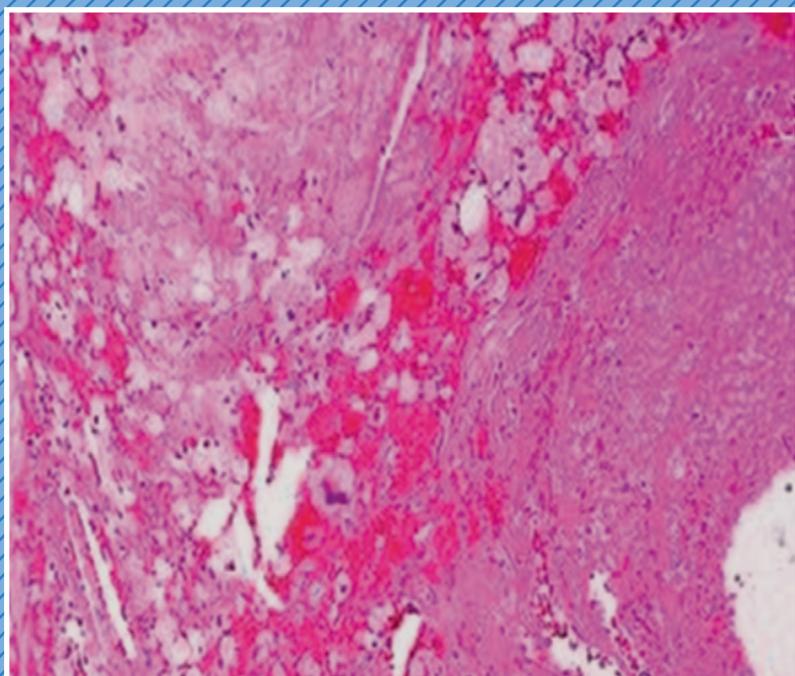


ISSN 2658-6584
eISSN 2658-6576

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2023
Volume 8
3

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2023, VOLUME 8, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2), Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: ll2007@inbox.ru.

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: ll2007@inbox.ru.

Статьи просьба направлять по адресу: avas7@mail.ru
Please send articles to: avas7@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 10. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 10. Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 117. Дата выхода 27.09.2023.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100. Order 117. Release date 27.09.2023.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия:

Главный редактор

д. м. н., профессор **А.Г. Васильев**
(Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора

д. м. н., профессор **Н.Р. Карелина**
(Санкт-Петербург)

Технический редактор

М.А. Пахомова

д. м. н., профессор **И.А. Виноградова**
(Петрозаводск)

д. м. н., профессор **Е.В. Зиновьев**
(Санкт-Петербург)

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. **А.М. Иванов**
(Санкт-Петербург)

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. **Е.Н. Имянитов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **К.Л. Козлов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н. профессор **А.С. Колбин**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **А.М. Королюк**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **С.А. Лытаев**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **А.Т. Марьянович**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **Д.С. Медведев**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **Г.Л. Микиртичан**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **А.А. Миронов** (Италия)

д. м. н., профессор **И.Б. Михайлов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **В.И. Николаев**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **В.О. Полякова**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **А.М. Савичева**
(Санкт-Петербург)

к. м. н., доцент **Л.П. Чурилов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н. профессор **П.Д. Шабанов**
(Санкт-Петербург)

Editorial Board:

Head Editor

Professor **A.G. Vasilev**, MD, PhD
(Saint Petersburg)

Head Editor-in-Chief

Professor **N.R. Karelina**, MD, PhD
(Saint Petersburg)

Technical Editor

M.A. Pahomova

I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.
(Petrozavodsk)

E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS
(Saint Petersburg)

E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS
(Saint Petersburg)

K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.
(Saint Petersburg)

D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

L.P. Churilov, MD, PhD
(Saint Petersburg)

P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

2023, ТОМ 8, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А. С. Шабунин, Е. В. Зиновьев,
С. В. Виссарионов, М. С. Асадулаев, А. Ю. Макаров,
А. М. Федюк, Т. С. Рыбинских, П. А. Першина,
Д. В. Костяков, А. В. Семиглазов,
С. Н. Пятакова*

Оценка эффективности лечения ожогов III степени пептидом
HLDF6 и наночастицами серебра в геле Carbopol 2020
в эксперименте *in vivo* 4

*И. А. Барсук, А. А. Кокорина, Н. В. Белый, С. С. Дебенюк,
Н. С. Деданишвили, Р. И. Глушаков*

Сравнение методик получения ацеллюлярного дермального
матрикса 12

М. Д. Кашпанов, И. А. Новикова, О. А. Харьковская

Особенности полиморбидной патологии у пациентов
г. Мурманска с остеоартритом, имеющих различный уровень
витамина D 18

М. М. Швецов, А. К. Иорданишвили, А. Н. Белогорцева

Исследование функциональной резистентности эмали зубов
у подростков Санкт-Петербурга и возможностей
ее повышения в домашних условиях 26

О. С. Чепуряева

Сравнительная оценка электромиографов, применяемых
в клинике, методом экспертных оценок 31

ОБЗОРЫ

О. Г. Литовченко, Н. Г. Гаджибекова

Функциональные особенности кардиореспираторной системы
пришлого населения, проживающего в районах Крайнего
Севера и приравненных к ним местностях
(обзор литературы) 36

В. Н. Цыган, М. А. Антюхин, А. С. Парцерняк

Новый взгляд на протективную роль мелатонина
при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии 50

ORIGINAL PAPERS

*A. S. Shabunin, E. V. Zinoviev,
S. V. Vissarionov, M. S. Asadulaev, A. Yu. Makarov,
A. M. Fedyuk, T. S. Rybinskikh, P. A. Pershina,
D. V. Kostyakov, A. V. Semiglazov,
S. N. Pyatakova*

Evaluation of the efficacy of treatment of 3rd degree burns with
HLDF6 peptide and silver nanoparticles in Carbopol 2020 gel
in vivo experiment 4

*I. A. Barsuk, A. A. Kokorina, N. V. Belyi, S. S. Debenok,
N. S. Dedanishvili, R. I. Glushakov*

Comparison of three different methods for processing acellular
dermal matrix 12

M. D. Kashpanov, I. A. Novikova, O. A. Har'kova

Polymorbid pathology in the city of Murmansk in patients with
osteoarthritis having various vitamin D level 18

M. M. Shvetsov, A. K. Iordanishvili, A. N. Belogortseva

Increasing functional resistance of teeth to caries by means
of home routines in adolescents of St. Petersburg 26

O. S. Chepuryaeva

Comparative rating of electromyographs used in clinic
by means of expert evaluations method 31

REVIEWS

O. G. Litovchenko, N. G. Gadzhibekova

Functional features of the cardiorespiratory system of the alien
population living in the regions of the Far North and areas
equated to them (literature review) 36

V. N. Tsygan, M. A. Antyukhin, A. S. Parcernyak

A new look at the protective role of melatonin in case
of polymorbid cardiovascular pathology 50

<i>И. А. Латыпов, С. С. Пурвеев, М. С. Некрасов, Н. С. Деданишвили, Н. С. Тагиров</i>	<i>I. A. Latypov, S. S. Purveev, M. S. Nekrasov, N. S. Dedanishvili, N. S. Tagirov</i>
Современные представления о механизмах артериального тромбоза. Артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции 61	Contemporary concept of arterial thrombosis mechanisms. Arterial thrombosis in case of COVID infection 61

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А. А. Кучай, А. Н. Липин, Н. Р. Карелина, Н. Н. Груздев, К. А. Аتماдзас, Л. Ю. Артюх, О.Ю. Смирнова, А.В. Зайцева</i>	<i>A. A. Kuchay, A. N. Lipin, N. R. Karelina, N. N. Gruzdev, K. A. Atmatzas, L. Yu. Artyukh, O. Yu. Smirnova, A. V. Zaicheva</i>
COVID-19 у пациентов с острой ишемией конечностей 69	COVID-19 in patients with acute limb ischemia 69

CLINICAL CASE

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 76	Rules for authors 76
------------------------------	----------------------------

INFORMATION

УДК 616.5-001.17-082-07-089+57.085.1+616.5-003.93+591.169.2+612.085.1
DOI: 10.56871/RBR.2023.37.44.001

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ III СТЕПЕНИ ПЕПТИДОМ HLDF6 И НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА В ГЕЛЕ CARBOROL 2020 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

© Антон Сергеевич Шабунин¹, Евгений Владимирович Зиновьев², Сергей Валентинович Виссарионов¹, Марат Сергеевич Асадулаев¹, Александр Юрьевич Макаров¹, Андрей Михайлович Федюк¹, Тимофей Сергеевич Рыбинских¹, Полина Андреевна Першина², Денис Валерьевич Костяков², Александр Владимирович Семиглазов², Светлана Николаевна Пятакова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, 64–68

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

Контактная информация: Евгений Владимирович Зиновьев — д.м.н., профессор, руководитель отдела термических поражений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. E-mail: evz@list.ru ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

Для цитирования: Шабунин А.С., Зиновьев Е.В., Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Макаров А.Ю., Федюк А.М., Рыбинских Т.С., Першина П.А., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Пятакова С.Н. Оценка эффективности лечения ожогов III степени пептидом HLDF6 и наночастицами серебра в геле Carborol 2020 в эксперименте *in vivo* // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 4–11.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.37.44.001>

