-Y., Li P., Yang H. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 β -dependent increases in mitochondrial membrane permeability // *Oncotarget*. 2017. 8 (27). 44682–44693. DOI: 10.18632/oncotarget.17967
22. Mehta P., Pawar A., Mahadik K., Bothiraja C. Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in biomedicine // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. 106. 1282–1291. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.079

Информация об авторах

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; ведущий научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0002-5595-8182, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Арльт Аркадий Вальтерович – кандидат фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0001-5721-0613, arltav@bk.ru

Саркисян Кристина Хореновна – кандидат фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0002-1756-0026, kristyfarm@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-093:616.1:616.36-004

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).315-322

Поступила в редакцию / Received 25.03.2025

ГРНТИ 76.03.31+76.29.30+76.29.34

Специальность ВАК 3.3.8.; 3.1.18.

Принята к публикации / Accepted 16.05.2025

Научная статья

ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Кулик Н. А., Аямба М. М.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В настоящее время диагностика цирротической кардиомиопатии приобрела важное значение, поскольку кардиальная дисфункция вносит значительный вклад в прогрессирование заболевания и смертность пациентов с циррозом печени. Изучена частота поражений сердца у пациентов с циррозом печени с использованием электрокардиографии и лабораторных данных. Были сформированы 3 подгруппы в зависимости от класса тяжести заболевания по Чайлд–Пью. В результате проведенного исследования частота выявления гипертрофии левого желудочка составила 75%, нарушение внутрижелудочковой проводимости – 40%, при этом у некоторых пациентов блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса сочеталась с гипертрофией ЛЖ. Нарушения ритма зарегистрированы у половины пациентов, а фибрилляция предсердий – у одного пациента. Выявленные нормальные показатели фибриногена, общего холестерина, тромбоцитов и увеличенная свертываемость крови не исключают развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, цирроз печени, электрокардиограмма.

Для цитирования: Кулик Н. А., Аямба М. М. Инструментально-лабораторная диагностика сердечной дисфункции у пациентов с циррозом печени // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 315–322. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).315-322

Research Article

INSTRUMENTAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF CARDIAC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER

Kulik N. A., Ayamba M. M.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. Currently, the diagnosis of cirrhotic cardiomyopathy has gained significant importance, as cardiac dysfunction contributes substantially to disease progression and mortality in patients with liver cirrhosis. The prevalence of cardiac involvement in patients with liver cirrhosis was studied using electrocardiography and laboratory data. Three subgroups were formed according to the severity of the disease based on the Child–Pugh classification. As a result of the study, left ventricular hypertrophy was detected in 75% of patients, and intraventricular conduction disturbances were found in 40% of cases; in some patients, anterior fascicular block of the left bundle branch was combined with left ventricular hypertrophy. Arrhythmias were recorded in half of the patients, and atrial fibrillation was detected in one patient. Normal levels of fibrinogen, total cholesterol, and platelets, along with increased blood coagulability, do not exclude the risk of cardiovascular complications in patients with liver cirrhosis.

Keywords: left ventricular hypertrophy, liver cirrhosis, electrocardiogram.

For citation: Kulik N. A., Ayamba M. M. Instrumental and laboratory diagnostics of cardiac dysfunction in patients with cirrhosis of the liver // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 315–322. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).315-322

Введение

В настоящее время отмечается высокая распространённость цирроза печени, вызванного употреблением алкоголя, вирусными, иммунными и другими потенциально патогенными факторами. Во многих исследованиях обсуждается взаимодействие между печенью и сердцем [1, 2]. Критерии цирротической кардиомиопатии признаны относительно недавно и постоянно дополняются. При циррозе печени показано снижение сократительной способности миокарда в условиях стресса (физиологического, физического или фармакологического), которое сопровождается увеличением толщины левого желудочка, диастолической дисфункцией и электрофизиологическими нарушениями [1, 3, 4]. В основе развития сердечной дисфункции при циррозе печени лежит несколько взаимосвязанных физиологических механизмов. В исследованиях показано, что гипердинамическое кровообращение, развивающиеся вследствие портальной гипертензии, вызывает спланхническую вазодилатацию и способствует увеличению сердечного выброса [5]. Продолжающаяся хроническая перегрузка левого желудочка в конечном итоге приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброзу миокарда, а также нарушению релаксации – диастолической дисфункции [1, 4]. Раннее выявление сердечной дисфункции помогает предотвратить развитие хронической сердечной недостаточности и прогрессирование тяжести цирроза [6].

Цель исследования – изучить частоту поражений сердца у пациентов с циррозом печени с использованием инструментально-лабораторных данных.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 20 пациентов с циррозом печени класса А, В и С согласно критериям Чайлд–Пью, проходивших лечение в отделении гастроэнтерологии «Центральной городской клинической больницы» клиники № 2. Обследовались пациенты в возрасте 40–75 лет, средний возраст $54,3 \pm 9,85$, из них 9 мужчин и 11 женщин. В зависимости от класса Чайлд–Пью пациенты были разделены на группы: 1 группа – 5 пациентов с циррозом класса А, 2 группа – 5 пациентов с циррозом класса В, 3 группа – 10 пациентов с циррозом класса С.

В рамках обследования всем пациентам были выполнены общеклинические анализы, включая определение общего холестерина, глюкозы крови, трансаминаз, билирубина, общего белка, альбумина, С реактивного белка, коагулограммы, электрокардиография, измерения «офисного» АД по методу Короткова, УЗИ брюшной полости и почек.

Диагноз выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с использованием общепринятой классификации Чайлда–Пью, которая представляет собой стандарт для оценки тяжести этого заболевания с учётом наличия асцита, печёночной энцефалопатии, повышенного уровня общего

билирубина, альбумина и протромбинового времени. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (антитела классов М и G к HCV, РНК HCV).

При электрокардиографии (ЭКГ) оценивались ритм, нарушение проводимости и ритма, гипертрофия отделов сердца, QT интервал, изменения реполяризации. Гипертрофия ЛЖ рассчитывалась по формуле Соколова-Лайона: $RV5+SV1 \geq 35$ мм и оценивалась по вольтажным признакам. При сопутствующей блокаде передней ветви левой ножки п. Гиса (ЛНПГ) применялся индекс J. Miliken $RavL \geq 13$ мм, $SV1+RV5+SV5 > 25$ мм [7]. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Вероятность межгрупповых различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента. Анализ качественных данных проводился с помощью критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Полученные данные показали, что цирроз печени, вызванный вирусом гепатита С, был основной причиной хронического гепатита с исходом в цирроз среди испытуемых, поскольку диагностировался в 60% случаев. Аутоиммунный гепатит было вторым основным заболеванием, которое привело к циррозу печени у 30% пациентов, а цирроз печени, связанный с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), наблюдался только в 10% случаев. Осложнения регистрировались в зависимости от тяжести цирроза.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Класс Чайлд–Пью	Количество пациентов	Причины возникновения цирроза печени	Осложнения
Класс А	5	- 4 пациента: цирроз печени, вызванный вирусом гепатита С - 1 пациент: цирроз печени, вызванный НАЖБП	- Портальная гипертензия - Паренхиматозная желтуха
Класс В	5	- 5 пациентов: цирроз печени, вызванный аутоиммунным гепатитом	- Портальная гипертензия - Асцит - Правосторонний гидроторакс
Класс С	10	- 8 пациентов: цирроз печени, вызванный вирусом гепатита С - 1 пациент: цирроз печени, вызванный НАЖБП - 1 пациент: цирроз печени, вызванный аутоиммунным гепатитом	- Печеночная энцефалопатия - Постоянная портальная гипертензия - Асцит - Варикозное расширение вен пищевода

При обследовании пациентов на основании клинико-анамнестических данных были диагностированы сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия у 3 пациентов (15%), ишемическая болезнь сердца у 2 пациентов (10%) и хроническая сердечная недостаточность 2 ФК по NYHA у 8 пациентов (40%). До госпитализации пациенты не принимали регулярно антигипертензивных препаратов и не наблюдались по поводу АГ и ИБС у врача (таблица 2).

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с циррозом

	Класс А по классификации Чайлд–Пью (n=5)	Класс В по классификации Чайлд–Пью (n=5)	Класс С по классификации Чайлд–Пью (n=10)	Итого (%) (n=20)
Артериальная гипертензия	0	2	1	15%
Стенокардия функционального класса 2	0	1	1	10%
ХСН 2фк	2	1	5	40%

Широкий спектр различных сердечных изменений характеризует картину цирротической кардиомиопатии, одним из которых является гипертрофия ЛЖ. При оценке ГЛЖ среди обследованных лиц в качестве анализируемых критериев по ЭКГ были выбраны амплитудные признаки и индекс Соколова–Лайона, а при сочетании ГЛЖ с блокадой передней ветви ЛНПГ индекс Соколова–Лайона заменялся на индекс J. Miliken. Частота выявления ГЛЖ среди пациентов с циррозом печени составила 75%, тогда как гипертрофия левого предсердия – только в 5% случаев, а отсутствие гипертрофии миокарда – в 20%. При этом в группах 2 (класс В) и 3 (класс С) изменения миокарда ЛЖ регистрировались чаще, чем в 1 группе (таблица 3). У одного пациента с циррозом печени класса С по Чайлд–Пью были выявлены признаки гипертрофии левого предсердия.

Таблица 3. Наличие гипертрофии левого желудочка у пациентов с циррозом печени

Классификация Чайлд–Пью	Гипертрофия левого желудочка	Без гипертрофии левого желудочка	p (достоверность)
Класс А	40%	60%	p>0,05
Класс В	80%	20%	P=0,031
Класс С	80%	20%	P=0,005

При анализе нарушений ритма по электрокардиографии у пациентов с циррозом печени наблюдались следующие варианты: нормальный синусовый ритм – 65%, синусовая тахикардия, в том числе синусовая тахиаритмия – 30% и только у одного пациента была зарегистрирована фибрилляция предсердий – 5%. Частым проявлением кардиальной дисфункции у пациентов с циррозом печени

являются экстрасистолы. У 15% обследуемых пациентов были выявлены наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы.

Нарушение внутрижелудочковой проводимости у пациентов с циррозом печени оценивалось по регистрации на ЭКГ неполной блокады правой н.п. Гиса (ПНПГ) и блокады передней ветви ЛНПГ. Нарушений атриовентрикулярного и синусоатриального проведения не было зарегистрировано. Следует отметить, что, несмотря на значительное преобладание блокады передней ветви ЛНПГ над неполной блокадой ПНПГ (35,0% и 5,0% $p=0,01$) по сравнению с нормальной желудочковой проводимостью, статически значимых различий не выявлено (35,0% и 60,0% $p>0,05$).

Анализ изменений QT интервала оценивался с использованием формулы Базета: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$. Удлинение QT интервала $>0,44$ мсек, предрасполагающее к желудочковым аритмиям и внезапной сердечной смерти, наблюдалось у 15% больных с циррозом печени ($p<0,001$).

Напротив, изменения процессов реполяризации в виде сглаженности сегмента ST–T и инверсии зубца T отмечались в 65% случаев ($p>0,05$) преимущественно у пациентов класса В и С ($p<0,001$). Ишемических изменений у пациентов с циррозом не было выявлено.

Гематологические и биохимические характеристики у пациентов с циррозом печени представлены в таблице 4.

Таблица 4. Гематологические и биохимические показатели у пациентов с циррозом

Индексы	Класс А по классификации Чайлд–Пью	Класс В по классификации Чайлд–Пью	Класс С по классификации Чайлд–Пью
Лейкоциты (WBC) ($\times 10^9/\text{Л}$)	4,32 $\pm$ 0,83	8,98 $\pm$ 7,27	6,68 $\pm$ 2,95
Эритроциты (RBC) ($\times 10^{12}/\text{Л}$)	3,88 $\pm$ 0,80	3,56 $\pm$ 1,25	3,85 $\pm$ 0,72
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{Л}$)	156,60 $\pm$ 66,60	136,80 $\pm$ 77,32	160 $\pm$ 90,74
Гемоглобин (Г/Л)	113,80 $\pm$ 23,36	105,20 $\pm$ 42,66	112,30 $\pm$ 31,82
Общий холестерин (мкмоль/Л)	4,66 $\pm$ 0,98	4,61 $\pm$ 1,95	3,78 $\pm$ 1,41
Общий билирубин (мкмоль/Л)	18,78 $\pm$ 7,39	61,68 $\pm$ 33,72	92,92 $\pm$ 199,60
АЛТ (Ед/Л)	18,00 $\pm$ 4,64	54,60 $\pm$ 84,73	39,10 $\pm$ 37,37
АСТ (Ед/Л)	34,20 $\pm$ 10,62	81,40 $\pm$ 65,48	62,70 $\pm$ 44,76
Протромбиновое время (сек)	13,04 $\pm$ 1,2	17,10 $\pm$ 0,92	38,62 $\pm$ 6,88
АЧТВ (сек)	33,96 $\pm$ 7,04	46,12 $\pm$ 18,52	33,54 $\pm$ 6,72
Фибриноген (Г/Л)	2,42 $\pm$ 0,81	3,08 $\pm$ 0,95	3,06 $\pm$ 1,10

Представленные данные показывают, что отмечается снижение количества эритроцитов и гемоглобина, которое указывает на наличие анемии 1 степени у пациентов с циррозом. При этом уровень гемоглобина у пациентов класса В ниже (105,20 $\pm$ 42,66), чем у пациентов класса А (113,80 $\pm$ 23,36) и класса С (112,30 $\pm$ 31,82). У пациентов с классом В и классом С количество лейкоцитов повышено (8,98 $\pm$ 7,27 и 6,68 $\pm$ 2,95 соответственно) по сравнению с классом А (4,32 $\pm$ 0,83) из-за вероятных воспалительных или инфекционных процессов. У части пациентов отмечается

тромбоцитопения. Так, количество тромбоцитов снижено в классе В ($136,80 \pm 77,32$), а в классе С ($160 \pm 90,74$) и классе А ($156,60 \pm 66,60$) находится на нижней границе нормы, вероятно, за счет подавления функции печени и развития портальной гипертензии. Прогрессирование цирроза печени приводит к удлинению как протромбинового времени, так и АЧТВ, что свидетельствует о нарушении свертываемости крови. Уровень вырабатываемого печенью белка фибриногена находится в пределах нормы, при этом у пациентов класса А ($2,42 \pm 0,81$) средние показатели фибриногена несколько ниже по сравнению с классом В ($3,08 \pm 0,95$) и классом С ($3,06 \pm 1,10$). Ухудшение течения цирроза печени не сопровождается повышением уровня общего холестерина. Отмечены нормальные показатели общего холестерина у пациентов, относящихся к классу А ($4,66 \pm 0,98$) и классу В ($4,61 \pm 1,95$), вплоть до достижения самого низкого уровня в классе С ($3,78 \pm 1,41$). Согласно результатам этих исследований, прогрессирование цирроза печени приводит к ухудшению метаболических, гематологических и коагуляционных нарушений.