Поступила: 15.06.2023

Одобрена: 05.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Введение. На территории Российской Федерации ежегодно регистрируется от 250 до 280 тысяч пострадавших с глубокими термическими ожогами кожи, в каждом шестом случае травмированными являются несовершеннолетние пациенты. Летальность при термическом поражении составляет 7,2%, но при обширных глубоких ожогах может достигать значения 13–14%. Признанным стандартом лечения является раннее начало хирургического вмешательства у пациентов с глубокими термическими ожогами, что делает актуальным поиск ранозаживляющих средств, позволяющих сократить сроки стационарного лечения и снизить риски развития инфекционных осложнений. **Цель** — оценить эффективность гидрогеля Карбопола с введенными наночастицами серебра и пептида HLDF6 в лечении термических ожогов кожи III степени *in vivo*. **Материалы и методы.** Структура работы представлена экспериментальным исследованием. Работа выполнена на 50 самцах крыс линии Wistar, средней массой 230–250 г. Животные были разделены на 5 групп в зависимости от применяемой концентрации пептида HLDF6 в геле Carborol 2020. Для оценки эффективности применяли образцы гидрогеля Carborol ETD 2020 (0,5%), содержащие наносеребро 0,00015% и пептид HLDF6 с концентрациями 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% и 0,00001%. В процессе работы применяли планиметрический метод оценки динамики заживления ран. Полученные данные подвергали статистическому анализу с применением U-параметра Манна–Уитни. **Результаты.** В ходе исследования установлено, что применение геля с содержанием 0,0001 и 0,00001% доз пептида HLDF6 демонстрирует активизацию процессов заживления на 14-е сутки на 45,8% и 31,7% соответственно ($p < 0,01$), а также снижает частоту развития гнойных осложнений на 62,5% ($p < 0,05$). Концентрация пептида 0,01% демонстрирует увеличение сроков лечения, а 0,001% — отсутствие достоверных различий относительно контрольной и экспериментальных групп исследования. **Заключение.** Применение малых доз пептида HLDF6 (объемной концентрацией в пределах 10^{-4} – 10^{-5} %) в составе гелевых препаратов при лечении глубоких термических ожогов кожи показывает высокую эффективность. Малые концентрации пептида HLDF6 позволяют существенно активизировать процессы ранозаживления и снизить частоту инфекционных осложнений.



Ключевые слова: ожог кожи; человеческий лейкозный фактор дифференцировки-6; наночастицы серебра; комбустиология; репаративная регенерация; экспериментальное исследование; травматология-ортопедия; восстановление кожного покрова.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT OF 3RD DEGREE BURNS WITH HLDF6 PEPTIDE AND SILVER NANOPARTICLES IN CARBOPOL 2020 GEL *IN VIVO* EXPERIMENT

© Anton S. Shabunin¹, Evgeniy V. Zinoviev², Sergey V. Vissarionov¹, Marat S. Asadulaev¹, Alexander Yu. Makarov¹, Andrey M. Fedyuk¹, Timofey S. Rybinskikh¹, Polina A. Pershina², Denis V. Kostyakov², Alexander V. Semiglazov², Svetlana N. Pyatakova²

¹ National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner. Parkovaya st., 64–68, Saint Petersburg, Pushkin, Russian Federation, 196603

² Saint Petersburg institute of emergency care named after I.I. Dzhanelidze. Budapeshtskaya st., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

Contact information: Evgeniy V. Zinoviev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Thermal Injuries.

E-mail: evz@list.ru ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

For citation: Shabunin AS, Zinoviev EV, Vissarionov SV, Asadulaev MS, Makarov AY, Fedyuk AM, Rybinskikh TS, Pershina PA, Kostyakov DV, Semiglazov AV, Pyatakova SN. Evaluation of the efficacy of treatment of 3rd degree burns with HLDF6 peptide and silver nanoparticles in Carbopol 2020 gel *in vivo* experiment // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 4-11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.37.44.001>

Received: 15.06.2023

Revised: 05.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Introduction. Between 250 and 280 thousand victims of deep thermal burns of the skin are registered annually in the territory of the Russian Federation; in every 6 cases the victims are underage patients. The lethality rate in case of thermal trauma is 7.2%, but in case of extensive deep burns it reaches 13–14%. Early surgical treatment of patients with severe thermal burns is an accepted standard and therefore the search for wound healing agents reducing the period of treatment and the risk of infectious complications is essential. **Objective.** To evaluate the efficacy of carbopol hydrogel with injected silver nanoparticles and HLDF6 peptide in the treatment of thermal burns of grade III skin *in vivo*. **Materials and methods.** The structure of the work is represented by an experimental study. The work was performed on 50 male Wistar rats, with an average weight of 230–250 g. The animals were divided into 5 groups depending on the applied concentration of HLDF6 peptide in Carbopol 2020 gel. Carbopol ETD 2020 hydrogel samples (0.5%) containing 0,00015% nano-silver and HLDF6 peptide with concentrations of 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% and 0,00001% were used to evaluate efficacy. A planimetric method was used to assess the dynamics of wound healing. The obtained data were subjected to statistical analysis using the Mann–Whitney U-parameter. **Results.** Application of 0,0001 and 0,00001% doses of the peptide HLDF6 demonstrated activation of the healing processes on the 14th day of the experiment by 45,8% and 31,7% correspondingly ($p < 0,01$), and also reduced the incidence of purulent complications by 62,5% ($p < 0,05$). The peptide concentration of 0,01% shows an increase in the duration of treatment, and 0,001%, no significant differences in comparison with the control and experimental groups. **Conclusion.** The use of low doses of the HLDF6 peptide (volume concentration in the range of 10^{-4} – 10^{-5} %) in gel preparations in the treatment of deep thermal burns of the skin shows high efficacy. Small concentrations of HLDF6 peptide allow significant activation of wound healing processes.

Key words: skin burn; human leukemia differentiation factor-6; silver nanoparticles; combustiology; reparative regeneration; experimental study; traumatology-orthopedics; skin repair.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение кожных покровов вследствие термических и химических ожогов остается важной и актуальной проблемой современной медицины, и, в частности, комбустиологии и травма-

тологии [1, 2]. На территории Российской Федерации ежегодно регистрируется от 250 до 280 тысяч пострадавших с глубокими термическими ожогами кожи, в каждом шестом случае травмированными являются несовершеннолетние пациенты [14]. Летальность при термическом поражении составляет 7,2%, но

при обширных глубоких ожогах может достигать значения 13–14% [1]. В рамках складывающейся социально-политической ситуации, сопряженной с возрастанием числа и масштаба вооруженных конфликтов [3], возможно предполагать увеличение количества разработок различных ранозаживляющих средств [21], удобных к применению как в условиях стационара, так и вне его [7]. Современная тактика лечения пациентов с ожоговыми поражениями является мультидисциплинарной задачей и проводится с учетом особенностей патогенеза ожоговой болезни и ее осложнений [11, 12, 17]. Благодаря прогрессу медицинской науки внедрены патогенетически обоснованные методики антибактериальной терапии [9], иммунокоррекции [8, 19, 20] и местного лечения раневых дефектов [18]. Принятый стандарт ранней некрэктомии при глубоких термических ожогах кожи делает необходимым поиск новых средств, позволяющих активизировать процессы заживления ран и сократить общие сроки их лечения [1, 13]. Как наиболее перспективные новые методики лечения поверхностных и глубоких ожоговых поражений можно выделить биотехнологические [10], в том числе клеточные продукты [24], комплексные тканеинженерные конструкции на основе биополимерных матриц [23], заселяемые алло- и аутогенными клеточными культурами [13].

Один из перспективных путей повышения эффективности лечения пациентов с обширными глубокими ожогами кожи предусматривает использование ростовых стимуляторов и факторов регенерации [4, 22], в частности эпидермального, фибробластического, тромбоцитарных, вазоэндотелиального факторов роста [15, 16]. Данный принцип верен и для разработки тканеинженерных конструкций [1, 13], где ростовые факторы и биоактивные молекулы вводятся в полимерный матрикс и на его поверхность [4, 12].

Одним из возможных к применению биологически активным веществом может выступить пептид — человеческий лейкозный фактор дифференцировки (ЧЛФД, HLDF) [2, 4], выделенный из культуральной среды клеток человеческого промиелоцитарного лейкоза HL-60 в 1994 году [5, 6]. Установлено, что субстанция HLDF вызывает дифференцировку клеток по гранулоцитарному пути [6]. В структуре данного фактора был обнаружен шестичленный фрагмент HLDF6, который обеспечивает способность полноразмерного фактора индуцировать дифференцировку и ингибировать пролиферацию клеток, в том числе HL-60 [4, 5]. HLDF6 также способен взаимодействовать с липидами клеточных мембран, потенцируя активность цитокинов, участвующих в пролиферации и дифференцировке клеток [2]. В одном из исследований было продемонстрировано, что HLDF6 также увеличивает активность окислительно-восстановительных процессов и повышает метаболическую активность макрофагов [4–6].

Для эффективной доставки и контроля локализации пептида HLDF6 на раневой поверхности предлагается использовать гидрогель редкосшитых акриловых полимеров (карбополов), в частности легко диспергируемый карбопол 2020 [2]. На их основе образуются стабильные гидрогели, которые термически и химически устойчивы. В работе было исследовано

применение геля с вводимыми различными концентрациями целевого пептида [2]. Несмотря на относительно высокую эффективность ранозаживления, выражавшуюся в улучшении планиметрических и гистологических показателей, отмечалось и достаточно высокое число гнойных осложнений в зоне раневого дефекта у всех исследуемых групп [2, 4]. В планируемом нами исследовании применяемые образцы были дополнительно модифицированы антибактериальными агентами, а именно нанодисперсным серебром, с целью создания у них антибактериальных свойств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность гидрогеля карбопола с введенными наночастицами серебра и пептида HLDF6 в лечении термических ожогов кожи III степени *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Структура работы представлена проспективным экспериментальным исследованием, выполнена на 50 самцах крысы линии Wistar, средней массой 230–250 г. Лабораторные животные были разделены на 5 групп, по 10 животных соответственно исследуемым образцам в каждой группе.

Образцы гидрогеля Carbopol ETD 2020 (0,5%), содержащие наносеребро концентрацией в них 0,00015% и пептид HLDF6 с концентрациями 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% и 0,00001%, были получены восстановлением растворенного AgNO₃ в растворе гидрогеля Carbopol ETD 2020, содержащего пептид HLDF6, при температуре 70 °С. В качестве восстановителя использовалась глюкоза.

Описание проводимых манипуляций

В рамках проведенной работы был использован ингаляционный севофлурановый наркоз. Животное вводили в состояние наркоза путем помещения в специальную индукционную камеру с подачей паров севофлурана концентрацией 4%. В течение 5–10 минут развивалась фаза операционного наркоза. После извлечения животного из индукционной камеры анестезию поддерживали при помощи ингаляции паров севофлурана концентрацией 3%.

Для проведения моделирования дефекта животное фиксировали к операционному столу лигатурами. Подготовка операционного поля включала: депиляцию области спины и разметку квадрата в этой области размером 4x4 см. Площадь зоны вмешательства составляла 16 см². После подготовки операционное поле трехкратно обрабатывали спиртовым раствором антисептика. Далее датчиком электротермопары мультиметра Electroline (Китай) определяли температуру кожи и металлической пластины, нагреваемой через резистивный нагревательный элемент. Время экспозиции составляло 10 секунд при температуре на поверхности кожи 95–97 °С. В дальнейшем в асептических условиях осуществляли радикальную некрэктомию до фасции. Брюшным лезвием скаль-

пеля выполняли разрез глубиной 1,5–2 мм. Затем с использованием хирургического пинцета и изогнутых хирургических ножниц проводили сепарацию дермы с прилегающей к ней небольшой толщиной подкожно-жировой клетчатки от собственной фасции спины. Крупные кровотокающие сосуды коагулировали при помощи коагулятора. Полученный дефект промывали 0,9% раствором натрия хлорида комнатной температуры, после чего накладывали кожно-мышечные швы для фиксации краев раны с целью сохранения площади поражения, а также предотвращения преждевременного закрытия раны за счет первичного натяжения, обусловленного анатомо-физиологическими особенностями строения кожи и подкожно-жировой клетчатки крыс. Подшивание осуществляли атравматическим шовным материалом Monocryl 3-0 (Bbraun). При подшивании использовали иглодержатель и хирургический пинцет. Наложение швов выполняли на расстоянии 1 см друг от друга.

После подшивания осуществляли обработку пораженного участка со стороны спины экспериментального животного целевым средством. На рану стандартно наносили 1 мл геля. Повторное нанесение геля выполняли на 7, 14 и 21-е сутки.

Содержание и вывод животных из эксперимента

Содержание экспериментальных животных проводили на базе вивария НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера и оно полностью соответствовало ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014.

В силу высоких требований к чистоте условий содержания, обусловленных наличием массивных повреждений кожных покровов, очистку, помывку и обработку дезинфицирующими растворами клеток экспериментальных животных проводили ежедневно.

Вывод животных из эксперимента осуществляли на 28-е сутки после хирургического вмешательства. Процедура вывода была разработана в соответствии с п. 6.11 ГОСТ 33215-2014 и Рекомендациями Европейской Комиссии по эвтаназии экспериментальных животных и представляла собой внутривенную инъекцию 1 мл раствора лидокаина, проводимую в состоянии глубокого наркоза, что приводило к моментальной остановке сердца.

Утилизацию лабораторных животных и отходов вивария проводили в рамках стандартных процедур утилизации отходов класса «Б».

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности предложенных методик лечения и общий внешний вид ран путем фотографирования проводили с частотой 1 раз каждые 7 суток. Визуальный осмотр ран проводили ежедневно, при этом фиксировали характер отделяемого экссудата, наличие и вид грануляций, сроки отторжения струпа и заживления раневых поверхностей. Площадь раны определяли при помощи планиметрического метода Л.Н. Поповой. Данный метод заключался в наложении специального пленочного материала на поверхность раны, обведении границ и последующем подсчете площади либо путем переноса на миллиметровую бумагу, либо при помощи технических средств.

Кроме того, вычисляли индекс заживления раны по следующей формуле (Фенчин К.И., 1979):

$$\frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot T}$$

где S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сутки.

Данный индекс позволял количественно оценить динамику процесса заживления раны, основываясь на данных планиметрической оценки.

Оценку достоверности различий получаемых результатов проводили при помощи непараметрического анализа, а именно U-параметра Манна–Уитни, на основе которого и определялось значение параметра достоверности p . Данный метод использовался вследствие невозможности применения нормального распределения и распределения Стьюдента в силу малой численности групп, обусловленной требованиями ГОСТ ИСО 10993-2014 ч. 2 и этическими нормами.

Статистическая обработка данных и ее визуализация производилась при помощи программных пакетов MS Excel, OriginR 2016 и Wolfram Mathematica 11.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения экспериментальной работы выживаемость животных составила 100% во всех исследуемых группах. Количество гнойных осложнений на протяжении всего периода лечения составило 4 случая в группе контроля, 1 наблюдение в группе геля-носителя с добавкой наночастиц серебра. Существенных изменений в массе тела у подопытных животных на протяжении всего периода проведения эксперимента выявлено не было.

Результаты планиметрической оценки площади раневых поверхностей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Медианные значения и межквартильные интервалы для полученных выборок

Группа	Значение	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Гель + HLDF6 0,01%	Медиана, см ²	11,39	6,2	3,26	1,32
	IQR, см ²	4,59	3,59	2,97	2,17
Гель + HLDF6 0,001%	Медиана, см ²	9,36	3,46	1,93	1,33
	IQR, см ²	1,58	1,61	1,09	1,26
Гель + HLDF6 0,0001%	Медиана, см ²	9,86	3,16	1,68	0,92
	IQR, см ²	2,57	1,12	1,76	0,76
Гель + HLDF6 Пептид 0,00001%	Медиана, см ²	8,28	2,51	1,61	1,19
	IQR, см ²	1,41	1,33	1,03	0,89
Гель (без HLDF6)	Медиана, см ²	10,5	4,63	1,9	1,985
	IQR, см ²	3,075	3,12	1,48	1,49

На основании полученных результатов было установлено достоверное различие между группами целевых гелей (с присутствием пептида в диапазоне 0,001 и 0,0001%) на 14-е сутки в сравнении с группой контроля. Кроме того, в ходе исследования выявлено достоверное различие между группами с минимальным содержанием пептида (0,0001 и 0,00001%) и группой геля с содержанием 0,01% пептида на 14-е сутки ($p < 0,05$). Наилучший эффект лечения с позиций планиметрии показал гель с частицами серебра и содержанием пептида 0,00001%, как в сравнении с группой контроля, так и с иными гелями ($p < 0,05$).

Необходимо обратить внимание, что выявлен момент повышения эффективности геля при снижении концентрации пептида. В наибольшей мере эти изменения отмечались к 14-м суткам, составляя до 84,3% уменьшения площади раны за 14 суток в группе геля, содержащего 0,00001% пептида, против 58,7% у контрольной группы, 61,3% у группы геля с пептидом в содержании 0,01 и 78,4% у группы геля с пептидом в содержании 0,0001 и 0,0001% за тот же период ($p < 0,05$) (рис. 1).

Для двух групп с наименьшим содержанием пептида не было установлено существенных различий между собой, при этом обе группы демонстрировали значимое улучшение динамики заживления на 14-е сутки как при сопоставлении с

контрольной группой без добавления пептида, так и в группе с его максимальным содержанием.

Одновременно с этим необходимо отметить эффект увеличения площади раневой поверхности на 28-е сутки у группы с содержанием пептида 0,01%, что особенно отчетливо наблюдается на графике динамики индексов заживления (рис. 2).

На графике динамики индексов заживления также возможно выделить крайне высокие значения данного показателя для периода между 7-ми и 14-ми сутками для групп с наименьшим содержанием пептида. Одновременно с этим необходимо подчеркнуть, что группа с наибольшим содержанием пептида не только продемонстрировала наихудшие показатели индексов заживления среди всех исследуемых групп, но и имела пик только на 21-е сутки, в то время как иные группы с содержанием пептида демонстрировали данный пик на 14-е сутки исследования.

ВЫВОДЫ

1. Применение малых доз исследуемого пептида HLDF6 показало себя наиболее эффективно с позиций активизации процессов заживления на 14-е сутки. Гели, включавшие 0,0001 и 0,00001% исследуемого пептида, имели наиболее достоверные