Обсуждение

Диагностика кардиальной дисфункции у пациентов с циррозом печени в общеклинической практике имеет свои трудности, связанные с частой недоступностью использования высокотехнологических методов исследования, включая эхокардиографию и МРТ сердца. Таким образом, изменения миокарда при циррозе остаются в значительной степени неясными.

Электрокардиография – простой и неинвазивный метод оценки сердечной функции при циррозе печени. Анализ источников [8–10] показал, что ГЛЖ встречается у 30–78% пациентов с циррозом печени. В нашем исследовании частота выявления ГЛЖ по данным ЭКГ в общей популяции составила 75% и коррелировала с тяжестью цирроза. С одной стороны, преобладание ГЛЖ у пациентов с циррозом объясняется наличием сопутствующих патологий – АГ, ИБС (25%). С другой стороны, сочетание ГЛЖ с нарушением внутрижелудочковой проводимости (блокадой передней ветви ЛНПГ, в том числе и изолированная блокада передней ветви ЛНПГ) выявлено только у 2 пациентов с сопутствующей патологией. Возможно, наличие изменений в ЛЖ свидетельствует о скрытой хронической ишемической болезни сердца или является проявлением кардиомиопатии. Ожидаемое увеличение левого предсердия у пациентов с циррозом по данным ЭКГ не подтвердилось, было диагностировано только у 1 пациента.

ГЛЖ является независимым предиктором развития фибрилляции предсердий у пациентов с циррозом печени и увеличивает вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в два раза [6, 11]. По данным ЭКГ нарушения ритма зарегистрированы в 50% случаев. Отмечается низкая выявляемость предсердной аритмии у пациентов с разными классами цирроза по Чайлд–Пью. Лишь у одного

пациента 68 лет с циррозом класса А, вызванным НАЖБП, диагностирована фибрилляция предсердий, что не исключает ИБС. По-видимому, пациенты с циррозом печени нуждаются в проведении холтеровского мониторирования ЭКГ для детальной диагностики нарушений ритма сердца.

Удлинение интервала QT рассматривается как один из ранних признаков цирротической кардиомиопатии [11]. По нашим данным распространенность удлиненного интервала QT в популяции больных циррозом печени составила 15%, что значительно меньше, чем описано по литературным данным – в диапазоне 30–60% [11].

С другой стороны, отмечается высокая частота изменений процессов реполяризации – в 65% случаев ($p > 0,05$), преимущественно у пациентов классов В и С ($p < 0,001$). Это свидетельствует о развитии электролитных и дистрофических нарушений в миокарде левого желудочка.

Среди лабораторных изменений выявлены: анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипопротеинемия, увеличение трансаминаз, протромбинового времени и АЧТВ, что свидетельствует о тяжести заболевания печени. При этом наблюдались нормальные показатели факторов сердечно-сосудистого риска – общего холестерина и фибриногена во всех классах цирроза по классификации Чайлд–Пью. Мы полагаем, что кардиальная дисфункция у пациентов с циррозом печени развивается в независимости от уровня содержания липидов, фибриногена, коагулопатии и тромбоцитопении. Таким образом, структурные изменения миокарда при циррозе – изменения гемодинамики, вызванные циррозом печени или бессимптомные проявления сердечно-сосудистой патологии, в том числе ишемической болезни сердца – остаются в значительной степени неясными.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что у пациентов с циррозом печени при разных классах заболевания не только нарушается функция печени, но и неуклонно развивается сердечная дисфункция. Нормальный вариант ЭКГ наблюдался редко и только в начальных стадиях цирроза. Наличие ГЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации коррелирует с тяжестью заболевания. В нашем исследовании не выявлено большой частоты предсердной аритмии, в том числе фибрилляции предсердий. Пациенты с циррозом печени, по-видимому, не защищены от сердечной дисфункции, даже если их показатели артериального давления, фибриногена, холестерина и тромбоцитов остаются в пределах нормы. Необходимо проводить мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с циррозом печени, особенно тех, которые относятся к классу В или С по шкале Чайлд–Пью.

Список литературы / References

1. Moller S., Bernardi M. Interactions of the heart and the liver // European heart journal. 2013. 34 (36). 2804–2811. DOI: 10.1093/eurheartj/eh246
2. Ostovaneh M. R., Ambale-Venkatesh B., Fujii T., Bakhshi H., Shah R., Murphy V. L., Tracy R. P., Guallar E., Wu C. O., Bluemke D. A., Lima J. A. S. Association of liver fibrosis with cardiovascular diseases in the general population the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // Circulation. Cardiovascular imaging. 2018. 11 (3). e007241. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007241
3. Rimbaş R. C., Balda S. M., Guerra R. D. G. A., Vicol S. I., Rimbaş M., Pope C. S., Dragos Vinereanu D. New definition criteria of myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: a speckle tracking and tissue Doppler imaging study // Ultrasound in medicine & biology. 2017. 44 (3). 562–574. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.013
4. Izzy M., VanWagner L. B., Lin G., Altieri M., Findlay J. Y., Oh J. K., Watt K. D., Lee S. S. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era // Hepatology. 2020. 71 (1). 334–345. DOI: 10.1002/hep.30875
5. Engelmann C., Clària J., Szabo G., Bosch J., Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction // Journal of hepatology. 2021. 75 (1). 49–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.002
6. Miliken J. A. Isolated and complicated left anterior fascicular block a review of suggested electrocardiographic criteria // Journal of electrocardiology. 1983. 16 (2). 192–211. DOI: 10.1016/s0022-0736(83)80024-7
7. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis // World journal of hepatology. 2015. 7 (4). 662–672. DOI: 10.4254/wjh.v7.i4.662
8. Henriksen J. H., Moller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis // Scandinavian cardiovascular journal. 2009. 43 (4). 218–225. DOI: 10.1080/14017430802691528
9. Huang W. A., Dunipace E. A., Sorg J. M., Vaseghi M. Liver disease as a predictor of new onset atrial fibrillation // Journal of the American heart association. 2018. 7 (15). e008703. DOI: 10.1161/JAHA.118.008703
10. Xiang H., Xue Y., Chen Z., Yu Y., Peng Y., Wang J., Ji K., Zhu H. The association between left ventricular hypertrophy and the occurrence and prognosis of atrial fibrillation: a meta-analysis // Frontiers in cardiovascular medicine. 2021. 8. 639993. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639993
11. Toma L., Stanciu A.M., Zgura A., Bacalbasa N., Diaconu C., Iliescu L. Electrocardiographic changes in liver cirrhosis – clues for cirrhotic cardiomyopathy // Medicina. 2020. 56 (2). 68. DOI: 10.3390/medicina56020068

Информация об авторах

Кулик Надежда Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-5091-0622, nadinechist@mail.ru

Аямба Малентиба Марк – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-7692-9339, ayambamarkexp@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-053:616-008.9

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).323-331

Поступила в редакцию / Received 02.04.2025

ГРНТИ 76.29.47+76.29.37

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 16.05.2025

Научная статья

ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ларина Н. Г.¹, Кудрявцев К. Е.¹, Сеченева Л. В.¹, Ларин Д. В.^{1, 2}

¹ *Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)*

² *Областная детская клиническая больница (Великий Новгород, Россия)*

Аннотация. Ожирение и метаболический синдром в детской популяции являются актуальной проблемой современной педиатрической науки. Данная патология несет в себе краткосрочные и долгосрочные проблемы. При этом раннее выявление и лечение, как правило, нивелируют серьезные проблемы в отношении здоровья, так как первоначально они носят функциональный характер. В статье рассмотрены распространенность и кардинальные симптомы метаболического синдрома в педиатрической практике, актуальность рассматриваемого вопроса освещена с позиций мирового опыта. Симптомокомплекс метаболического синдрома сочетает в себе ожирение по абдоминальному типу, артериальную гипертензию, нарушенный липидный спектр и инсулинорезистентность. Наличие данных метаболических нарушений повышают риск развития заболеваний сердца и сахарного диабета II типа. Авторы делают заключение, что разноуровневый подход, начиная с профилактических мероприятий в первичном медицинском звене, до лечебных – в специализированных центрах и стационарах, включающих как медицинские, так и образовательные мероприятия, могут эффективно помогать таким пациентам. Раннее выявление компонентов метаболического синдрома у детей позволяет снизить заболеваемость и смертность в будущем.

Ключевые слова: *метаболический синдром, дети, подростки, абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия.*

Для цитирования: Ларина Н. Г., Кудрявцев К. Е., Сеченева Л. В., Ларин Д. В. Диагностика метаболического синдрома в педиатрической практике // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 323–331. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).323-331

Research Article

DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE

Larina N. G.¹, Kudryavtsev K. E.¹, Secheneva L. V.¹, Larin D. V.^{1, 2}

¹ *Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)*

² *Regional children's clinical hospital (Veliky Novgorod, Russia)*

Abstract. Obesity and metabolic syndrome in the pediatric population are an urgent problem of modern pediatric science. This pathology carries short-term and long-term problems. At the same time, early detection and treatment, as a rule, neutralize serious health problems, since they are initially functional in nature. The article discusses the prevalence, cardinal symptoms of metabolic syndrome in pediatric practice, the relevance of the issue under consideration is highlighted from the standpoint of world experience. The symptom complex of metabolic syndrome combines abdominal obesity, arterial hypertension, impaired lipid spectrum and insulin resistance. The presence of these metabolic disorders increases the risk of developing heart disease and type 2 diabetes. The authors conclude that a multi-level approach, starting with preventive measures in primary care, to therapeutic ones in specialized centers and hospitals, including both medical and educational activities, can effectively help such patients. Early detection of metabolic syndrome components in children can reduce future morbidity and mortality.

Keywords: *metabolic syndrome, children, adolescents, abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension.*

For citation: Larina N. G., Kudryavtsev K. E., Sechenova L. V., Larin D. V. Diagnosis of metabolic syndrome in pediatric practice // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 323–331. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).323-331

Введение

Метаболический синдром (МС) у детей представляет собой комплексную медицинскую проблему, связанную с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) II типа в будущем [1–4]. Прошло более 35 лет с момента публикации [5], где представлена основная концепция МС как взаимодействие синдромов – инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии (ДЛ), СД II типа, нарушения обмена мочевой кислоты, и введен термин «*метаболический синдром*» в медицинскую научную литературу. Однако по-прежнему сохраняется большой интерес профильных специалистов к данной проблеме, что обусловлено, прежде всего, как ростом случаев данной патологии, так и продолжающимся поиском путей лечения и профилактики. Хорошо известно с современных научных позиций, что истоки метаболических изменений необходимо прогнозировать и выявлять с подросткового, а нередко – с детского возраста [1, 3].

Сообщество врачей-педиатров в настоящее время отмечает в детской популяции ускоренный рост пациентов с лишним весом и ожирением. МС, как синдромокомплекс, является группой риска или группой диспансерного наблюдения, он не входит в МКБ-10, как известные в педиатрии группы диспансерного наблюдения, как часто болеющие дети или дети и подростки с нарушенной микробиотой кишечника. При этом необходимо понимать, что эти дети и подростки с метаболическими проблемами – это будущие взрослые пациенты кардиологов и терапевтов. Поэтому пристальное внимание врачей педиатров, начиная с перинатального периода, может помочь предотвратить развитие данной патологии.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает в последние десятилетия устойчивый рост числа детей с избыточным весом и ожирением. В 2023 году, по оценкам ВОЗ [5], около тридцати девяти миллионов детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение. В возрастной группе от 5 до 19 лет этот показатель достигает трёхсот сорока миллионов.

Распространенность МС среди детей разных стран и популяций отличается определенной вариабельностью и составляет от 2% до 15%. Данный разброс обусловлен разными критериями диагностики, используемыми на разных территориях. Различия в трактовании определений МС в детском возрасте обуславливают неоднородность выборки данных о распространенности, что создает сложности в сравнении разнообразных исследований. В последние годы отмечается

увеличение распространенности МС среди детского населения, хотя ранее данная патология считалась проблемой людей среднего возраста. В США, например, частота МС среди подростков составляет около 10–15%, в некоторых регионах Европы эти цифры достигают 8–12% [6, 7]. В России наблюдается схожая тенденция: по данным исследования, проведенного Институтом питания РАН [2], около 10% детей в возрасте от 6 до 16 лет страдают МС.

Однако, имеются данные о формировании МС у детей при нормальных показателях индекса массы тела. Показатели распространенности метаболически здорового ожирения варьируются от 2% до 50% в связи с различиями в интерпретации метаболических показателей и возрастных границ обследуемых групп [8].

Результаты и их обсуждение

Диагностические критерии МС в детском и подростковом возрасте разработаны Международной диабетической ассоциацией (IDF) [9]. МС как диагноз может быть выставлен ребенку не ранее десятилетнего возраста, при наличии ожирения по верхнему типу и как минимум двух критериев, таких как АГ, ДЛ (повышение уровня триглицеридов (ТГ)), снижение уровня холестерина – липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) СД II типа, гиперурикемия (критерии в зависимости от возраста представлены в таблице 1).