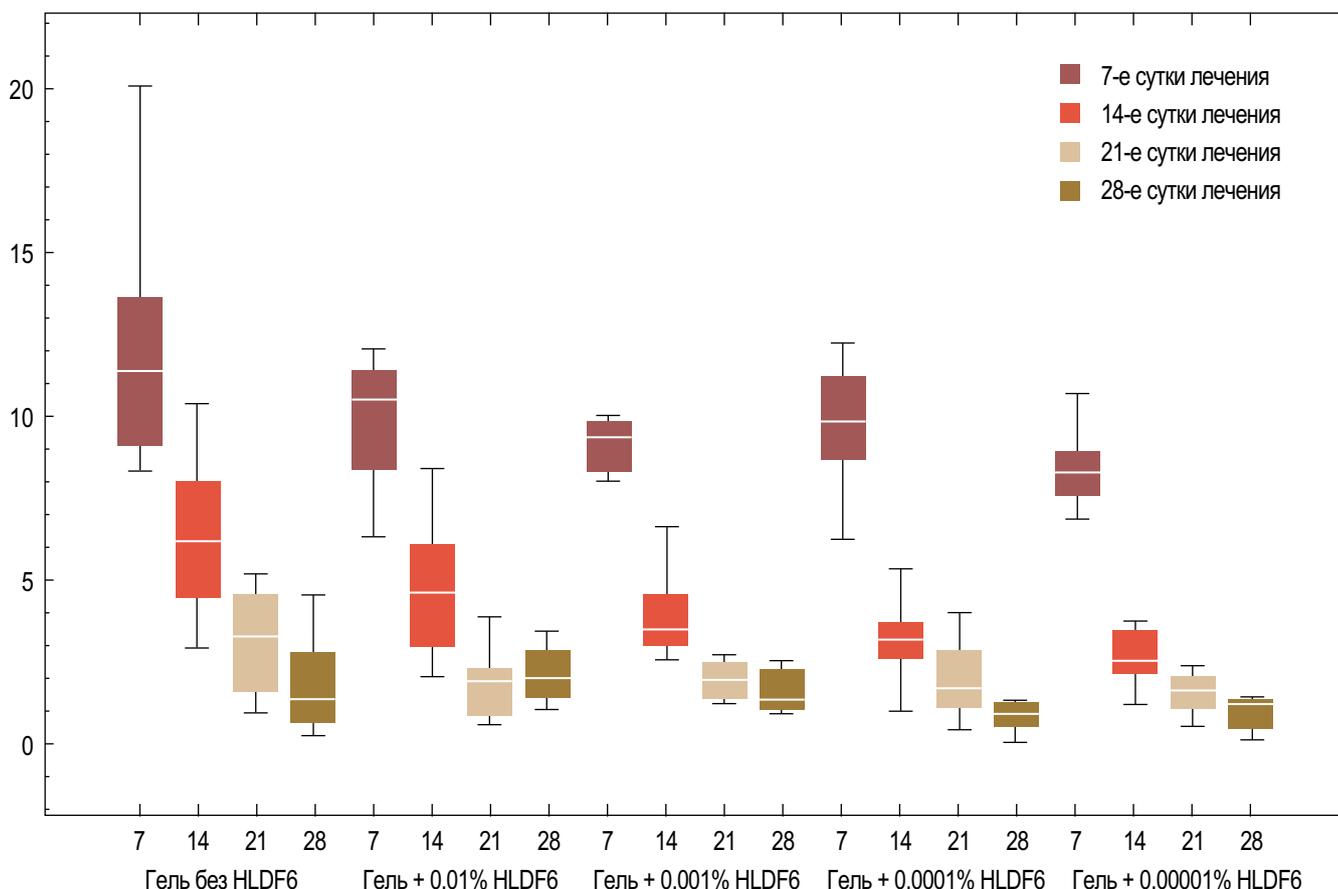


Рис. 1. Диаграмма сравнения площадей раневых поверхностей во всех исследуемых группах

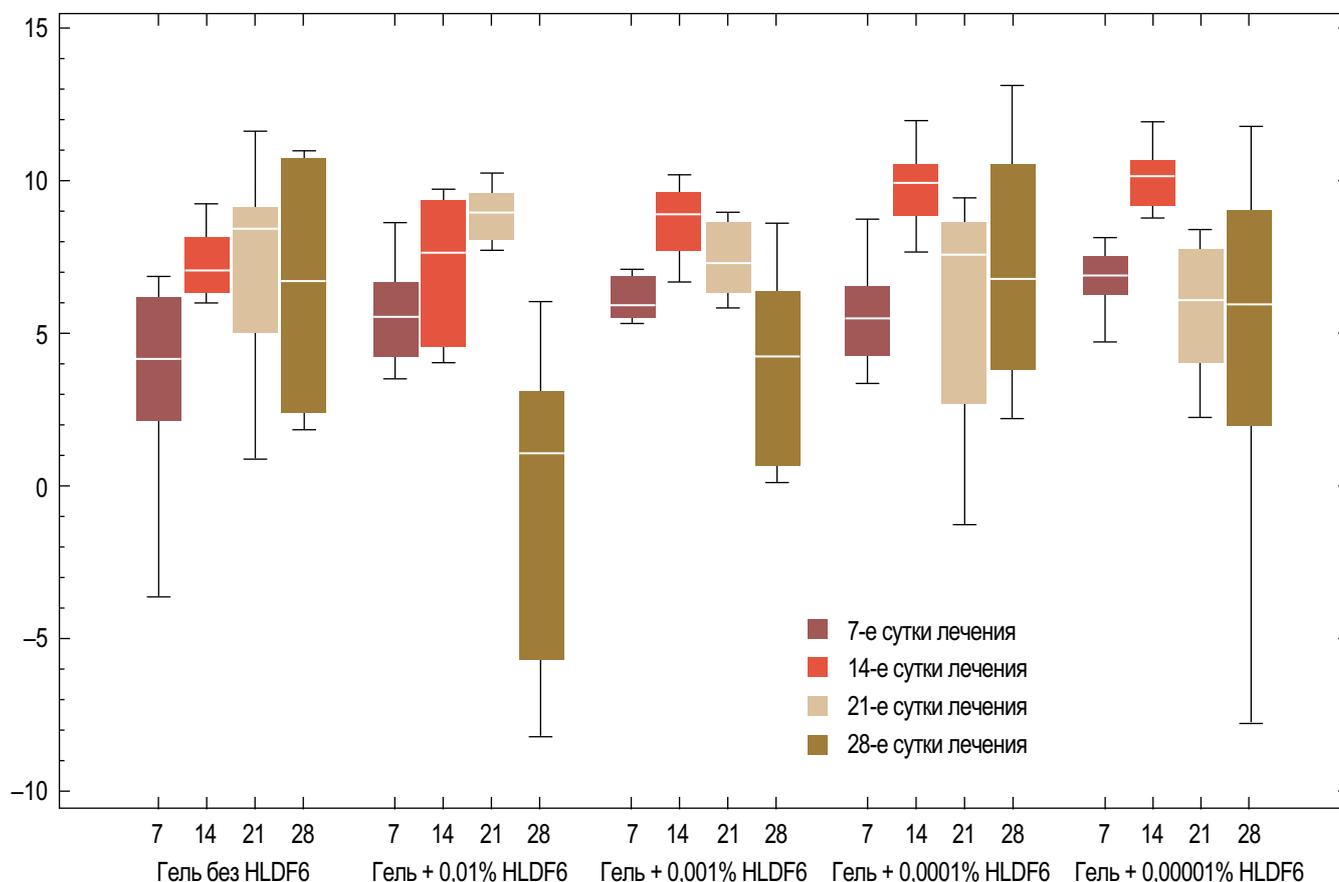


Рис. 2. График динамики индексов заживления в экспериментальных группах

($p < 0,05$ относительно группы контрольного геля без пептида) и ярко выраженные отличия на 14-е сутки лечения.

2. Применение геля с наибольшим содержанием пептида (0,01%) приводило к увеличению сроков лечения и существенному ухудшению финальных результатов проводимой терапии, что позволяет предположить высокую степень иммуногенности таких концентраций исследуемого пептида. Гель, содержащий 0,001% HLDF6, не показал достоверных различий относительно как контрольной группы, так и относительно иных гелей с исследуемым веществом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования возможно утверждать о перспективности применения малых доз пептида HLDF6 (объемной концентрацией в пределах 10^{-4} – 10^{-5} %) в составе гелевых препаратов при лечении полнослойных раневых дефектов. Малые дозировки данного пептида позволяют существенно активизировать процессы заживления раны в раннем периоде и снизить частоту возникновения инфекционных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Шабунин А.С. — формулировка цели и разработка дизайна исследования, написание всех разделов

статьи, статистическая обработка полученных данных; Зиновьев Е.В. — этапное редактирование текста статьи; Виссарионов С.В. — финальное редактирование текста статьи; Асадулаев М.С. — написание раздела «Введение», этапное редактирование текста статьи; Макаров А.Ю. — проведение экспериментальных исследований, сбор и анализ полученных данных; Федюк А.М. — проведение экспериментальных исследований, изучение гистологических препаратов; Рыбинских Т.С., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Пятакова С.Н. — проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных; Першина П.А. — этапное редактирование текста статьи, перевод текста на английский язык.

Источник финансирования. Отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Shabunin A.S. — formulation of the goal and development of the design of the study, writing all sections of the article, statistical processing of the data obtained;

Zinoviev E.V. — stage editing of the text of the article; Vissarionov S.V. — final editing of the text of the article; Asadulaev M.S. — writing the "Introduction" section, step-by-step editing of the text of the article; Makarov A.Yu. — conducting experimental studies, collecting and analyzing the data obtained; Fedyuk A.M. — conducting experimental studies, studying histological preparations; Rybinskikh T.S., Kostyakov D.V., Semiglazov A.V., Pyatakov S.N. — conducting experimental studies, analysis of the obtained data; Pershina P.A. — step-by-step editing of the text of the article, translation of the text into English.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical review. The study was approved by the ethics committee of the National Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after N.N. G.I. Turner» of the Ministry of Health of Russia.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев А.А. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов. *Анналы хирургии.* 2012; 6: 41–5.
- Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Арцимович И.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности местного лечения ожогов кожи гидрогелем легкодиспергируемого карбопола 2020 с пептидом человеческого лейкозного фактора дифференцировки-6. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2020; 3(63): 48–152.
- Копичев О.А., Николаев А.Е. Современные войны: анализ тенденций развития межгосударственного противоборства, классификация форм и способов борьбы, формирование признаков и критериев военного конфликта. *Системы управления, связи и безопасности.* 2021; 32(1): 1–32.
- Лавгилава Т.О., Зиновьев Е.В., Ивахнюк Г.К. и др. Ранозаживляющие средства на основе карбополов. *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического Университета).* 2013; 18(44): 47–52.
- Соснина А.В., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И. и др. Классы и субклассы антител к фактору дифференцировки HLDF и пептидам гапонины, взаимосвязь их уровня с патогистологическими параметрами аденокарцином толстой кишки. *Иммунология.* 2012; 2: 92–3.
- Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Масычева В.И. и др. Влияние пептида HLDF-6 на пролиферативную активность спленцитов в культуре клеток на фоне введения агонистов опиатных рецепторов. *Сибирский медицинский журнал.* 2009; 4: 55–9.
- Усков В.М., Усков М.В. Основные задачи службы медицины катастроф в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени. *Вестник Воронежского государственного технического университета.* 2010. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-sluzhby-meditsiny-katastrof-v-usloviyah-chrezvychaynyh-situatsiy-mirnogo-i-voennogo-vremeni> (дата обращения: 07.06.2023).
- Ali Y., Ali T. Nandrolone decanoate safely combats catabolism in burned patients: A new potential indication after recall. *Burns.* 2022; 48(1): 59–68.
- Bakadia B.M., Lamboni L., Abeer A.Q. Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: Systemic evaluation. *Smart Mater. Med.* 2023; 4: 37–58.
- Behshood P., Rezaei M. A glimpse into the use of silver-nanoparticles as a promising treatment for burn wounds *Burns.* 2023; 49(1): 241–3.
- Cao Y.L., Liu Z.C., Chen X.L. Efficacy of hydrosurgical excision combined with skin grafting in the treatment of deep partial-thickness and full-thickness burns: A two-year retrospective study. *Burns.* 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/362350344_Efficacy_of_hydrosurgical_excision_combined_with_skin_grafting_in_the_treatment_of_deep_partial-thickness_and_full-thickness_burns_a_two-year_retrospective_study (accessed 07.06.2023).
- Kenkey A., Hargitai E., Pakai E. et al. Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing. *Injury.* 2022; 53(12): 3912–9.
- Dobrovolskaya I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V., Lebedeva I.O. In vivo study of the nanofiber-based composite wound dressing intended for treatment of deep skin wounds. *J. Appl. Cosmetol.* 2016; 34(1): 1–8.
- Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Medico-Biological Socio-Psychological Issues Saf. Emerg. Situations.* 2019; 6(4): 108–20.
- Baassiri M., Dosh L., Haidar H. et al. Nerve growth factor and burn wound healing: Update of molecular interactions with skin cells. *Burns.* 2022. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417922002820?via%3Dihub> (accessed 07.06.2023).
- Gragani A., Tonarelli E., Chomiski V. et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: A systematic review. *Burns.* 2022; 48(1): 104–10.
- Haik J., Segalivich M., Visentin D. et al. Comparison of stationary and dynamic fractional CO2 laser modalities of large burns treatment: Experimental laboratory model. *Burns.* 2021; 49(1): 162–8.
- Issler-Fisher A.C. The importance of biomechanics and the kinetic chains of human movement in the development and treatment of burn scars — A narrative review with illustrative cases. *Burns.* 2022; 49(3): 707–15.
- Keyloun J.W. Assessing Factor V Antigen and Degradation Products in Burn and Trauma Patients. *J. Surg. Res.* 2022; 274: 169–77.
- Muthukumar V., Dash S., Danish A. F. et al. Fibrin sealant for split-thickness skin graft fixation in burn wounds — An ancillary postulated role in scar modulation. *Wound Med.* 2020; 31: 00197.
- Ozturk S., Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter? *Burns.* 2015; 41(6): 1133–9.
- Sun T.C., Yan B.Y., Ning X.C. et al. Cool and hot chitosan/platelet-derived growth factor nanofibers for outdoor burns. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 218: 409–19.
- Sun T.C. Icy core-shell composite nanofibers with cooling, antibacterial and healing properties for outdoor burns. *J. Colloid Interface Sci.* 2023; 629: 206–16.



24. Zinovyev E.V. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatr.* 2018; 9(4): 12–27.

REFERENCES

- Alekseev A.A. Kompleksnoye lecheniye glubokikh ozhogov na osnove primeneniya khirurgicheskoy nekrektomii I sovremennykh biotekhnologicheskikh metodov. [Comprehensive treatment of deep burns based on the use of surgical necrectomy and modern biotechnological methods]. *Annaly khirurgii.* 2012; 6: 41–5. (in Russian).
- Zinoviev E.V., Tsygan V.N., Artsimovich I.V. i dr. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti mestnogo lecheniya ozhogov kozhi gidrogelem legkodispergiruyemogo karbopola 2020 s peptidom chelovecheskogo leykoznogo faktora differentsirovki-6. [Experimental evaluation of the effectiveness of local treatment of skin burns with easily dispersed carbopol 2020 hydrogel with human leukemic differentiation factor-6 peptide]. *Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2020; 3(63): 48–152. (in Russian).
- Kopichev O.A., Nikolaev A.E. Sovremennyye voyny: analiz tendentsiy razvitiya mezhdgosudarstvennogo protivoborstva, klassifikatsiya form i sposobov bor'by, formirovaniye priznakov I kriteriyev voennogo konflikta. [Modern wars: analysis of trends in the development of interstate confrontation, classification of forms and methods of struggle, formation of signs and criteria of a military conflict]. *Sistemy upravleniya, svyazi i bezopasnosti.* 2021; 32(1): 1–32. (in Russian).
- Lagvilava T.O., Zinoviev E.V., Ivakhnyuk G.K. i dr. Ranozazhivlyayushchiye sredstva na osnove karbopolov. [Wound healing agents based on carbopols] *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Tekhnologicheskogo Instituta (Tekhnicheskogo Universiteta).* 2013; 18(44): 47–52. (in Russian).
- Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Autenshlyus A.I. i dr. Klassy I subklassy antitel k faktoru dif-ferentsirovki HLDF I peptidam gaponina, vzaimosvyaz' ikh urovnya s patogistologicheskimi parametrami adenokartsinom tolstoy kishki. [Classes and subclasses of antibodies to the differentiation factor HLDF and gaponin peptides, the relationship of their level with pathohistological parameters of colon adenocarcinomas]. *Immunologiya.* 2012; 2: 92–3. (in Russian).
- Sysoeva G.M., Danilenko E.D., Masycheva V.I. i dr. Vliyaniye peptida HLDF-6 na proliferativnyuyu aktivnost' splenotsitov v kul'ture kletok na fone vvedeniya agonistov opiatnykh retseptorov. [The effect of HLDF-6 peptide on the proliferative activity of splenocytes in cell culture against the background of the administration of opiate receptor agonists]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 4: 55–9. (in Russian).
- Uskov V.M., Uskov M.V. Osnovnyye zadachi sluzhby meditsiny katastrof v usloviyakh chrezvychaynykh situatsiy mirnogo I voennogo vremeni. [The main tasks of the disaster medicine service in emergency situations of peacetime and wartime]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta.* 2010. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-sluzhby-meditsiny-katastrof-v-usloviyah-chrezvychaynykh-situatsiy-mirnogo-i-voennogo-vremeni> (accessed 06/07/2023). (in Russian).
- Ali Y., Ali T. Nandrolone decanoate safely combats catabolism in burned patients: A new potential indication after recall. *Burns.* 2022; 48(1): 59–68.
- Bakadia B.M., Lamboni L., Abeer A.Q. Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: Systemic evaluation. *Smart Mater. Med.* 2023; 4: 37–58.
- Behshood P., Rezaei M. A glimpse into the use of silver-nanoparticles as a promising treatment for burn wounds *Burns.* 2023; 49(1): 241–3.
- Cao Y.L., Liu Z.C., Chen X.L. Efficacy of hydrosurgical excision combined with skin grafting in the treatment of deep partial-thickness and full-thickness burns: A two-year retrospective study. *Burns.* 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/362350344_Efficacy_of_hydrosurgical_excision_combined_with_skin_grafting_in_the_treatment_of_deep_partial-thickness_and_full-thickness_burns_a_two-year_retrospective_study (accessed 07.06.2023).
- Kenkey A., Hargitai E., Pakai E. et al. Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing. *Injury.* 2022; 53(12): 3912–9.
- Dobrovolskaya I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V., Lebedeva I.O. In vivo study of the nanofiber-based composite wound dressing intended for treatment of deep skin wounds. *J. Appl. Cosmetol.* 2016; 34(1): 1–8.
- Evdokimov V.I., Kurov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Medico-Biological Socio-Psychological Issues Saf. Emerg. Situations.* 2019; 6(4): 108–20.
- Baassiri M., Dosh L., Haidar H. et al. Nerve growth factor and burn wound healing: Update of molecular interactions with skin cells. *Burns.* 2022. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417922002820?via%3Dihub> (accessed 07.06.2023).
- Graghani A., Tonarelli E., Chomiski V. et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: A systematic review. *Burns.* 2022; 48(1): 104–10.
- Haik J., Segalivich M., Visentin D. et al. Comparison of stationary and dynamic fractional CO2 laser modalities of large burns treatment: Experimental laboratory model. *Burns.* 2021; 49(1):162–8.
- Issler-Fisher A.C. The importance of biomechanics and the kinetic chains of human movement in the development and treatment of burn scars — A narrative review with illustrative cases. *Burns.* 2022; 49(3): 707–15.
- Keyloun J.W. Assessing Factor V Antigen and Degradation Products in Burn and Trauma Patients. *J. Surg. Res.* 2022; 274: 169–77.
- Muthukumar V., Dash S., Danish A. F. et al. Fibrin sealant for split-thickness skin graft fixation in burn wounds — An ancillary postulated role in scar modulation. *Wound Med.* 2020; 31: 00197.
- Ozturk S., Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter? *Burns.* 2015; 41(6): 1133–9.
- Sun T.C., Yan B.Y., Ning X.C. et al. Cool and hot chitosan/platelet-derived growth factor nanofibers for outdoors burns. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 218: 409–19.
- Sun T.C. Icy core-shell composite nanofibers with cooling, antibacterial and healing properties for outdoor burns. *J. Colloid Interface Sci.* 2023; 629: 206–16.
- Zinovyev E.V. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatr.* 2018; 9(4): 12–27.