Таблица 1. Диагностические критерии МС у детей и подростков до 16 лет

Возраст (лет)	Окружность талии	ТГ	ХС-ЛПВП	АД	Гликемия натощак
6–10	≥90 перц.	МС нельзя использовать, но необходимо проводить дальнейшее наблюдение, если в семейном анамнезе есть МС или СД II типа, ДЛ, ССЗ, АГ и/или ожирение			
10–16	≥90 перц., или превышение критического значения от взрослых	≥1,7 ммоль/л (≥150 г/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥85 мм рт.ст.	≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл) или наличие СД 2 типа
>16	Используют критерии IDF для взрослых				

Главный признак МС с учетом критериев IDF – это ожирение по центральному типу, при этом нередко он дебютирует в начале развития заболевания. Перцентильные таблицы позволяют определить этот показатель с шестилетнего возраста; для этого используется такой параметр, как измерение окружности талии, который по значению ≥ 90 перцентиля (таблица 1) [9]. Характер такого отложения жировой массы в области живота является фактором риска коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также свидетельствует о нарушениях обменных процессов липидов и углеводов [9, 10]. Нередко развитие ожирения является первым признаком МС в детском возрасте. При этом абдоминальное ожирение начинает формироваться в трехлетнем возрасте, а к 5–7 годам приобретает

рецидивирующий характер с нарастанием в пубертатный период. Определение абдоминального жировотложения не представляет сложности на педиатрическом осмотре врача-педиатра: это производится путем измерения окружности талии сантиметровой лентой, т. е. способ доступен и не требует материальных затрат и каких-либо технических устройств. Однако необходимо помнить о правильности измерения (от $\frac{1}{2}$ расстояния между гребнем подвздошной кости и последним ребром грудной клетки по наиболее выступающим точкам окружности передней брюшной стенки). Данный метод имеет доказательную базу, так как при корреляционном анализе, проведенном с использованием компьютерной томографии, имеет место прямая связь между нахождением жировой прослойки в абдоминальной области и окружностью талии у детей [8]. Интересны половые различия: по данным [7] у девочек МС регистрируется в виде сочетания абдоминального ожирения со снижением ХС-ЛПВП и повышением АД, в то время как у мальчиков абдоминальное ожирение чаще ассоциировано с повышением глюкозы и АД.

Следующим серьезным компонентом МС является СД II типа. Для диагностики этой составляющей используется тест толерантности к глюкозе. Согласно проведенным исследованиям [11, 12], нарушения толерантности к глюкозе имели место у 3,4% обследованных детей. Нарушения углеводного обмена наблюдаются чаще в период 10–14 лет и нередко сопровождаются инсулинорезистентностью, как ключевым моментом формирования МС. Для определения инсулинорезистентности используются различные математические модели и индексы, такие как HOMA-IR, Matsuda и др., они достаточно сложны для расчетов, что делает их не часто используемыми в клинической практике. Инсулинорезистентность ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией (увеличение секреции вазоконстрикторов – эндотелина, тромбоксана и снижение выработки вазодилататоров – оксида азота и простациклина). Однако определение функции эндотелия, как патогенетического звена артериальной гипертензии – сложно в практической деятельности врача педиатра и производится только соответствующими узкими специалистами с использованием специальных инструментальных методик, что ограничивает применение в рутинной практике [5, 9].

АГ, как часто встречающийся компонент МС, чаще всего с наибольшей лабильностью значений артериального давления наблюдается в пубертатном периоде, что связывают с незрелостью эндокринной системы и нестабильностью вегетативной нервной системы [12–14]. Диагностика АГ не представляет трудностей и требует всего лишь правильного измерения артериального давления на амбулаторном приеме педиатра, а при необходимости – использование суточного мониторинга артериального давления, что поможет точному установлению диагноза. Необходимо помнить о правильности измерения артериального давления: необходимости использования откалиброванного тонометра артериального давления и соответствующего окружности плеча и размера манжеток, положения пациента,

учет возраста, пола, роста ребенка. Любой из этих факторов может привести к искажению результатов исследования, что неблагоприятно скажется на состоянии пациента в будущем.

Дислипидемия, в отличие от АГ и нарушения толерантности к глюкозе, не имеет возрастных периодов нарушений и может встречаться в любом возрасте [15, 16], что требует только взятие крови на липидный профиль. При МС изменения липидного профиля сопровождаются количественными и качественными нарушениями и имеют следующие признаки – это повышение уровня ТГ и ХС-ЛПОНП (холестерин липопротеидов очень низкой плотности) и снижением уровня ХС-ЛПВП, т. е. изменения носят количественный характер. Критериями диагноза ДЛ при этом будет наличие двух или более «повышенных» и/или «пониженных» значений [9].

Особое внимание врач-педиатр должен обращать на анамнез жизни пациента с выявлением основных факторов, способствующих развитию МС в детской популяции: это сочетание таких факторов, как нарушение нутритивного статуса и тотальная гиподинамическая составляющая обычно с отягощенной наследственностью по избытку массы тела и ожирению [17, 18]. Современные изменения в образе жизни, такие как увеличение времени, проводимого за компьютером и смартфоном, планшетом, а также распространенность высококалорийных, в том числе продуктов быстрого усвоения, продуктов с низким содержанием питательных веществ, клетчатки и грубых волокон, пагубные привычки, способствуют росту числа детей с избыточным весом и ожирением [19–21]. Недостаточная осведомленность родителей об опасности детского ожирения является препятствием в вопросах консультирования по коррекции образа жизни. Связанные гормональные изменения и изменения массы в пубертатный период обуславливают трудности прогнозирования негативных последствий МС у детей. Однако, наличие признаков МС у детей и подростков – это не только эстетическая составляющая образа ребенка, но и нередко угрожающее жизни состояние, требующее оказания реанимационных мероприятий, связанных с риском внезапной смерти и обструктивного апноэ сна. Нельзя исключить и психологическую составляющую проблемы ожирения: особенности, связанные с физическим обликом, и нередко буллинг, составляющая в школьной жизни пациентов играют основополагающую роль в образовании замкнутой траектории дальнейшего набора избыточной массы, что значительно ухудшается в условиях отсутствия или недостаточности психологической помощи. Поэтому педиатр, сталкивающийся с такими пациентами, должен владеть психологическими приемами помощи, что может в значительной степени улучшить качество первичной помощи.

Заключение

Только разноуровневый подход, начиная с профилактических мероприятий в первичном медицинском звене до лечебных – в специализированных центрах и стационарах, включающих как медицинские, так и образовательные мероприятия, может эффективно помогать таким пациентам. Ранее выявление компонентов МС у детей позволяет снизить заболеваемость и смертность в будущем. Все вышеперечисленное делает неоценимым вклад врача-педиатра в жизни таких пациентов.

Список литературы

1. Cvetković B., Cvetković M., Petrušić T., Đorđić V., Bubanj S., Popović B., Andrašić S., Buišić S., Bogataj Š. Nutrition and physical activity behavior in 11–14-year-old schoolchildren in Serbia // *Children (Basel)*. 2021. 8 (8). 625. DOI: 10.3390/children8080625
2. Альмуханова А. Б., Раисова А. Е., Зайнутдинова Н. Р., Зинбай Ф. А. Распространенность метаболического синдрома у детей и подростков (обзор литературы) // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021. 1. 78–80.
3. Самошкина Е. С., Балыкова, Л. А., Широкова А. А., Краснопольская А. В., Солдатов О. М., Урзеева Л. Н. Метаболический синдром у детей и подростков: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2022. 101 (6). 138–145. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-138-145
4. Павлова А. А., Ключников С. О., Тарасова М. С., Фещенко В. С., Жолинский А. В., Парастаев С. А. Метаболический синдром: риски в детско-юношеском спорте // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023. 25 (2) 33–40. DOI: 10.47183/mes.2023.014
5. Reaven G. M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. 37 (12). 1595–1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
6. Atlas of Childhood Obesity. World Obesity Federation (WOF). London, 2019.
7. Jebeile H., Kelly A. S., O'Malley G., Baur L. A. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management // *Lancet diabetes and endocrinology*. 2022. 10 (5). 351–365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X
8. Cai J., Zhao Y., Wang J., Wang L. Influencing factors of children's physical activity in family // *BMC public health*. 2022. 22 (1). 787. DOI: 10.1186/s12889-022-13235-4
9. Захарова И. Н., Малявская С. И., Творогова Т. М., Васильева С. В., Дмитриева Ю. А., Пшеничникова И. И. Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики // *Медицинский совет*. 2016. 16. 103–109. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-103-109
10. Leister K. R., Cilhoroz B. T., Rosenberg J., Brown E. C., Kim J. Y. Metabolic syndrome: operational definitions and aerobic and resistance training benefits on physical and metabolic health in children and adolescents // *Diabetes and metabolic syndrome*. 2022. 16 (6). 102530. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102530
11. Дюсупова А., Дюсупова Б., Дюсупов А., Еспенбетова М., Абылхаиров К., Оспанова А., Омарова Г. Ранняя диагностика метаболического синдрома у детей и подростков города Семей // *Наука и здравоохранение*. 2018. 20 (2). 42–53. DOI: 10.34689/SH.2018.20.2.004
12. Бокова Т. А., Карташова Д. А., Бевз А. С., Бокова О. А. Метаболический синдром у детей: алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических

- мероприятий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 202 (6). 19–26. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-202-6-19-26
13. Сибирская Е. В., Караченцова И. В., Кандыков Е. В., Зиборова В. Р. Метаболический синдром у подростков // Эффективная фармакотерапия. 2024. 20 (6). 52–55. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-6-52-55
14. Reisinger C., Nkeh-Chungag B. N., Fredriksen P. M., Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance // International journal of obesity. 2021. 45 (1). 12–24. DOI: 10.1038/s41366-020-00713-1
15. Дадаева В. А., Александров А. А., Драпкина О. М. Профилактика ожирения у детей и подростков // Профилактическая медицина. 2020. 23 (1). 142–147. DOI: 10.17116/profmed202023011142
16. Альмуханова А. Б., Раисова А. Е., Зайнутдинова Н. Р., Зинбай Ф. А. Предикторы развития метаболического синдрома среди подростков // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. 1. 81–85. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.67.68.019
17. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszevska A., Szlagatys-Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors // International journal of environmental research and public health. 2021. 18 (3). 1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060
18. Aalemi A. K., Hamdard A. G., Chen H. Association of metabolic syndrome with pediatric psoriasis: a case-control study in Kabul, Afghanistan // International journal of dermatology. 2020. 59 (4). 451–456. DOI: 10.1111/ijd.14805
19. Scudiero O., Pero R., Ranieri A., Terracciano D., Fimiani F., Cesaro A., Gentile L., Leggiero E., Laneri S., Moscarella E., Mazzaccara C., Frisso G., D'Alicandro G., Limongelli G., Pastore L., Calabrò P., Lombardo B. Childhood obesity: an overview of laboratory medicine, exercise and microbiome // Clinical chemistry and laboratory medicine. 2020. 58 (9). 1385–1406. DOI: 10.1515/ccbm-2019-0789
20. Буракова Л. Н., Николенко М. В., Школьников М. Н., Рожнов Е. Д., Плотников Д. А. Влияние фактора питания на развитие метаболического синдрома // Ползуновский вестник. 2024. 3. 82–89. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2024.03.012
21. Bitew Z. W., Alemu A., Ayele E. G., Tenaw Z., Alebel A., Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis // Diabetology and metabolic syndrome. 12. 93. DOI: 10.1186/s13098-020-00601-8

References

1. Cvetković B., Cvetković M., Petrušić T., Đorđić V., Bubanj S., Popović B., Andrašić S., Buišić S., Bogataj Š. Nutrition and physical activity behavior in 11–14-year-old schoolchildren in Serbia // Children (Basel). 2021. 8 (8). 625. DOI: 10.3390/children8080625
2. Almukhanova A. B., Raisova A. E., Zainutdinova N. R., Zinbai F. A. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents (literature review) // Bulletin of KazNMU. 2021. 1. 78–80. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.92.14.018 (In Russian).
3. Samoshkina E. S., Balykova, L. A., Shirokova A. A., Krasnopolskaya A. V., Soldatov O. M., Urzyaeva L. N. Metabolic syndrome in children and adolescents: the current state of the problem // Peditria. Journal named after G. N. Speransky. 2022. 101 (6). 138–145. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-138-145 (In Russian).