УДК 616.5-001.17-089+576.5+616-089.844+57.085.21+547.96+577.11
DOI: 10.56871/RBR.2023.66.21.002

СРАВНЕНИЕ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ АЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ДЕРМАЛЬНОГО МАТРИКСА

© Илья Александрович Барсук¹, Арина Александровна Кокорина^{1, 2}, Николай Викторович Белый¹, Семен Сергеевич Дебенюк¹, Николай Сергеевич Деданишвили², Руслан Иванович Глушаков^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, литера Ж

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Илья Александрович Барсук — адъюнкт научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра. E-mail: barsuk20220@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-3728-9966

Для цитирования: Барсук И.А., Кокорина А.А., Белый Н.В., Дебенюк С.С., Деданишвили Н.С., Глушаков Р.И. Сравнение методик получения ацеллюлярного дермального матрикса // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 12–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.66.21.002>

Поступила: 13.06.2023

Одобрена: 04.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Развивающиеся технологии тканевой инженерии, несомненно, представляют интерес для разработки материала для закрытия дефектов кожных покровов. Одним из перспективных направлений является децеллюляризация аллогенных тканей для временного закрытия дефектов кожных покровов, насыщения децеллюляризованной ткани аутологичными клетками и/или создания гибридных конструкций. Цель данной работы состояла в сравнении методик получения децеллюляризованного дермального матрикса и определении оптимального протокола для последующей разработки тканеинженерной кожи. Для достижения цели была проведена оценка трех различных методов получения ацеллюлярных дермальных матриксов путем децеллюляризации кожи. В результате сравнительного анализа было определено, что все три протокола децеллюляризации кожи позволяют получить продукт с заданными свойствами: отсутствие клеточного и ядерного материала. Однако использование для децеллюляризации различных детергентов приводит к некоторым структурным особенностям полученного материала. Значимость различий в структурных характеристиках полученных матриксов должна быть оценена в дальнейших работах с точки зрения стимуляции миграции и пролиферации клеток.

Ключевые слова: ацеллюлярный дермальный матрикс; децеллюляризация; ожоговая травма; коллаген; регенеративная медицина.

COMPARISON OF THREE DIFFERENT METHODS FOR PROCESSING ACELLULAR DERMAL MATRIX

© Ilya A. Barsuk¹, Arina A. Kokorina^{1, 2}, Nikolai V. Belyi¹, Semyon S. Debenok¹, Nikolay S. Dedanishvili², Ruslan I. Glushakov^{1, 2}

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, lit. G, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Ilya A. Barsuk — Associate of the Research Department (Biomedical Research) of the Research Center. E-mail: barsuk20220@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-3728-9966

For citation: Barsuk IA, Kokorina AA, Belyi NV, Debenok SS, Dedanishvili NS, Glushakov RI. Comparison of three different methods for processing acellular dermal matrix // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 12-17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.66.21.002>

Received: 13.06.2023

Revised: 04.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Tissue engineering is an inter-related and a multi-disciplinary field that blend of biology and engineering efforts that attempt to address clinical problem of skin damage by many reason including burn, trauma etc. Decellularization of allogeneic tissues with subsequent combined of the decellularized tissue with autologous cells and/or the processed of



hybrid structures plays a pivotal role in current tissue engineering approaches for temporary or constant closure of skin defects. The purpose of this study was to compare methods for processing a decellularized dermal matrix and to determine the optimal protocol for obtaining a decellularized dermal matrix scaffold. As a result of a comparative analysis, it was determined that all three skin decellularization protocols make it possible to obtain a product with desired properties by the absence of cellular and nuclear material. However, the use of various detergents for decellularization leads to some structural features of the resulting material. The significance of differences in the structural characteristics of the obtained matrices should be evaluated in future studies in terms of stimulation of cell migration and proliferation.

Key words: acellular dermal matrix; decellularization; burn injury; collagen; regenerative medicine.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время крайне актуальной задачей является поиск новых оптимальных средств хирургического лечения поражений кожных покровов различного генеза [5, 7]. При этом необходимо добиться максимально возможного сочетания лечебных свойств, обеспечивающих улучшение состояния пациента и повышение качества последующей жизни, удобства применения в рутинной клинической практике, способствующего широкому внедрению методики, а также возможности относительно простого производства большого объема медицинских изделий, что обеспечит экономическую целесообразность применения их по сравнению с другими возможными вариантами [2]. Одним из направлений действий по выполнению данной задачи может быть создание изделий медицинского назначения с использованием биомедицинских технологий. Вариантом такого многофункционального изделия может быть продукт обработки тканей с сохранением ряда необходимых в клинике свойств: ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), полученный путем детергентной децеллюляризации. Применение данного объекта представляется весьма перспективным направлением в лечении глубоких повреждений кожи, в том числе ожогов. Основными преимуществами данного биологического материала являются состав и структурная организация получаемого продукта, соответствующие собственной дерме пациента, позволяющие использовать его как временное биологическое покрытие, способствующее миграции клеток пациента и регенерации функционально состоятельного кожного покрова, при этом эффективно выполняющее функции раневой повязки. После полного цикла обработки в АДМ, полученном из донорской кожи, отсутствуют иммуногенные факторы, которые обуславливаются клеточными структурами и могут приводить к отторжению донорского материала. В то же время сохранены нативная структура и состав внеклеточного матрикса дермы [3]. Данный продукт может рассматриваться как самостоятельное медицинское изделие, так и в качестве этапа для дальнейшей разработки тканеинженерного аналога кожи. На данный момент накоплен довольно большой практический опыт по обработке кожи с целью децеллюляризации и определен обширный спектр реагентной базы для этих задач, а также методов оценки полученного результата [4]. Кроме того, совершенный метод, утвержденный в клинических рекомендациях и повсеместно применяемый, отсутствует. Также на данный момент расширение спектра методик и их технологическая отработка особенно актуальны в современных условиях, в которых возможны логистические проблемы с наличием различных реактивов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить оптимальный метод децеллюляризации кожи на основании сравнительного анализа полученных разными методами ацеллюлярных дермальных матриксов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участок кожного покрова из абдоминальной области был получен в ходе выполнения косметологического оперативного вмешательства (абдоминопластика) у пациентки 37 лет и доставлен в научно-исследовательский отдел медико-биологических исследований НИЦ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ для проведения экспериментальной работы. Без нарушения условий стерильности был механически удален слой жировой клетчатки при помощи хирургического инструмента, а полученный пласт кожи разделен на 9 равных частей, которые были обильно промыты стерильной дистиллированной водой. Были сформированы 3 группы образцов (по 3 в каждой группе). Площадь каждого образца составила $\approx 7,78$ см². Далее пласты кожи были помещены в низкотемпературный холодильник для хранения при температуре -80 °C сроком на одни сутки (Angelantoni Life Science Platinum 340 V, Италия). Оттаивание образцов во всех случаях происходило при комнатной температуре в течение 4–6 часов.

Далее была проведена децеллюляризация с использованием трех различных протоколов, приведенных в таблице 1.

Для проведения децеллюляризации каждый образец помещали в стеклянную емкость с раствором соответствующих детергентов в объеме 200 мл и подвергали перемешиванию на орбитальном шейкере со скоростью 200 об./мин при температуре 37 °C. Смену растворов производили в соответствии с протоколами (табл. 1). После каждого этапа детергентов производилась тщательная промывка образцов стерильной дистиллированной водой при тех же условиях.

В соответствии с протоколом № 1 образцы после оттаивания были сперва помещены в раствор Версена (Биолот, РФ), где находились 16 часов. Следующим этапом на образцы воздействовали 0,5% раствором додецилсульфата натрия (SDS, ЛенРеактив, РФ) в течение 48 часов. При этом каждые 12 часов производили смену раствора на свежий.

Протокол № 2 повторял способ № 1 кроме того, что вместо раствора Версена использовали 3% раствор Tween 20 (PanReac, Испания).

Таблица 1

Этапность технологий получения децеллюляризованного дермального матрикса тремя разными методами

№ этапа обработки	Протокол 1	Протокол 2	Протокол 3
1	Замораживание–оттаивание	Замораживание–оттаивание	Замораживание–оттаивание
2	Раствор Версена (16 часов)	3% Tween 20 (16 часов)	1,8 M NaCl (3 часа)
3	Промывка стерильной дистиллированной водой (15 минут)	Промывка стерильной дистиллированной водой (15 минут)	Промывка стерильной дистиллированной водой (15 минут)
4	0,5% SDS (24 часа, 2 смены растворов). <i>Гистологическое исследование</i> 0,5% SDS (24 часа, 2 смены растворов)	0,5% SDS (48 часов, 4 смены растворов)	3% Tween 20 (16 часов)
5	Промывочный раствор <i>Гистологическое исследование</i>	Промывочный раствор <i>Гистологическое исследование</i>	Промывка стерильной дистиллированной водой (15 минут)
6			0,5% SDS (48 часов, 4 смены растворов)
7			Промывочный раствор. <i>Гистологическое исследование</i>

Протокол № 3 отличался от предыдущего лишь добавлением дополнительного этапа после оттаивания участков кожи — 3-часовой обработки 1,8 M NaCl (ЛенРеактив, РФ).

После всех этапов детергентной обработки образцы тщательно промывали фосфатно-солевым буфером (Биолот, РФ). В течение всего проведения обработки отмечали внешний вид образцов. Далее, по завершению децеллюляризации, выполняли гистологическое исследование центральной и краевой областей каждого образца. При выполнении протокола № 1 гистологическое исследование проведено дважды (табл. 1). Материал фиксировали в 10% формалине, дегидратировали и заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 2–3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону (Биовитрум, РФ), а также тропным к нуклеиновым кислотам флуоресцентным красителем DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол).

Исследование не противоречило принципам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека». После-

операционный материал (кожный лоскут) был передан с одобрения пациентки после подписания письменного добровольного информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При выполнении протокола № 1 отделение слоя эпидермиса обнаруживалось лишь на этапе обработки SDS и завершалось по окончании протокола. Децеллюляризованная ткань при этом была довольно пластичной и податливой, гладкой со стороны эпидермиса, но заметно волокнистой с обратной стороны.

В середине протокола (4-й этап, табл. 1) наблюдали мозаично расположенные по всей поверхности материала остатки эпидермального слоя кожи. При гистологическом исследовании также визуализировали клеточные структуры в центральной области образцов (рис. 1). По окончании протокола ядер и других элементов клеток выявлено не было (рис. 2).

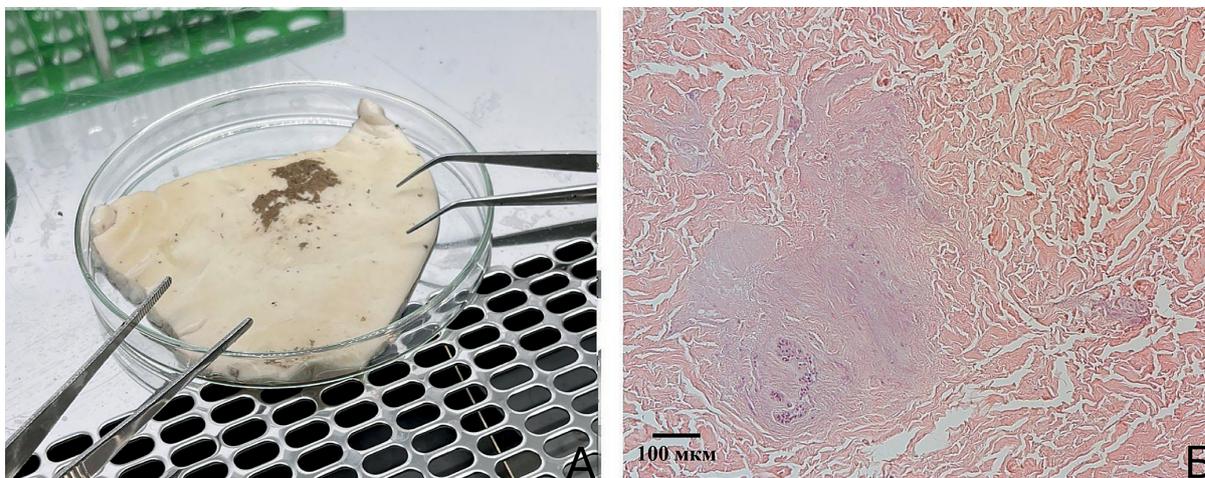


Рис. 1. Морфологическое исследование ацеллюлярного дермального матрикса при неполной децеллюляризации кожи: макроскопический (А) и микроскопический (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином–эозином) (Б) виды

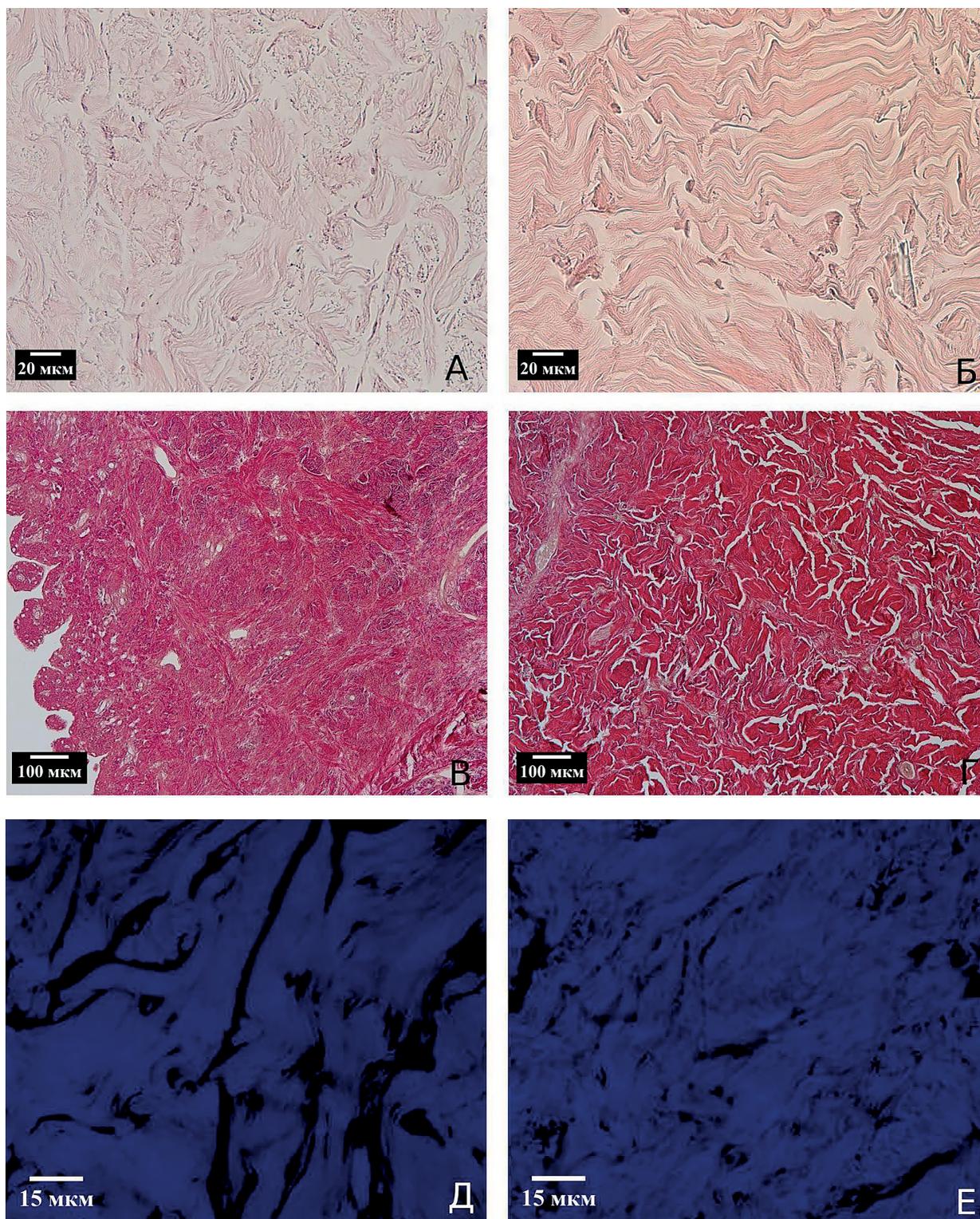


Рис. 2. Ацеллюлярный дермальный матрикс, полученный в соответствии с протоколом № 1. А, В, Д — краевой участок; Б, Г, Е — центральный участок. Окрашивание: гематоксилин и эозин (А, Б), по Ван-Гизону (В, Г), DAPI (Д, Е)

Протокол № 2 отличался от протокола № 1 тем, что для первичной обработки использовался более мягкий детергент — Tween 20. В этом случае очистка дермы от эпидермиса происхо-

дила медленнее, однако результат (в части удаления клеточных элементов, а также эпидермального слоя) по окончании протокола оказался аналогичным. Тем не менее имелось значительное

внешнее отличие полученного образца — его обратная сторона не была разволокнена, механически он был несколько более плотным и упругим.

Использование гипертонического раствора NaCl в протоколе № 3 позволило ускорить инициацию процесса отделения эпидермального слоя от дермы, который начался практически сразу, однако завершился ближе к окончанию протокола. Таким образом, дополнительный этап не дал каких-либо преимуществ, и по окончании протокола результат был аналогичен полученному при использовании протокола № 2, в том числе и в части внешнего вида.

Исследование микропрепаратов АДМ, полученных всеми исследуемыми способами, показало полное удаление клеточных элементов, что подтверждается при окрашивании гематоксилином–эозином (рис. 2, А, Б) и ядерным красителем DAPI — при микрофотографировании визуализировали лишь аутофлуоресценцию белков внеклеточного матрикса (рис. 2, Д, Е). Окрашивание срезов по Ван-Гизону позволило убедиться в сохранности коллагеновых волокон (рис. 2, В, Г).

Морфологических различий между образцами, полученными тремя разными способами, при микрофотографировании гистологических препаратов выявлено не было. Однако использование раствора Версена привело к некоторому разволокнению коллагенового матрикса с одной из сторон, что может иметь и положительный эффект для миграции клеток реципиента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных данных по оценке качества полученного бесклеточного материала, можно утверждать, что все три протокола, представленные нами, достаточно эффективны для получения конечного продукта с необходимыми биологическими характеристиками. В полученном АДМ сохранена структурная организация, необходимая для реализации лечебного эффекта при клиническом использовании. При этом отсутствует клеточный компонент, создающий иммуногенный потенциал, способный вызвать отторжение образца при его размещении на раневой поверхности. Физико-химические свойства изделия обеспечивают удобство в обращении и непосредственном применении при лечении повреждений кожи различной этиологии. При этом процесс производства отработан, не требует сложных технологических решений и дорогостоящих реактивов, не предъявляет слишком высоких требований к квалификации персонала, сравнительно легко реализуем на научно-производственной базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Совокупность данных фактов открывает большие перспективы по обширному производству и клиническому применению АДМ в лечении кожных дефектов различного генеза. Весьма логичным выглядит дальнейшее определение категорий пациентов и состояния их ран для применения АДМ.

Различия в протоколах децеллюляризации кожи не имели значимого влияния на конечный результат. На выполнение протокола № 3 потребовалось на 3,5 часа больше, чем на протоколы № 1 и 2, при этом значительного усиления эффекта не

обнаружено: произошло ускорение отделения эпидермального слоя, которое не повлияло на дальнейшую обработку. Можно предположить, что для повышения эффективности обработки кожи гипертоническим раствором NaCl необходимо более длительное воздействие с периодической сменой последнего.

Для выполнения протоколов № 1 и 2 нужно одинаковое количество реактивов, времени и трудозатрат. Однако в первом случае материал оказался более мягким, с наличием некоторого разволокнения с одной из сторон, что, вероятно, является следствием воздействия на коллагеновый матрикс этилендиамин уксусной кислоты (ЭДТА), являющейся основой раствора Версена. Подобный эффект показан при децеллюляризации лентикулярной ткани роговицы раствором трипсин-ЭДТА [1]. В случае с кожей этот эффект может оказаться полезным, поскольку значительного разрушения внеклеточного матрикса не происходит, однако повышение пористости и, соответственно, снижение плотности материала будет способствовать миграции клеток пациента вглубь материала [6].