4. Pavlova A. A., Klyuchnikov S. O., Tarasova M. S., Feshchenko V. S., Zholinsky A. V., Parastayev S. A. Metabolic syndrome: risks in children's and youth sports // *Medicine of extreme situations*. 2023. 2. 33–39. DOI: 10.47183/mes.2023.014 (In Russian).
5. Reaven G. M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. 37 (12). 1595–1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
6. Atlas of Childhood Obesity. World Obesity Federation (WOF). London UK, 2019.
7. Jebeile H., Kelly A. S., O'Malley G., Baur L. A. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management // *Lancet diabetes and endocrinology*. 2022. 10 (5). 351–365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X
8. Cai J., Zhao Y., Wang J., Wang L. Influencing factors of children's physical activity in family // *BMC public health*. 2022. 22 (1). 787. DOI: 10.1186/s12889-022-13235-4
9. Zakharova I. N., Malyavskaya S. I., Tvorogova T. M., Vasilyeva S. V., Dmitrieva Yu. A., Pshenichnikova I. I. Metabolic syndrome in children and adolescents // *Medical advice*. 2016. 16. 103–109. (In Russian).
10. Leister K. R., Cilhoroz B. T., Rosenberg J., Brown E. C., Kim J. Y. Metabolic syndrome: operational definitions and aerobic and resistance training benefits on physical and metabolic health in children and adolescents // *Diabetes and metabolic syndrome*. 2022. 16 (6). 102530. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102530
11. Dusupova A., Dusupova B., Dusupov A., Espenbetova M., Abylkhairov K., Ospanova A., Omarova G. Early diagnosis of metabolic syndrome in children and adolescents in the city of Semey // *Science and Healthcare*. 2018. 20 (2). 42–53. DOI: 10.34689/SH.2018.20.2.004 (In Russian).
12. Bokova T. A., Kartashova D. A., Bezv A. S., Bokova O. A. Metabolic syndrome in children: algorithms for diagnostic and therapeutic measures // *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022. 202 (6). 19–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-19-26 (In Russian).
13. Sibirskaya E. V., Karachentsova I. V., Kandykov E. V., Ziborova V. R. Metabolic syndrome in adolescents // *Effective pharmacotherapy*. 2024. 20 (6). 52–55. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-6-52-55 (In Russian).
14. Reisinger C., Nkeh-Chungag B. N., Fredriksen P. M., Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance // *International journal of obesity*. 2021. 45 (1). 12–24. DOI: 10.1038/s41366-020-00713-1
15. Dadaeva V. A., Alexandrov A. A., Drapkina O. M. Prevention of obesity in children and adolescents // *Preventive medicine*. 2020. 23 (1). 142–147. DOI: 10.17116/profmed202023011142 (In Russian).
16. Almukhanova A. B., Raisova A. E., Zainutdinova N. R., Zinbai F. A. Predictors of the development of metabolic syndrome among adolescents // *Bulletin of KazNMU*. 2021. 1. 81–85. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.67.68.019 (In Russian).
17. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszevska A., Szlagatys-Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors // *International journal of environmental research and public health*. 2021. 18 (3). 1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060
18. Aalemi A. K., Hamdard A. G., Chen H. Association of metabolic syndrome with pediatric psoriasis: a case-control study in Kabul, Afghanistan // *International journal of dermatology*. 2020. 59 (4). 451–456. DOI: 10.1111/ijd.14805
19. Scudiero O., Pero R., Ranieri A., Terracciano D., Fimiani F., Cesaro A., Gentile L., Leggiero E., Laneri S., Moscarella E., Mazzaccara C., Frisso G., D'Alicandro G., Limongelli G., Pastore L., Calabrò P., Lombardo B. Childhood obesity: an overview

of laboratory medicine, exercise and microbiome // Clinical chemistry and laboratory medicine. 2020. 58 (9). 1385–1406. DOI: 10.1515/cclm-2019-0789

20. Burakova L. N., Nikolenko M. V., Shkolnikova M. N., Rozhnov E. D., Plotnikov D. A. The influence of nutrition factor on the development of metabolic syndrome // Polzunovsky bulletin. 2024. 3. 82–89. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2024.03.012 (In Russian).

21. Bitew Z. W., Alemu A., Ayele E. G., Tenaw Z., Alebel A., Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis // Diabetology and metabolic syndrome. 12. 93. DOI: 10.1186/s13098-020-00601-8

Информация об авторах

Ларина Наталья Геннадьевна – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5288-9088, natalya.larina@novsu.ru

Кудрявцев Кирилл Евгеньевич – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0000-2526-5521, s244949@std.novsu.ru

Сеченева Людмила Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2440-1597, lyudmila.secheneva@novsu.ru

Ларин Дмитрий Владимирович – заведующий отделением, Областная детская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-7484-2282, dilar76@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.12-008.331.1:616.15

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).332-340

Поступила в редакцию / Received 06.02.2025

ГРНТИ 76.29.30+34.39.27

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 23.05.2025

Научная статья

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ РЕНИНА В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Вебер В. Р.¹, Павлова В. А.^{1, 2}, Павлова А. А.¹, Мамонтова М. М.¹

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

²Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация. В статье представлены результаты исследования возрастной динамики содержания ренина в плазме крови у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией мужчин и женщин в разных возрастных группах: молодого возраста (от 25 до 44 лет), среднего возраста (от 45 до 59 лет) и пожилого возраста (60 лет и старше). В результате исследования была выявлена следующая закономерность: с возрастом у здоровых мужчин и женщин происходит прогрессирующее достоверное снижение содержания ренина в плазме крови, по сравнению с группой молодых лиц. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с возрастом наблюдалось значительное повышение ренина. Возрастная динамика содержания ренина в плазме у мужчин и у женщин носила одинаковую направленность, более выраженную у мужчин.

Ключевые слова: ренин плазмы крови, артериальная гипертензия, возрастные особенности.

Для цитирования: Вебер В. Р., Павлова В. А., Павлова А. А., Мамонтова М. М. Возрастная динамика содержания ренина в крови здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 332–340. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).332-340

Research Article

AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD RENIN LEVELS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Veber V. R.¹, Pavlova V. A.^{1, 2}, Pavlova A. A.¹, Mamontova M. M.¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

²Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract. The article presents the results of a study on the age-related dynamics of plasma renin levels in healthy individuals and patients with arterial hypertension, including both men and women in different age groups: young adults (25–44 years), middle-aged adults (45–59 years), and older adults (60 years and older). The study revealed the following pattern: with age, healthy men and women showed a progressive and significant decrease in plasma renin levels compared to the young adult group. In contrast, patients with arterial hypertension demonstrated a significant increase in renin levels with age. The age-related trend in plasma renin levels was similar in men and women but was more pronounced in men.

Keywords: plasma renin, arterial hypertension, age-related features.

For citation: Veber V. R., Pavlova V. A., Pavlova A. A., Mamontova M. M. Age-related changes in blood renin levels in healthy individuals and patients with arterial hypertension // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 332–340. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).332-340

Введение

Одним из ведущих механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) и структурных изменений сердечно-сосудистой и других систем организма является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1, 2]. В литературе представлены очень противоречивые данные о возрастной динамике основных звеньев данной системы у здоровых и пациентов, страдающих артериальной гипертензией [3, 4]. Часто не учитывается влияние пола обследованных, а у женщин – состояния репродуктивной системы.

Ранее нами было показано достоверное увеличение содержания ренина плазмы крови у лиц среднего возраста по сравнению с молодыми людьми, страдающими АГ [5]. Остался открытым вопрос о содержании ренина у пациентов с АГ старшей возрастной группы и о возрастной динамике содержания этого фермента у здоровых лиц.

Уровень ренина в крови зависит от множества факторов: суточного количества потребляемой соли, степени физической активности, наличия патологии почек [6]. Рассматривая влияние половых гормонов на выработку ренина, исследователи получили данные, свидетельствующие о возможности эстрогенов стимулировать синтез субстратов ренина, в то время как тестостерон косвенно может способствовать уменьшению выработки ренина [7].

Один из основных гормонов из группы эстрогенов – эстрадиол – через эстрогеновые рецепторы $ER\alpha/ER\beta$ может способствовать увеличению экспрессии гена ангиотензиногена, который является субстратом для ренина. Эстрогены за счет прямого воздействия на $\beta 1$ -адренорецепторы юстагломерулярного аппарата почек и посредством модуляции внутриклеточного кальция и цАМФ способны повышать секрецию ренина. Еще одним возможным механизмом, повышающим ренин, является способность эстрогенов подавлять экспрессию ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2), тем самым повышая накопление ангиотензина II [8].

В то же время в ряде исследований высокие физиологические дозы эстрогенов привели к угнетению секреции ренина по механизму отрицательной обратной связи. Считается, что длительное воздействие высоких доз эстрогенов (беременность) может привести к снижению ренина двумя путями: повышение объема циркулирующей крови и, как следствие, снижение активности ЮГА почек; вторым механизмом служит подавление симпатической активности нервной системы [9].

Влияние тестостерона на уровень ренина недостаточно изучено, однако есть данные, свидетельствующие о возможности тестостерона снижать ренин в плазме крови. Одним из предполагаемых механизмов является снижение тестостероном активности ренин-секретирующих клеток в ЮГА почек [10]. Также описана способность тестостерона улучшать эндотелиальную функцию, что позволяет предположить теоретическую возможность уменьшения ренина в крови [11].

В ряде исследований было обнаружено повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у мужчин с дефицитом тестостерона (гипогонадизмом) и, напротив, снижение активности РААС у пациентов, находящихся на заместительной терапии тестостеронсодержащими препаратами [12].

Согласно теории инволюционных возрастных изменений, у лиц старше 60 лет уменьшается почечный кровоток, снижается функционирование юкстагломерулярного аппарата, что впоследствии может способствовать снижению уровня ренина [8]. С возрастом снижается почечный кровоток и количество функционирующих нефронов. Также происходит уменьшение чувствительности клеток, вырабатывающих ренин, к стимулам: гипотензия и снижение натрия [13]. У здоровых детей и молодых людей уровень ренина выше по причине большей активности симпатической нервной системы и скорости почечного кровотока [14].

Начиная с 30 лет начинаются первые структурные и функциональные изменения в почках, с возрастом часть нефронов атрофируется и замещается соединительной тканью [15]. Теоретически скорость потери нефронов и уменьшение скорости почечного кровотока происходит на 10% – каждые 10 лет. Постепенно происходит утолщение базальной мембраны, гиалиноз и склероз клубочков, снижение реабсорбционной способности канальцев почек [16].

Юкстагломерулярные клетки, секретирующие ренин, также претерпевают изменения: с 40 лет происходит уменьшение их количества, атрофия и липофусциноз. Происходит снижение чувствительности β 1-адренорецепторов и нарушение передачи сигнала от macula densa (плотного пятна) [17].

Ключевыми патофизиологическими механизмами высокорениновой артериальной гипертензии являются: атеросклеротический стеноз почечных артерий, вызывающий ишемию ЮГА, и гиперактивация симпатической нервной системы при психоэмоциональном стрессе [18, 19].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение возрастной динамики содержания ренина в плазме крови у здоровых и больных АГ с учетом их пола, а у женщин – репродуктивной функции.

Материалы и методы

Обследовано 120 человек с АГ 2 ст., не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию. Пациенты были распределены на 3 возрастные группы: 40 человек молодого возраста (20 мужчин и 20 женщин 25–44 лет), 40 человек среднего возраста (20 мужчин и 20 женщин 45–59 лет), 40 человек пожилого возраста (20 мужчин и 20 женщин старше 60 лет).

Критериями исключения из исследования служили: прием диуретических лекарственных средств, первичный гиперальдостеронизм (альдостерон секретирующая аденома надпочечников, семейный гиперальдостеронизм

I, II и III типов), ренопаренхиматозная АГ, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, синдром Барттера и другие состояния, способные вызвать изменения уровня альдостерона в крови. Исследование было проведено на фоне отсутствия приема ингибиторов ангиотензин–превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецептора ангиотензина II и антагонистов кальция.

Ренин в плазме крови определялся методом иммуноферментного анализа. За норму ренина были приняты значения 2,50–58,78 пг/мл [5].

При этих значениях ренина пациенты были отнесены к норморениновой АГ, со значениями ренина $\leq 2,4$ пг/мл – к гипорениновой форме, при значениях ренина $\geq 58,79$ пг/мл – к гиперрениновой АГ.

Полученные результаты сравнивались с помощью t–критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью онлайн–сервиса «Медицинская статистика».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты нашего исследования показали (таблица 1), что с возрастом у здоровых мужчин происходит прогрессирующее достоверное снижение содержания ренина в плазме крови – на 35% в средней возрастной группе, по сравнению с группой молодых лиц, и более чем в 3 раза – в группе пожилых людей.

Таблица 1. Показатели уровня ренина у здоровых и пациентов с АГ

Возрастная группа	Мужчины		p	Женщины		p
	здоровые	больные АГ		здоровые	больные АГ	
25–44 лет	43,13 $\pm$ 1,64	24,28 $\pm$ 3,61	$p < 0,05^*$	40,48 $\pm$ 2,37	24,50 $\pm$ 3,40	$p < 0,05^*$
45–59	31,98 $\pm$ 2,36	52,65 $\pm$ 6,98	$p < 0,05^*$	31,50 $\pm$ 2,31	41,12 $\pm$ 6,96	$p > 0,05$
60 лет и старше	13,44 $\pm$ 1,45	59,52 $\pm$ 4,93	$p < 0,05^*$	13,82 $\pm$ 1,37	47,92 $\pm$ 6,07	$p < 0,05^*$
p, 2–1	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$		$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	
p, 3–1	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$		$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	
p, 3–2	$p < 0,05^*$	$p > 0,05$		$p < 0,05^*$	$p > 0,05$	

* $p < 0,05$ – статистически достоверные различия.

В группе здоровых женщин наблюдалась такая же динамика. Следовательно, снижение уровня ренина с возрастом у здоровых лиц не зависит от их пола и является общим закономерным явлением (таблица 2).

Таблица 2. Показатели уровня ренина у здоровых мужчин и женщин

Ренин плазмы крови (пг/мл), здоровые, 25–44 лет		Ренин плазмы крови (пг/мл), здоровые, 45–59 лет		Ренин плазмы крови (пг/мл), здоровые, 60 лет и старше	
Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
41,35	49,12	28,42	48,12	11,23	12,3
51,63	30,08	40,21	8,08	14,07	21,04
35,92	48,73	33,7	37,51	3,9	15,33
50,11	45,02	10,08	31,12	28,74	18,6
52,37	30,98	35,4	25,16	13,74	4,79
42,43	47,06	28,11	23,21	15,2	10,46
34,15	31,44	35,08	34,87	9,16	29,8
48,82	33,62	26,03	30,09	6,82	9,23
46,46	45,13	38,16	27,14	16,07	14,05
31,93	41,03	49,4	40,02	10,26	18,75
42,45	44,65	7,21	34,11	22,08	16,4
44,12	51,84	30,06	36,07	19,53	20,09
46,86	9,07	22,3	9,69	11,78	10,13
32,34	49,02	29,87	44,32	10,25	8,14
40,08	52,01	39,07	32,58	19,38	7,04
50,46	34,56	35,21	30,5	21,7	11,63
48,37	38,42	43,47	39,01	9,09	17,2
33,61	50,02	29,04	41,65	12,8	6,8
49,09	37,64	40,74	27,8	7,36	11,47
34,12	40,21	38,13	29,02	5,61	13,25

Совершенно другая динамика в возрастной динамике содержания ренина в крови происходит у лиц с АГ (таблица 3). Самые низкие значения ренина выявлены в группе молодых пациентов. По сравнению со здоровыми лицами эти показатели были ниже у мужчин в 1,79 раза, у женщин – в 1,65 раза. Однако в старших возрастных группах происходило выраженное повышение концентрации ренина в крови: по сравнению с молодыми пациентами в среднем возрасте его уровень возрастал у мужчин в 2,17 раза, у женщин – в 1,68 раза, в старшей возрастной группе соответственно в 2,45 и 1,95 раза. Таким образом, и в средней и старшей возрастных группах содержание ренина в крови было значительно выше по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста.

Данные в литературе по гендерному различию активности ренина плазмы противоречивы. По одним данным у пациентов с эссенциальной гипертензией существенного отличия между мужчинами и женщинами в содержании ренина не получено, по другим – женщины имеют более высокий показатель активности ренина плазмы, чем мужчины [8]. В других исследованиях показана более низкая активность ренина плазмы у женщин по сравнению с мужчинами [20].

Таблица 3. Показатели уровня ренина у больных АГ мужчин и женщин

Ренин плазмы крови (пг/мл) пациенты с АГ 25–44 лет		Ренин плазмы крови (пг/мл) пациенты с АГ 45–59 лет		Ренин плазмы крови (пг/мл) пациенты с АГ 60 лет и старше	
Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
12,59	15,21	13,62	10,24	49,06	3,11
20,4	61,5	65,18	61,58	67,14	12,85
59,61	30,76	83,91	15,37	61,1	11,3
15,98	28,39	22,29	8,98	49,92	91,05
17,05	14,82	16,45	73,14	17,65	10,96
14,05	5,47	64,16	17,14	73,08	20,55
21,6	41,53	76,84	13,52	81,02	25,38
16,02	36,68	24,17	63,96	55,04	71,02
23,14	25,14	97,23	96,57	62,01	64,8
19,02	3,09	12,58	21,14	59,95	79,12
60,83	37,35	72,69	14,63	2,2	31,95
15,18	15,02	34,25	84,23	56,84	64,12
22,31	12,17	28,19	23,15	2,98	66,41
17,24	34,83	17,84	19,76	57,14	65,38
21,46	26,5	62,74	25,34	64,02	49,07
4,17	29,08	85,32	75,12	59,85	31,25
6,21	4,86	69,14	87,35	63,12	59,19
38,46	16,51	25,47	16,27	74,08	72,83
46,07	38,09	89,55	32,18	60,59	3,08
34,21	13,05	91,42	62,81	59,87	35,12

Прогрессирующее уменьшение содержания ренина в крови у здоровых лиц можно объяснить возрастной инволюцией клубочкового аппарата и, соответственно, юктагломерулярных клеток. Почему же происходит обратная возрастная динамика при АГ? Мы предполагаем, что одной из причин может быть стенозирование приносящих артериальных сосудов, приводящее к недостаточному кровоснабжению и компенсаторной гиперфункции юктагломерулярного аппарата.

Заключение

Проведенное авторами исследование позволило сделать следующие выводы.

1. Возраст здоровых лиц и страдающих АГ в значительной мере влияет на уровень ренина в крови, но имеет различную динамику: у здоровых происходит его прогрессирующее снижение, у пациентов с АГ – значительное повышение.
2. Возрастная динамика и у мужчин, и у женщин имеет одинаковую направленность, более выраженную у мужчин.

Список литературы

1. Santos R. A. S., Oudit G. Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U. M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019. 316 (5). H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
2. Карлович Н. В., Мохорт Т. В., Волчек Ю. А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: традиционная функция и плейотропные эффекты регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма // *Медицинские новости*. 2021. 10 (325). 22–26.
3. Джанашия П. Х., Селиванова Г. Б. Возрастные различия динамики артериального давления, состояния ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза // *Российский кардиологический журнал*. 2003. 6 (44). 16–23.
4. Alnazer R. M., Veldhuizen G. P., de Leeuw P. W., Kroon A. A. The effect of age, sex and BMI on the aldosterone-to-renin ratio in essential hypertensive individuals // *Journal of hypertension*. 2023. 41 (4). 618–623. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003377
5. Павлова В. А., Павлова А. А., Вебер В. Р., Жмайлова С. В. Диагностическая значимость лабораторного исследования уровня ренина в крови при артериальной гипертензии // *Вестник Новгородского государственного университета*. 2024. 2 (136). 265–274. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).265-274
6. Lifton R. P., Gharavi A. G., Geller D. S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell*. 2001. 104 (4). 545–556. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00241-0
7. Oelkers W. K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids*. 1996. 61 (4). 166–171. DOI: 10.1016/0039-128x(96)00007-4
8. Холл Дж. Э., Гайтон А. К. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу: учебник / перевод с английского. 2-е изд., испр. и доп. Москва: Логосфера, 2018. 1174 с.
9. Schuckert H., Danser A. H., Hesse H. W., Dark F. H., Kürzinger S., Rieger G. A. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women // *Circulation*. 1997. 95 (1). 39–45. DOI: 10.1161/01.CIR.95.1.39
10. Филатова В. А., Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси В. А., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении у мужчин // *Проблемы Эндокринологии*. 2023. 69 (2). 80–91. DOI: 10.14341/probl13226
11. Хрипун И. А., Воробьев С. В. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021. 2 (3). 78–85. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85
12. Kienitz T., Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation // *Kidney and blood pressure research*. 2008. 31 (2). 71–79. DOI: 10.1159/000119417
13. Дадашова Г. М. Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией // *Системные гипертензии*. 2015. 12 (3). 34–38.
14. Новак В. Д., Хаишева Л. А. Особенности артериальной гипертензии у молодых людей с ожирением // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024. 5 (3). 14–20. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-14-20
15. Weidmann P., De Myttenaere–Bursztein S., Maxwell M.H., de Lima J. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man // *Kidney international*. 1975. 8 (5). 325–333. DOI: 10.1038/ki.1975.120

16. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2010. 1091 p.
17. Rule A. D., Amer H., Cornell L. D., Taler S. J., Cosio F. G., Kremers W. K., Textor S. C., Stegall M. D. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults // *Annals of internal medicine*. 2010. 152 (9). 561–567. DOI: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006
18. Mulatero P., Monticone S., Deinum J., Amer L., Prejbisz A., Zennaro M.–C., Beuschlein F., Rossi G. P., Nishikawa T., Morganti A., Seccia T. M., Lin Y.–H., Fallo F., Widimsky J. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension // *Hypertension*. 2020. 38 (10). 1919–1928. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510
19. Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокорецидивные артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2017. 9 (2). 7–18.
20. Reckelhoff J. F., Fortepiani L. A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Hypertension*. 2004. 43 (5). 918–923. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124670.03674.15

References

1. Santos R. A. S., Oudit G. Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U. M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019. 316 (5). H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
2. Karlovich N. V., Mokhort T. V., Volchek Yu. A. Renin-angiotensin-aldosterone system: traditional function and pleiotropic effects of regulation of phosphorus-calcium metabolism // *Medical news*. 2021. 10 (325). 22–26. (In Russian).
3. Dzhanchashia P. H., Selivanova G. B. Age-related differences in the dynamics of blood pressure, the state of the renin-aldosterone system and the blood lipid spectrum in hypertension due to thyrotoxicosis // *Russian Journal of Cardiology*. 2003. 6 (44). 16–23. (In Russian).
4. Alnazer R. M., Veldhuizen G. P., de Leeuw P. W., Kroon A. A. The effect of age, sex and BMI on the aldosterone-to-renin ratio in essential hypertensive individuals // *Journal of hypertension*. 2023. 41 (4). 618–623. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003377
5. Pavlova V. A., Pavlova A. A., Weber V. R., Zhmailova S. V. Diagnostic significance of laboratory study of renin levels in blood in patients with hypertension // *Vestnik NovSU*. 2024. 2 (136). 265–274. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).265-274 (In Russian).
6. Lifton R. P., Gharavi A. G., Geller D. S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell*. 2001. 104 (4). 545–556. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00241-0
7. Oelkers W. K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids*. 1996. 61 (4). 166–171. DOI: 10.1016/0039-128x(96)00007-4
8. Hall J. E., Guyton A. K. Medical physiology according to Guyton and Hall: textbook / transl. from English. 2 ed., ispr. and add. Moscow: Logosphere Publ., 2018. 1174 p. (In Russian).
9. Schuckert H., Danser A. H., Hesse H. W., Dark F. H., Kürzinger S., Rieger G. A. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women // *Circulation*. 1997. 95 (1). 39–45. DOI: 10.1161/01.CIR.95.1.39
10. Filatova V. A., Rozhivanov R. V., Bondarenko I. Z., Ioutsi V. A., Andreeva E. N., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G. Features of steroidogenesis and

arterial hypertension in men with different types of "physiological" hyperandrogenism in men // *Problems of Endocrinology*. 2023. 69 (2). 80–91. DOI: 10.14341/probl13226 (In Russian).

11. Khripun I. A., Vorobyov S. V. The effect of testosterone on endothelial function in men with type 2 diabetes mellitus // *South Russian journal of therapeutic practice*. 2021. 2 (3). 78–85. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85 (In Russian).

12. Kienitz T., Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation // *Kidney and blood pressure research*. 2008. 31 (2). 71–79. DOI: 10.1159/000119417

13. Dadashova G. M. Gender differences renin-angiotensin-aldosterone system and its relation to humoral factors in patients with arterial hypertension // *Systemic Hypertension*. 2015. 12 (3). 34–38. (In Russian).

14. Novak V. D., Haisheva L. A. Aspects of arterial hypertension in young adults with obesity // *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024. 5 (3). 14–20. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-14-20 (In Russian).

15. Weidmann P., De Myttenaere-Bursztejn S., Maxwell M.H., de Lima J. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man // *Kidney international*. 1975. 8 (5). 325–333. DOI: 10.1038/ki.1975.120

16. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2010. 1091 p.

17. Rule A. D., Amer H., Cornell L. D., Taler S. J., Cosio F. G., Kremers W. K., Textor S. C., Stegall M. D. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults // *Annals of internal medicine*. 2010. 152 (9). 561–567. DOI: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006

18. Mulatero P., Monticone S., Deinum J., Amer L., Prejbisz A., Zennaro M.-C., Beuschlein F., Rossi G. P., Nishikawa T., Morganti A., Seccia T. M., Lin Y.-H., Fallo F., Widimsky J. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension // *Hypertension*. 2020. 38 (10). 1919–1928. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510

19. Barsukov A. V., Korneychuk N. N., Shustov S. B. High-renin hypertension: from symptom to diagnosis // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017. 9 (2). 7–18. (In Russian).

20. Reckelhoff J. F., Fortepiani L. A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Hypertension*. 2004. 43 (5). 918–923. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124670.03674.15

Информация об авторах

Вебер Виктор Робертович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-7854-0849, viktor.veber@novsu.ru

Павлова Вероника Алексеевна – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия); старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-9462-1622, nika-nika-pavlova@mail.ru

Павлова Александра Алексеевна – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0001-1349-0788, alexandra1996.05@yandex.ru

Мамонтова Марина Магомедовна – аспирант, ассистент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-2100-2677, s190590@std.novsu.ru

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.36-003.826-02:616.153.915

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).341-354

Поступила в редакцию / Received 12.04.2025

ГРНТИ 76.29.34+76.29.37

Специальность ВАК 3.1.18.; 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 23.05.2025

Научная статья

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Панкова Е. Д., Чулков В. С., Эктова Н. А., Минина Е. Е., Сумеркина В. А.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

Аннотация. В работе проведена оценка уровня липопротеина (а) в ассоциации с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у молодых лиц с неалкогольной жировой болезнью печени и без нее. В обсервационное исследование по типу «случай-контроль» включены 100 человек, разделенных на 2 группы: группа 1 («случаи») – 50 молодых лиц, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени; группа 2 («контроли») – 50 молодых лиц, не имеющих неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что среди молодых лиц с неалкогольной жировой болезнью печени наряду с более высокими величинами индекса массы тела, окружности талии, соотношения окружности талии к объему бедер, общей жировой массы, висцерального жира и уровня триглицеридов в сыворотке, а также более низкими величинами холестерина липопротеидов высокой плотности определялись более высокие концентрации липопротеина (а) в сыворотке крови в сравнении с группой без неалкогольной жировой болезни печени. Величина липопротеина (а) наряду с возрастом пациента, мужским полом и уровнем висцерального жира независимо ассоциирована с развитием неалкогольной жировой болезни печени в молодом возрасте. В клинической практике измерение уровней липопротеина (а) в группах высокого риска может улучшить ранний скрининг и стратификацию риска неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, факторы кардиометаболического риска, липопротеин (а), молодой возраст.*

Для цитирования: Панкова Е. Д., Чулков В. С., Эктова Н. А., Минина Е. Е., Сумеркина В. А. Прогностическая роль липопротеина (а) в развитии неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 341–354. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).341-354

Research Article

THE PROGNOSTIC ROLE OF LIPOPROTEIN (A) IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN YOUNG ADULTS

Pankova E. D., Chulkov V. S., Ektova N. A., Minina E. E., Sumerkina V. A.

South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Abstract. In the study we assessed the levels of lipoprotein (a) in relation to clinical, laboratory, and instrumental parameters in young individuals with and without non-alcoholic fatty liver disease. This observational case-control study included 100 participants divided into two groups: Group 1 (“cases”) – 50 young individuals with non-alcoholic fatty liver disease; and Group 2 (“controls”) – 50 young individuals without non-alcoholic fatty liver disease. It was found that young individuals with non-alcoholic fatty liver disease had higher body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, total fat mass, visceral fat, and serum triglyceride levels, as well as lower high-density lipoprotein cholesterol levels, compared to the control group. In addition, significantly higher serum concentrations of lipoprotein (a) were observed in the non-alcoholic fatty liver disease group. Multivariate analysis showed that lipoprotein (a) levels, along

with age, male sex, and visceral fat levels, were independently associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease in young individuals. In clinical practice, measuring lipoprotein (a) levels in high-risk groups may enhance early screening and risk stratification for non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, lipoprotein (a), young age.*

For citation: Pankova E. D., Chulkov V. S., Ektova N. A., Minina E. E., Sumerkina V. A. The prognostic role of lipoprotein (a) in the development of non-alcoholic fatty liver disease in young adults // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 341–354. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).341-354

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) остается значимой проблемой мирового общественного здравоохранения, особенно в контексте роста заболеваемости заболеваниями, связанными с метаболическим синдромом, такими как ожирение и сахарный диабет 2 типа [1]. Согласно мировым данным, распространенность НАЖБП увеличилась более чем на 50% за последние три десятилетия – с 25,3% до 38,0% [2]. НАЖБП также считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у лиц без других значимых факторов риска, что делает изучение патофизиологических механизмов НАЖБП и связанных с ней факторов риска особенно важным [3]. В патогенезе НАЖБП ключевыми факторами считаются нарушения липидного обмена и воспалительные реакции [4]. Среди них липопротеин (a) (Лп (a)) – это структурно сложный липопротеин, который имеет схожую структуру с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), но содержит уникальный аполипопротеин(a) [5]. Отличительная роль Лп (a) в липидном обмене сделала его центром внимания во многих исследованиях, особенно в отношении его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью [6, 7]. По сравнению с ЛПНП, Лп (a) имеет несколько преимуществ в качестве объекта исследования. Во-первых, уровни Лп (a) в первую очередь определяются генетическими факторами и в меньшей степени зависят от внешних факторов, таких как диета и метаболическое состояние, что делает его более стабильным и надежным биомаркером хронических заболеваний [5, 6, 8]. Во-вторых, наличие аполипопротеина(a) наделяет его уникальными биологическими функциями, включая роль в воспалении и фиброзе, которые являются критическими процессами в прогрессировании НАЖБП до поздних стадий, таких как фиброз печени и цирроз печени [9]. Кроме того, повышенные уровни ЛП (a) тесно связаны с нарушениями липидного обмена, отложением жира в печени и хроническим воспалением, все из которых играют центральную роль в патогенезе НАЖБП [10, 11]. Однако связь между Лп (a) и НАЖБП остается неясной. Уровни Лп (a) в значительной степени зависят от генетических факторов и демонстрируют высокую межиндивидуальную изменчивость, что делает Лп (a) потенциальным биомаркером метаболических заболеваний. В этом контексте изучение корреляции между Лп (a) и НАЖБП может помочь выявить патофизиологические механизмы НАЖБП и потенциально

предоставить новые биомаркеры для ранней диагностики и профилактики НАЖБП. В настоящее время исследования взаимосвязи между Лп (а) и НАЖБП относительно ограничены, а имеющиеся результаты исследований несколько противоречивы.

Цель исследования – оценить взаимосвязи между уровнями липопротеина(а) и неалкогольной жировой болезнью печени у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Исследование получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол 1 от 17.01.2020, протокол 1 от 11.01.2024). В рамках обсервационного исследования, выполненного по типу «случай-контроль», принимали участие 100 человек: первая группа («случаи») состояла из 50 молодых людей с НАЖБП; вторая группа («контроли») включала 50 молодых людей, не имеющих НАЖБП сопоставимых по полу.

Критерии включения: молодой возраст (18–44 года); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: подтвержденные ранее болезни эндокринной системы (сахарный диабет 1 и 2 типа), установленные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек; инфекционные заболевания; регулярное использование лекарственных препаратов в течение последнего года перед началом исследования; беременность и кормление грудью.

Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2022) [1].

Кровь из вены собирали на голодный желудок после ночного воздержания от пищи, продолжительностью не менее 8 часов. Биохимические параметры сыворотки крови анализировались с применением автоматического биохимического анализатора в биохимическом отделе центральной научно-исследовательской лаборатории Южно-Уральского государственного медицинского университета в Челябинске. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определялись с использованием реагентов, следуя инструкциям производителя. Формула Фридвальда применялась для вычисления уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Также проводилась оценка сывороточных показателей аланинтрансаминазы (АЛТ), аспарагинтрансаминазы (АСТ), уровня глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина, а также мочевой кислоты, мочевины и креатинина. Определение концентрации липопротеина (а) в сыворотке крови осуществлялось с использованием набора реагентов AssayMax Human Lp (а) компании «AssayPro», США.

Эластометрия и стеатометрия печени были выполнены с использованием ультразвукового аппарата высокого разрешения в режиме реального времени.

Процесс включал эластографию сдвиговой волной (ЭСВ) с цветовым картированием жесткости тканей на аппарате Samsung RS80A с линейным датчиком, а также 2D-SWE-эластографию на аппарате Aixplorer фирмы Supersonic Imagine (Франция). Стеатометрия осуществлялась по методике HRI (печеночно-почечный индекс), основанной на оценке коэффициента затухания ультразвуковой волны.

Согласно данным ультразвуковой эластографии сдвиговой волной, в группе с НАЖБП чаще всего выявлялся S1 (легкий стеатоз), в то время как S2 (умеренный) и S3 (тяжелый стеатоз) встречались реже. По данным эластометрии в этой же группе фиброз был обнаружен у трех пациентов (6%). При этом у одного из них по данным стеатометрии был зафиксирован S3 (тяжелый стеатоз), у другого – S2 (умеренный стеатоз), а лишь у одного участника – S1 (легкий стеатоз), при этом статистически значимых различий не наблюдалось ($p=0,121$).

Измерения роста и веса проводились у участников в легкой одежде и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Окружность талии (ОТ) измерялась на уровне, находящемся посередине между нижним краем наименее пальпируемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости с использованием сантиметровой ленты. Окружность бедер (ОБ) измерялась в самой широкой части ягодиц, при этом лента располагалась параллельно полу. Композиционный состав тела определялся с помощью сегментарного многочастотного электрического биоимпеданса Inbody 370 (In Body, Сеул, Южная Корея) [12].

Для статистического анализа использовался пакет программ Medcalc Version 22.021 (Бельгия) и IBM SPSS Statistics (версия 19). Данные измерений были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, а также среднего значения и среднеквадратичного отклонения, с использованием U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Студента. Качественные данные отображались в процентах, для их сравнения применялись критерии χ^2 Пирсона и Фишера. Оценка силы взаимосвязи между количественными показателями с ненормальным распределением осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что средний возраст участников группы с НАЖБП составил 38 [34–40] лет, в то время как в группе без НАЖБП он равнялся 34,5 [28–38] лет, $p=0,004$. Клинические характеристики молодых пациентов с НАЖБП и без НАЖБП представлены в таблице 1.

У молодых людей с НАЖБП показатели ИМТ, окружности талии и соотношения окружности талии к объему бедер были выше, чем у пациентов без НАЖБП. У этих пациентов также отмечались повышенные уровни триглицеридов в сыворотке

и сниженные значения Хс–ЛПВП. Кроме того, были обнаружены значительные различия в составе тела, включая общую жировую массу и уровень висцерального жира, которые также были достоверно выше в группе с НАЖБП по сравнению с группой без НАЖБП.

Концентрация Лп (а) оказалась значительно выше в группе «случаи» – 72,6 (46,6–133,0) нг/мл по сравнению с группой «контроли» – 52,0 (44,7–62,2) нг/мл ($p=0,001$). При анализе уровня Лп (а), в зависимости от диапазонов значений, среди молодых пациентов с НАЖБП была зафиксирована более высокая частота случаев, когда уровень Лп (а) превышал 50 нг/мл, а показатели свыше 80 нг/мл встречались с достоверно большей частотой в группе «случаи» по сравнению с группой «контроли» (таблица 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика молодых пациентов с НАЖБП и без НАЖБП

Характеристики пациентов		Группа 1 (НАЖБП), n=50	Группа 2 (без НАЖБП), n=50	p
Женщины, n (%)		33 (66)	37 (74)	0,385
Мужчины, n (%)		17 (34)	13 (26)	0,385
ИМТ, кг/м ²		29 [25–31]	22,3 [20,4–25,8]	<0,001
Окружность талии, см	Мужчины	100 [98,0–109,5]	94 [83,3–95,0]	<0,001
	Женщины	86 [77,0–95,0]	74,0 [72,0–76,0]	<0,001
Ожирение, абс (%)		19(38)	2(4)	0,001
САД, мм рт.ст.		130 [121–137]	126 [117–138]	0,167
ДАД, мм рт.ст.		78 [72–86]	77 [71–82]	0,144
ЧСС, ударов в минуту		69 [62–77]	71 [65–81]	0,323
Глюкоза, ммоль/л		5,10 [4,42–5,82]	4,89 [4,45–5,32]	0,278
Инсулин, мМЕ/л		3,9 [2,1–9,0]	2,8 [2,0–5,6]	0,099
Индекс НОМА-IR		0,87 [0,45–1,89]	0,65 [0,40–1,20]	0,091
Гликозилированный гемоглобин, %		5,7 ± 0,91	5,5 ± 0,67	0,175
Общий холестерин, ммоль/л		5,62 [4,98–6,94]	5,63 [4,80–6,28]	0,321
Хс–ЛПНП, ммоль/л		3,31 [2,68–4,06]	3,03 [2,27–3,61]	0,109
Хс–ЛПВП, ммоль/л		1,38 [1,22–1,57]	1,67 [1,41–1,91]	0,001
Триглицериды, ммоль/л		1,2 [0,8–1,9]	0,8 [0,6–1,5]	0,013
АСТ, МЕ/л		24,2 [22,0–32,0]	24,8 [21,0–29,3]	0,569
АЛТ, МЕ/л		22,0 [17,0–28,0]	18,0 [16,0–26,0]	0,152
Креатинин, мкмоль/л		106,8 ± 15,0	102,9 ± 11,3	0,137
Мочевина, ммоль/л		6,4 [5,1–7,7]	6,3 [5,4–7,2]	0,934
Общая жировая масса тела, кг		27,3 [20,03–36,9]	14,8 [10,7–19,9]	<0,001
Содержание висцерального жира, кг		12,5 [9,0–17,0]	6,0 [4,0–9,0]	<0,001
Индекс ОТ/ОБ		0,98 [0,92–1,02]	0,86 [0,84–0,91]	<0,001

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, Хс–ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Хс–ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, кг – килограммы, ккал – килокалории, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.

Таблица 2. Пороговые значения ЛП (а) в исследуемых группах, нг/мл, n (%)

Лп (а)	Группа 1 (НАЖБП), n=50	Группа 2 (без НАЖБП), n=50	p
30–50	14 (28)	18 (36)	0,391
>50	35 (70)	27 (54)	0,099
>80	24 (48)	5 (10)	<0,001
>125	13 (26)	2 (4)	0,004

Для создания модели прогноза НАЖБП у молодых людей мы использовали метод логистического регрессионного анализа. Для определения независимых переменных был применен метод пошагового отбора факторов с использованием статистики Вальда. По результатам отбора переменных была составлена таблица, в которой приведены коэффициенты, стандартные ошибки, статистика Вальда, соотношение шансов, 95% доверительные интервалы, а также уровень p для оценки значимости коэффициентов (таблица 3). Переменные, представленные в итоговой таблице, оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 3. Итоговая таблица результатов логистической регрессии

Переменные	B	Ошибка B	Статистика Вальда	ОШ; 95%ДИ	p
ЛП (а), нг/мл	0,018	0,008	4,639	1,02; 1,00–1,03	0,031
Висцеральный жир, кг	0,246	0,064	14,900	1,28; 1,13–1,45	0,001
Мужской пол	1,419	0,633	5,022	4,13; 1,20–14,29	0,025
Возраст, лет	0,157	0,054	8,527	1,17; 1,05–1,30	0,004
Константа	–9,372	2,263	17,151		<0,001

Примечание: B – коэффициент; Ошибка B – стандартная ошибка; ЛП (а) – липопротеин (а); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Согласно модели, уравнение логистической регрессии представлено следующим образом: $\text{logit}(p) = -9,37 + 0,02 \text{ ЛП (а) (нг/мл)} + 0,25 \text{ висцеральный жир (кг)} + 1,42 \text{ мужской пол (1/0)} + 0,16 \text{ возраст (лет)}$ [13]. Рассчитанное значение p указывает на вероятность наличия НАЖБП у пациентов молодого возраста: если $p \geq 0,05$, это свидетельствует о высокой вероятности наличия НАЖБП, тогда как значения $p < 0,05$ указывают на низкую вероятность. Для оценки диагностической значимости количественных показателей в прогнозировании исхода был использован ROC–анализ, включающий оценку площади под ROC–кривой, а также определение чувствительности и специфичности с 95% доверительным интервалом (рисунок 1).

В таблице 4 представлен ROC–анализ для переменных, обладающих наибольшей диагностической ценностью.

Таблица 4. Диагностическая ценность переменных по данным ROC-анализа

Признак	Cut-off	Sn (%) 95%ДИ	Sp (%) 95%ДИ	+LR	–LR	+PV	–PV	AUC 95%ДИ	p
Висцеральный жир, кг	>9	72,0 57,5–83,8	84,0 70,9–92,8	4,50	0,33	81,8	75,0	0,82 0,73–0,89	<0,001
Возраст, лет	>36	62,0 47,2–75,3	74,0 59,7–85,4	2,38	0,51	70,5	66,1	0,69 0,59–0,78	<0,001
Лп (а), нг/мл	>80	48,0 33,7–62,6	92,0 80,8–97,8	6,0	0,57	85,7	63,9	0,69 0,59–0,78	<0,001

Примечание: Лп(а) – липопротеин (а); cut-off – разделительная точка; Sn – чувствительность; Sp – специфичность; +LR – отношение правдоподобия положительного результата; –LR – отношение правдоподобия отрицательного результата; +PV – прогностическая ценность положительного результата; –PV – прогностическая ценность отрицательного результата; AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

На основе данной модели была создана программа «Прогнозирование неалкогольной жировой болезни печени у молодых людей». Эта программа предназначена для прогнозирования развития НАЖБП у лиц молодого возраста на основе четырех ключевых показателей. Разработанный способ диагностики НАЖБП у лиц молодого возраста апробирован на 100 пациентах молодого возраста, проживающих на территории обслуживания поликлиники ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска, подлежащих ежегодной диспансеризации за период 2020–2022 гг.

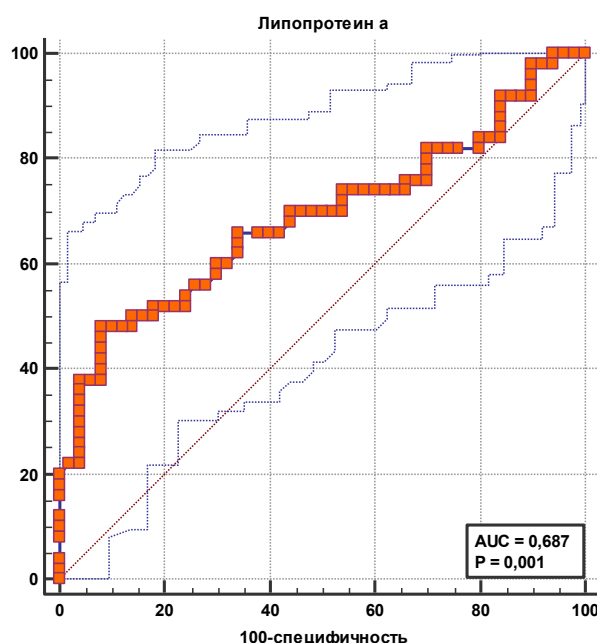


Рисунок 1. ROC-кривая прогностической значимости липопротеина (а) в отношении риска развития НАЖБП

Пример 1. Пациент Ч., 38 лет. Жалобы при скрининге: повышенная утомляемость, периодически тошнота. При анализе лабораторных данных уровень Липопротеина А составил 75,36 мкг/мл, количество висцерального жира – 10 кг. При расчете вероятности наличия НАЖБП согласно разработанной нами диагностической модели $\text{logit}(p)$ составил 2,09, следовательно, у пациента высокий риск наличия НАЖБП. По данным ультразвукового исследования высокого разрешения органов брюшной полости: диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, неоднородность структуры печени, стеатоз. Результаты УЗИ подтвердили наличие у пациента НАЖБП.

Пример 2. Пациент П., 25 лет. Жалобы при скрининге: повышенная утомляемость, периодически вздутие живота. При анализе лабораторных данных уровень Липопротеина А составил 23,25 мкг/мл, количество висцерального жира – 3 кг. При расчете вероятности наличия НАЖБП согласно разработанной нами диагностической модели $\text{logit}(p)$ составил –1,39, следовательно, у пациента низкий риск наличия НАЖБП. По данным ультразвукового исследования высокого разрешения органов брюшной полости патологии органов брюшной полости не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время наблюдается неоднородность данных, касающихся ассоциации Лп (а) с НАЖБП [14]. Эпидемиологические и клинические исследования подтвердили наличие причинно-следственной связи между повышенными уровнями Лп (а) и риском сердечно-сосудистых заболеваний [15]. В то же время ряд противоречивых результатов указывает на взаимосвязь концентрации Лп (а) с другими метаболическими расстройствами [16]. В частности, установлено, что уровни Лп (а) имеют обратную зависимость от риска развития сахарного диабета 2 типа [17]. Кроме того, НАЖБП тесно связана с различными метаболическими нарушениями, такими как гиперлипидемия. В отличие от других традиционных липидных показателей, применяемых для диагностики гиперлипидемии, уровни Лп (а) не подвержены значительному влиянию возраста, пола, состояния натошак или факторов образа жизни, таких как диета и физическая активность [18]. Также общепризнано, что уровни Лп (а) остаются относительно постоянными на протяжении всей жизни человека. В нескольких исследованиях оценивалась взаимосвязь между уровнями Лп (а) и хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, предполагая, что уровень циркулирующего Лп (а) снижается при гепатодепрессии [19].

В исследовании Национального обследования здоровья и питания (NHANES) III на данных 2308 участников было показано, что более высокие уровни Лп (а) были значительно связаны с пониженным риском НАЖБП. Авторы также показали, что среди лиц в возрасте ≥ 50 лет более высокие уровни Лп (а) значительно

снижали риск НАЖБП с четкой тенденцией к снижению риска НАЖБП по мере повышения уровней Лп (а). Кроме того, у лиц без сахарного диабета 2-го типа более высокие уровни Лп (а) были значительно связаны с более низким риском НАЖБП, тогда как у лиц с сахарным диабетом 2-го типа значимой связи не наблюдалось [20]. Это говорит о том, что защитный эффект Лп (а) против НАЖБП может быть реализован посредством стабильного линейного механизма, а не посредством нелинейных или сложных взаимодействий. Исходя из этого, уровни Лп (а) потенциально могут служить биомаркером для оценки риска НАЖБП.

Другие исследования также подтвердили обратную корреляцию между Лп (а) и НАЖБП. В этих исследованиях концентрации Лп (а) снижались с увеличением тяжести НАЖБП, а распространенность НАЖБП снижалась в более высоких терцилях концентраций Лп (а) [21]. Уровни Лп (а) были значительно выше у пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени (стеатозом печени) по сравнению с пациентами с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), а концентрации Лп (а) были обратно пропорциональны баллонированию гепатоцитов, дольковому воспалению и фиброзу [19].

В нашем исследовании были только молодые пациенты преимущественно со стеатозом без значимого фиброза и цирроза печени. Следовательно, полученные нами данные не противоречат актуальным современным публикациям.

Таким образом, дальнейшее изучение роли Лп (а) в регуляции метаболизма и его базовых механизмов может не только углубить наше понимание патогенеза НАЖБП, но и предоставить новые идеи для профилактики и лечения различных заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [22].

Заключение

Настоящее исследование оценивало связь между уровнями Лп (а) и риском НАЖБП. Результаты показали, что более высокие уровни Лп (а) были значительно связаны с повышенным риском НАЖБП у молодых людей. Это говорит о том, что Лп (а) может быть потенциальным биомаркером, связанным с риском НАЖБП. В клинической практике измерение уровней Лп (а) в группах высокого риска может улучшить ранний скрининг и стратификацию риска НАЖБП. Более того, интеграция определения уровней Лп (а) в персонализированные стратегии ведения пациентов может помочь снизить риск развития и прогрессирования НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой связи с целью выяснения основных патофизиологических механизмов.

Список литературы

1. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Трошина Е. А., Шестакова М. В., Маев И. В., Бредер В. В., Гейвандова Н. И., Дощицин В. Л., Дудинская Е. Н., Ершова Е. В., Кодзоева Х. Б., Комшилова К. А., Корочанская Н. В., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Надинская М. Ю., Никитин И. Г., Погосова Н. В., Тарзиманова А. И., Шамхалова М. Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. 32 (4). 104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
2. Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // *Hepatology*. 2023. 77 (4). 1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
3. Polyzos S. A., Kechagias S., Tsochatzis E. A. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2021. 54 (8). 1013–1025. DOI: 10.1111/apt.16575
4. Friedman S., Neuschwander-Tetri B., Rinella M., Sanyal A. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies // *Nature medicine*. 2018. 24 (7). 908–922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
5. Bhatia H., Becker R., Leibundgut G., Patel M., Lacaze P., Tonkin A., Narula J., Tsimikas S. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease // *Nature reviews cardiology*. 2024. 21 (5). 299–311. DOI: 10.1038/s41569-023-00947-2
6. Wang Z., Yan X., Fang L., Tang J., Zhang J. Association between lipoprotein(a), fibrinogen and their combination with all-cause, cardiovascular disease and cancer-related mortality: findings from the NHANES // *BMC public health*. 2024. 24 (1). 1927. DOI: 10.1186/s12889-024-19443-4
7. Wang Z., Li M., Li J., Liu N. Association of lipoprotein(a) with all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study // *European journal of internal medicine*. 2022. 106. 63–70. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.09.010
8. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies // *Journal of the American college of cardiology*. 2017. 69 (6). 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
9. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) // *Journal of lipid research*. 2016. 57 (8). 1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314
10. Fan C., Ling-Hu A., Sun D., Gao W., Zhang C., Duan X., Li H., Tian W., Yu Q., Ke Z. Nobiletin ameliorates hepatic lipid deposition, oxidative stress, and inflammation by mechanisms that involve the Nrf2/NF- κ B axis in nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2023. 71 (50). 20105–20117. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06498
11. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of hepatology*. 2015. 62 (3). 720–733. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039
12. Панкова Е. Д., Чулков В. С., Чулков В. С., Минина Е. Е., Эктова Н. А., Дмитриева А. Ю., Гасанов М. 3. Факторы кардиометаболического риска,

метаболический профиль и композиционный состав тела у лиц молодого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025. 24 (4). 33–39. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4094

13. Chulkov V., Pankova E., Gavrilova E., Chulkov V., Minina E., Gasanov M. Lipoprotein a as a predictor of NAFLD in young adults // Atherosclerosis. 2024. 395. 117788. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117788

14. Kronenberg F., Mora S., Stroes E., Ference B., Arsenault B., Berglund L., Dweck M., Koschinsky M., Lambert G., Mach F., McNeal C., Moriarty P., Natarajan P., Nordestgaard B., Parhofer K., Virani S., von Eckardstein A., Watts G., Stock J., Ray K., Tokgözoğlu L., Catapano A. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement // European heart journal. 2022. 43 (39). 3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361

15. Zewinger S., Kleber M., Tragante V., McCubrey R., Schmidt A., Direk K., Laufs U., Werner C., Koenig W., Rothenbacher D., Mons U., Breitling L., Brenner H., Jennings R., Petrakis I., Triem S., Klug M., Filips A., Blankenberg S., Waldeyer C., Sinning C., Schnabel R., Lackner K., Vlachopoulou E., Nygård O., Svingen G., Pedersen E., Tell G., Sinisalo J., Nieminen M., Laaksonen R., Trompet S., Smit R., Sattar N., Jukema J., Groesdonk H., Delgado G., Stojakovic T., Pilbrow A., Cameron V., Richards A., Doughty R., Gong Y., Cooper-DeHoff R., Johnson J., Scholz M., Beutner F., Thiery J., Smith J., Vilmundarson R., McPherson R., Stewart A., Cresci S., Lenzini P., Spertus J., Olivieri O., Girelli D., Martinelli N., Leihner A., Saely C., Drexel H., Mündlein A., Braund P., Nelson C., Samani N., Kofink D., Hoefer I., Pasterkamp G., Quyyumi A., Ko Y., Hartiala J., Allayee H., Tang W., Hazen S., Eriksson N., Held C., Hagström E., Wallentin L., Akerblom A., Siegbahn A., Karp I., Labos C., Pilote L., Engert J., Brophy J., Thanassoulis G., Bogaty P., Szczeklik W., Kaczor M., Sanak M., Virani S., Ballantyne C., Lee V., Boerwinkle E., Holmes M., Horne B., Hingorani A., Asselbergs F., Patel R.; GENIUS-CHD consortium; Krämer B., Scharnagl H., Fliser D., März W., Speer T. Relations between lipoprotein (a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease: a molecular and genetic association study // Lancet diabetes and endocrinology. 2017. 5 (7). 534–543. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30096-7

16. Langsted A., Nordestgaard B., Kamstrup P. Low lipoprotein(a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study // European heart journal. 2021. 42 (12). 1147–1156. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1085

17. Gudbjartsson D., Thorgerirsson G., Sulem P., Helgadottir A., Gylfason A., Saemundsdottir J., Bjornsson E., Norddahl G., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Eggertsson H., Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Indridason O., Palsson R., Jonasson F., Jonsdottir I., Eyjolfsson G., Sigurdardottir O., Olafsson I., Danielsen R., Matthiasson S., Kristmundsdottir S., Halldorsson B., Hreidarsson A., Valdimarsson E., Gudnason T., Benediktsson R., Steinthorsdottir V., Thorsteinsdottir U., Holm H., Stefansson K. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes // Journal of the American college of cardiology. 2019. 74 (24). 2982–2994. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019

18. Кролевец Т. С., Сыровенко М. И., Ливзан М. А. Образ жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: оценка пищевых привычек и физической активности // Доказательная гастроэнтерология. 2023. 12 (4). 43–53. DOI: 10.17116/dokgastro20231204143

19. Meroni M., Longo M., Lombardi R., Paolini E., Macchi C., Corsini A., Sirtori C., Fracanzani A., Ruscica M., Dongiovanni P. Low lipoprotein (a) levels predict hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology communications. 2022. 6 (3). 535–549. DOI: 10.1002/hep4.1830

20. Li C., Li M., Wang Z. There is a linear negative correlation between lipoprotein(a) and non-alcoholic fatty liver disease // *Scientific reports*. 2025. 15. 8538. DOI: 10.1038/s41598-025-93518-z
21. Mehta A., Lee T., Alebna P., Grandhi G., Dixon D., Salloum F., Sanyal A., Siddiqui M. Discordant association of nonalcoholic fatty liver disease with lipoprotein (a) and markers of atherogenic dyslipidemia // *Journal of clinical lipidology*. 2023. 17 (6). 828–833. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.003
22. Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома // *Артериальная гипертензия*. 2020. 26 (4). 371–382. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382

References

1. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Troshina E. A., Shestakova M. V., Maev I. V., Breder V. V., Gheivandova N. I., Doshchitsin V. L., Dudinskaya E. N., Ershova E. V., Kodzoeva Kh. B., Komshilova K. A., Korochanskaya N. V., Mayorov A. Yu., Mishina E. E., Nadinskaya M. Yu., Nikitin I. G., Pogossova N. V., Tarzimanova A. I., Shamkhalova M. Sh. Clinical practice guidelines of the Russian scientific liver society, Russian gastroenterological association, Russian association of endocrinologists, Russian association of gerontologists and geriatricians and National society for preventive cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease // *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2022. 32 (4). 104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140 (In Russian).
2. Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // *Hepatology*. 2023. 77 (4). 1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
3. Polyzos S. A., Kechagias S., Tsochatzis E. A. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2021. 54 (8). 1013–1025. DOI: 10.1111/apt.16575
4. Friedman S., Neuschwander-Tetri B., Rinella M., Sanyal A. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies // *Nature medicine*. 2018. 24 (7). 908–922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
5. Bhatia H., Becker R., Leibundgut G., Patel M., Lacaze P., Tonkin A., Narula J., Tsimikas S. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease // *Nature reviews cardiology*. 2024. 21 (5). 299–311. DOI: 10.1038/s41569-023-00947-2
6. Wang Z., Yan X., Fang L., Tang J., Zhang J. Association between lipoprotein (a), fibrinogen and their combination with all-cause, cardiovascular disease and cancer-related mortality: findings from the NHANES // *BMC public health*. 2024. 24 (1). 1927. DOI: 10.1186/s12889-024-19443-4
7. Wang Z., Li M., Li J., Liu N. Association of lipoprotein (a) with all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study // *European journal of internal medicine*. 2022. 106. 63–70. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.09.010
8. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies // *Journal of the American college of cardiology*. 2017. 69 (6). 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042

9. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) // *Journal of lipid research*. 2016. 57 (8). 1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314
10. Fan C., Ling-Hu A., Sun D., Gao W., Zhang C., Duan X., Li H., Tian W., Yu Q., Ke Z. Nobiletin ameliorates hepatic lipid deposition, oxidative stress, and inflammation by mechanisms that involve the Nrf2/NF- κ B axis in nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2023. 71 (50). 20105–20117. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06498
11. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of hepatology*. 2015. 62 (3). 720–733. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039
12. Pankova E. D., Chulkov V. S., Chulkov V. S., Minina E. E., Ektova N. A., Dmitrieva A. Yu., Gasanov M. Z. Cardiometabolic risk factors, metabolic profile and body composition in young adults with non-alcoholic fatty liver disease // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2025. 24 (4). 33–39. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4094 (In Russian).
13. Chulkov V., Pankova E., Gavrilova E., Chulkov V., Minina E., Gasanov M. Lipoprotein a as a predictor of NAFLD in young adults // *Atherosclerosis*. 2024. 395. 117788. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117788
14. Kronenberg F., Mora S., Stroes E., Ference B., Arsenault B., Berglund L., Dweck M., Koschinsky M., Lambert G., Mach F., McNeal C., Moriarty P., Natarajan P., Nordestgaard B., Parhofer K., Virani S., von Eckardstein A., Watts G., Stock J., Ray K., Tokgözoğlu L., Catapano A. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement // *European heart journal*. 2022. 43 (39). 3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361
15. Zewinger S., Kleber M., Tragante V., McCubrey R., Schmidt A., Direk K., Laufs U., Werner C., Koenig W., Rothenbacher D., Mons U., Breitling L., Brenner H., Jennings R., Petrakis I., Triem S., Klug M., Filips A., Blankenberg S., Waldeyer C., Sinning C., Schnabel R., Lackner K., Vlachopoulou E., Nygård O., Svingen G., Pedersen E., Tell G., Sinisalo J., Nieminen M., Laaksonen R., Trompet S., Smit R., Sattar N., Jukema J., Groesdonk H., Delgado G., Stojakovic T., Pilbrow A., Cameron V., Richards A., Doughty R., Gong Y., Cooper-DeHoff R., Johnson J., Scholz M., Beutner F., Thiery J., Smith J., Vilmundarson R., McPherson R., Stewart A., Cresci S., Lenzini P., Spertus J., Olivieri O., Girelli D., Martinelli N., Leihner A., Saely C., Drexel H., Mündlein A., Braund P., Nelson C., Samani N., Kofink D., Hoefer I., Pasterkamp G., Quyyumi A., Ko Y., Hartiala J., Allayee H., Tang W., Hazen S., Eriksson N., Held C., Hagström E., Wallentin L., Akerblom A., Siegbahn A., Karp I., Labos C., Pilote L., Engert J., Brophy J., Thanassoulis G., Bogaty P., Szczeklik W., Kaczor M., Sanak M., Virani S., Ballantyne C., Lee V., Boerwinkle E., Holmes M., Horne B., Hingorani A., Asselbergs F., Patel R.; GENIUS-CHD consortium; Krämer B., Scharnagl H., Fliser D., März W., Speer T. Relations between lipoprotein (a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease: a molecular and genetic association study // *Lancet diabetes and endocrinology*. 2017. 5 (7). 534–543. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30096-7
16. Langsted A., Nordestgaard B., Kamstrup P. Low lipoprotein(a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study // *European heart journal*. 2021. 42 (12). 1147–1156. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1085
17. Gudbjartsson D., Thorgeirsson G., Sulem P., Helgadóttir A., Gylfason A., Saemundsdóttir J., Björnsson E., Norddahl G., Jonasdóttir A., Jonasdóttir A., Eggertsson H., Gretarsdóttir S., Thorleifsson G., Indridason O., Palsson R., Jonasson F., Jonsdóttir I., Eyjólfsson G., Sigurdardóttir O., Olafsson I., Danielsen R., Matthiasson S., Kristmundsdóttir S., Halldorsson B., Hreidarsson A., Valdimarsson E., Gudnason T.,

Benediktsson R., Steinhorsdottir V., Thorsteinsdottir U., Holm H., Stefansson K. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes // Journal of the American college of cardiology. 2019. 74 (24). 2982–2994. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019

18. Krolevets T. S., Syrovenko M. I., Livzan M. A. Lifestyle of patients with non-alcoholic fatty liver disease: assessment of dietary habits and physical activity // Russian journal of evidence-based gastroenterology. 2023. 12 (4). 43–53. DOI: 10.17116/dokgastro20231204143 (In Russian).

19. Meroni M., Longo M., Lombardi R., Paolini E., Macchi C., Corsini A., Sirtori C., Fracanzani A., Ruscica M., Dongiovanni P. Low lipoprotein (a) levels predict hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology communications. 2022. 6 (3). 535–549. DOI: 10.1002/hep4.1830

20. Li C., Li M., Wang Z. There is a linear negative correlation between lipoprotein(a) and non-alcoholic fatty liver disease // Scientific reports. 2025. 15. 8538. DOI: 10.1038/s41598-025-93518-z

21. Mehta A., Lee T., Alebna P., Grandhi G., Dixon D., Salloum F., Sanyal A., Siddiqui M. Discordant association of nonalcoholic fatty liver disease with lipoprotein (a) and markers of atherogenic dyslipidemia // Journal of clinical lipidology. 2023. 17 (6). 828–833. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.003

22. Chulkov V. S., Lenets E. A., Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Minina E. E., Zhdanova O. V. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome // Arterial hypertension. 2020. 26 (4). 371–382. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382 (In Russian).

Информация об авторах

Панкова Екатерина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-6301-7630, katerinachelsma@yandex.ru

Чулков Владислав Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1948-8523, vlad.chulkov.1989@mail.ru

Эктова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-4416-0853, Ektnachel@mail.ru

Минина Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1405-251X, eminina79@mail.ru

Сумеркина Вероника Андреевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0003-4842-0875, veronika.sumerkina@mail.ru

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

Редакторская статья

ЗАСЛУЖЕННОМУ ДЕЯТЕЛЮ НАУКИ РФ ВЛАДИМИРУ НИКОЛАЕВИЧУ ТРЕЗУБОВУ – 80

18 июня 2025 года исполнилось 80 лет члену редакционной коллегии журнала «Вестник НовГУ» Владимиру Николаевичу Трезубову – заслуженному деятелю науки РФ, дважды лауреату премии Правительства России, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

Владимир Николаевич окончил стоматологический факультет Калининского государственного медицинского института в 1967 году. Сразу после выпуска он приступил к профессиональной деятельности в ортопедических отделениях Барнаульской городской, Калининской городской № 1 и институтской стоматологической поликлиники. Он долгие годы работал в родной Alma Mater, где под руководством известного российского стоматолога, заслуженного деятеля науки России профессора Е. И. Гаврилова проходило становление молодого ученого, педагога, клинициста.

В 1973 году после окончания аспирантуры он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рентгеноцефалометрический анализ челюстно-лицевой области у лиц с ортогнатическим прикусом». В 1989 году в Центральном научно-исследовательском институте стоматологии Минздрава СССР Владимиром Николаевичем была успешно защищена докторская диссертация «Приспособительные реакции у больных на ортопедическом стоматологическом приеме (особенности состояний эмоционального напряжения, их профилактика и коррекция)». В том же году он был избран на должность заведующего кафедрой ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Первого Ленинградского медицинского института имени академика И. П. Павлова, плодотворно работает более 35 лет.

Профессор Трезубов – член Учёного совета университета, эффективно участвует в работе методического, диссертационного и факультетского советов, является председателем цикловой методической комиссии по стоматологии. За 53 года преподавательской деятельности он зарекомендовал себя как опытный клиницист, высококвалифицированный педагог и авторитетный ученый. Его работа по преддипломному и последипломному обучению стоматологов, зубных врачей и зубных техников, по мнению многих экспертов отрасли, приносит огромный положительный результат. Лекции, семинары и практические занятия Владимир Николаевич проводит на высоком методическом уровне, и поэтому они пользуются стабильным высоким спросом среди студентов, коллег и представителей профессионального сообщества.

Колоссальный управленческий опыт Владимир Николаевич получил в процессе руководства кафедрами стоматологии и ортопедической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета, кафедрой дополнительного образования по стоматологическим специальностям Института медицинского образования Новгородского

государственного университета имени Ярослава Мудрого. В 1999 году он был избран член-корреспондентом, а в 2004 году – действительным членом Российской академии естественных наук.

Профессор Трезубов – постоянный участник российских и международных научно-практических форумов, член редколлегии и рецензент журнала «Стоматология», «Вестник Авиценны», «Вестник Новгородского государственного университета» и других изданий. Им опубликовано более 800 научных и учебно-методических работ, в том числе более 100 методических разработок, 50 научных пособий, 8 справочников, 2 руководства, 4 словаря и 8 учебников с грифами Минздрава РФ, Минобрнауки РФ и УМО по медицинскому образованию вузов России.

Под научным руководством и при научном консультировании В. Н. Трезубова успешно защищены 11 докторских и 43 кандидатских диссертаций. Как врач высшей категории, он использует современные методы диагностики и лечения, проводит консультации и протезирование пациентов с тяжелыми патологиями жевательного аппарата, является признанным экспертом по качеству оказания ортопедической стоматологической помощи. Его научные исследования направлены на создание и совершенствование материалов, методов диагностики, терапии и прогнозирования результатов лечения. Эти достижения подтверждаются 15 дипломами за научные открытия, 52 авторскими свидетельствами и патентами на изобретения, полезные модели, государственная регистрация Роспатентом авторских компьютерных программ.

За свою профессиональную деятельность Владимир Николаевич был удостоен правительственных наград: почетное звание «Заслуженный деятель науки России» (2003 г.), медаль ордена «За заслуги перед отечеством» (2010 г.), лауреат премии Правительства России в области образования (2016 г.), лауреат премии Правительства России в области науки и техники (2018 г.), лауреат премии Правительства Санкт-Петербурга в области высшего образования и среднего профессионального образования (2025 г.).

Медицинский институт Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого и коллектив кафедры дополнительного образования по стоматологическим специальностям имеет честь поздравить юбиляра на страницах журнала «Вестник НовГУ» и сердечно желают Владимиру Николаевичу крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, успехов в достижении всех целей и планов!

С глубоким уважением и надеждой на плодотворное сотрудничество,
редакция журнала «Вестник Новгородского государственного университета»

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК НОВГУ»

Рукопись статьи должна быть тщательно вычитана автором (-ами) перед предоставлением в редакцию журнала.

К рассмотрению принимается только полный комплект документов:

- 1) статья, оформленная строго в соответствии с требованиями;
- 2) лицензионный договор от каждого соавтора статьи;
- 3) экспертное заключение о возможности опубликования (экспортный контроль);
- 4) заключение о возможности открытого опубликования (государственная тайна).

Автор подписывает *Лицензионный договор о предоставлении права использования произведения* на русском языке (для зарубежных авторов – его *английскую версию*). Если у статьи несколько соавторов, лицензионный договор составляется *на каждого из них в отдельности*. При возникновении затруднений воспользуйтесь "Памяткой по заполнению лицензионного договора", высылаемой редакцией по запросу.

В экспертных заключениях *обязательно* должны быть: подпись эксперта (-ов), руководителя экспертной группы или руководителя организации; гербовая печать / печать организации, дата. Отсканированная копия экспертного заключения, лицензионный договор и электронный вариант статьи отправляются в редакцию журнала по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru.

Комплект документов считается принятым к рассмотрению *после официального подтверждения*, поступившего ответным письмом с электронной почты журнала. Если у статьи несколько соавторов, необходимо указать, кто является корреспондирующим автором.

Все полученные статьи после рассмотрения по формальным признакам подвергаются обязательному рецензированию. Качество публикуемых статей контролируется редколлегией, в состав которой входят ведущие ученые российских и зарубежных вузов и академических институтов.

Плата с авторов за публикацию не взимается, гонорары не выплачиваются, поступившие в редакцию материалы не возвращаются.

Напоминаем нашим авторам, что научный журнал «Вестник НовГУ» включен в Перечень ВАК с 2010 г., с 2022 г. в ранжированном списке ему присвоена категория К2. Все вопросы, связанные с публикацией, сроками, оформлением сопроводительных документов следует направлять на электронную почту редакции vestnik@novsu.ru.

С уважением, редакция журнала



Журнал «Вестник Новгородского государственного университета»
входит в перечень ведущих научных журналов и изданий России,
рекомендуемых ВАК РФ для публикации трудов соискателей
ученых степеней, включен в базу «Российского индекса
научного цитирования» (РИНЦ)