ВЫВОДЫ

1. Все три исследованных протокола позволяют получить ацеллюлярный дермальный матрикс с заданными свойствами отсутствия клеточного и ядерного материала.
2. Протокол № 1 приводит к разволокнению матрикса, что может оказаться положительным фактором для миграции клеток реципиента.
3. Ацеллюлярный матрикс, полученный в результате протоколов № 2 и 3, напротив, сохранил свою плотность, оставаясь при этом упругим.
4. Особенности структурных характеристик полученных матриксов должны быть оценены в дальнейших работах с точки зрения влияния на успешность клинического применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борзенко С.А., Костенев С.В., Дога А.В. и др. Сравнительный анализ протоколов децеллюляризации лентикулярной ткани роговицы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23(2): 137–46.
2. Джабраилова Д.Ш., Зикирходжаев А.Д., Усов Ф.Н. и др. Использование аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 44–50.
3. Сачков А.В., Боровкова Н.В., Жиркова Е.А. и др. Использование трупной кожи в лечении ран. Трансплантология. 2018; 10(4): 327–35.
4. Сотниченко А.С., Гилевич И.В., Мелконян К.И. и др. Разработка методики получения дермального внеклеточного матрикса. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 21(4): 81–7.
5. Guo Z.Q., Qiu L., Gao Y. et al. Use of porcine acellular dermal matrix following early dermabrasion reduces length of stay in extensive deep dermal burns. *Burns*. 2016; 42(3): 598–604.
6. Nasiry D., Khalatbary A.R., Abdollahifar M.A. et al. Engraftment of bioengineered three-dimensional scaffold from human amniotic membrane-derived extracellular matrix accelerates ischemic diabetic wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2021; 313(7): 567–82.
7. Stone R. 2nd, Saathoff E.C., Larson D.A. et al. Accelerated Wound Closure of Deep Partial Thickness Burns with Acellular Fish Skin Graft. *Int J Mol Sci*. 2021; 4, 22(4): 1590.

REFERENCES

1. Borzenok S.A., Kostenev S.V., Doga A.V. i dr. Sravnitel'nyj analiz protokolov decelluljarizacii lentikuljarnoj tkani rogovicy. [Comparative analysis of protocols for decellularization of lenticular corneal tissue]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021; 23(2): 137–46. (in Russian).
2. Dzhabrailova D.Sh., Zikirjahodzhaev A.D., Usov F.N. i dr. Ispol'zovanie alloimplantata na osnove tverdoj mozgovoju obolochki pri rekonstruktivno-plasticheskih operacijah u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. [The use of alloimplant based on the dura mater in reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2021; 17(3): 44–50. (in Russian).
3. Sachkov A.V., Borovkova N.V., Zhirkova E.A. i dr. Ispol'zovanie trupnoj kozhi v lechenii ran. [Use of cadaveric skin in wound healing]. *Transplantologija*. 2018; 10(4): 327–35. (in Russian).
4. Sotnichenko A.S., Gilevich I.V., Melkonjan K.I. i dr. Razrabotka metodiki poluchenija dermal'nogo vnekletochnogo matriksa. [Development of a technique for obtaining a dermal extracellular matrix]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2020; 21(4): 81–7.
5. Guo Z.Q., Qiu L., Gao Y. et al. Use of porcine acellular dermal matrix following early dermabrasion reduces length of stay in extensive deep dermal burns. *Burns*. 2016; 42(3): 598–604.
6. Nasiry D., Khalatbary A.R., Abdollahifar M.A. et al. Engraftment of bioengineered three-dimensional scaffold from human amniotic membrane-derived extracellular matrix accelerates ischemic diabetic wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2021; 313(7): 567–82.
7. Stone R. 2nd, Saathoff E.C., Larson D.A. et al. Accelerated Wound Closure of Deep Partial Thickness Burns with Acellular Fish Skin Graft. *Int J Mol Sci*. 2021; 4, 22(4): 1590.

УДК 612.66:616.72-002
DOI: 10.56871/RBR.2023.80.61.003

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ г. МУРМАНСКА С ОСТЕОАРТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЙ УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D

© Максим Дауренбекович Кашпанов¹, Ирина Альбертовна Новикова², Ольга Александровна Харькова^{1, 2}

¹ Мурманская городская поликлиника № 2. 183052, г. Мурманск, пр. Кольский, 149а

² Северный государственный медицинский университет. 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., 51

Контактная информация: Максим Дауренбекович Кашпанов — заведующий центром реабилитации больных с заболеваниями сосудов сердца и головного мозга, врач-ревматолог. E-mail: kashpanovm@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5826-9868

Для цитирования: Кашпанов М.Д., Новикова И.А., Харькова О.А. Особенности полиморбидной патологии у пациентов г. Мурманска с остеоартритом, имеющих различный уровень витамина D // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 18–25.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.80.61.003>

Поступила: 16.06.2023

Одобрена: 07.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Мурманской области, заболеваемость остеоартритом среди взрослого населения составляет 46,57 на 1000 человек. С целью выявления особенностей полиморбидной патологии и некоторых гериатрических синдромов у пациентов старше 60 лет с остеоартритом, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, было обследовано 100 пациентов в возрасте старше 60 лет (средний возраст $69,03 \pm 2,34$ года). Все пациенты проживали в г. Мурманске; 85% пациентов составили женщины и 15% — мужчины. Использовались методы исследования: анкетирование, клиническое обследование, определение уровня витамина D. Было установлено, что у 1/3 пациентов, страдающих остеоартритом в возрасте старше 60 лет, имеется дефицит витамина D и недостаточность витамина D — у более половины исследуемых. У больных с остеоартритом с дефицитом и недостаточностью витамина D наиболее часто отмечались такие полиморбидные патологии, как гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистая патология, ревматоидный артрит. У пациентов, имеющих дефицит витамина D, по сравнению с группой с недостаточностью витамина D чаще отмечались: сахарный диабет 2-го типа, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение кровообращения в анамнезе. Обследуемые с низкими показателями содержания витамина D имеют более часто гериатрические синдромы, такие как нарушения слуха, дисфагия, запоры, недержание мочи и патология ротовой полости. Пациенты, страдающие дефицитом витамина D, в сравнении с пациентами, у которых он был на недостаточном уровне, имеют более прогрессивную рентгенологическую стадию заболевания и выраженность нарушений функций суставов, что, в свою очередь, увеличивает процент инвалидизации среди указанных пациентов. Таким образом, дефицит витамина D является одним из факторов риска целого ряда полиморбидной патологии при остеоартрите. В связи с вышеуказанным, целесообразно включить витамин D в комплексную терапию остеоартрита.

Ключевые слова: витамин D; остеоартрит; пациенты пожилого и старческого возраста; полиморбидная патология.

POLYMORBID PATHOLOGY IN THE CITY OF MURMANSK IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS HAVING VARIOUS VITAMIN D LEVEL

© Maxim D. Kashpanov¹, Irina A. Novikova², Olga A. Har'kova²

¹ Murmansk City Polyclinic No. 2. Kolsky Ave., 149a, Murmansk, Russian Federation, 183052

² Northern State Medical University. Trinity Ave., 5, Arkhangelsk, Russian Federation, 1163069

Contact information: Maxim D. Kashpanov — Head of the Center for the Rehabilitation of Patients with Diseases of the Heart and Cerebral Vessels, rheumatologist. E-mail: kashpanovm@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5826-9868



For citation: Kashpanov MD, Novikova IA, Har'kova OA. Polymorbid pathology in the city of Murmansk in patients with osteoarthritis having various vitamin D level // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 18-25. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.80.61.003>

Received: 16.06.2023

Revised: 07.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. According to the Territorial Body of the Federal State Statistics Service for the Murmansk Region, the incidence of osteoarthritis among the adult population is 46.57 per 1000 people. In order to identify the features of comorbid pathology in patients over 60 years of age with osteoarthritis who have vitamin D deficiency and insufficiency, 100 patients over the age of 60 years (cf. age 69.03 ± 2.34 years). All patients live in Murmansk; 85% of patients were women and 15% men. Research methods were used: questionnaire, clinical examination, determination of the level of vitamin D. It was found that in patients with osteoarthritis over the age of 60 years, 1/3 have vitamin D deficiency and more than 1/2 — vitamin D deficiency. In patients with osteoarthritis with vitamin D deficiency and deficiency, such comorbid pathologies as arterial hypertension, coronary heart, rheumatoid arthritis. In patients with vitamin D deficiency, compared with the group with vitamin D deficiency, the following were more often noted: type 2 diabetes mellitus, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and a history of acute circulatory disorders. Subjects with lower levels of vitamin D have more often geriatric syndromes such as: hearing impairment, dysphagia, constipation, urinary incontinence and pathology of the oral cavity. Patients with vitamin D deficiency in comparison with its insufficiency have a more pronounced radiological stage of the disease and the degree of dysfunction of the joint, which, in turn, increases the percentage of disability among these patients. Thus, vitamin D deficiency is one of the risk factors for a number of comorbid pathologies in osteoarthritis. In this connection, it is expedient to include vitamin D in the complex therapy of osteoarthritis in patients over 60 years of age.

Key words: vitamin D; osteoarthritis; elderly and senile patients; comorbid pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Низкий уровень витамина D является мировой проблемой для людей всех возрастов. Наблюдаемая в настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D населения РФ обусловлена низким уровнем его синтеза и недостаточным поступлением с пищей [1]. Дефицит витамина D характеризуется крайне неблагоприятными последствиями для здоровья [2].

Проведенные в последние годы исследования витамина D показывают высокую распространенность дефицита у пациентов пожилого возраста. Так, дефицит витамина D среди пожилого населения Европы был выявлен у 47% женщин и 36% мужчин, а в странах Азии — у 80% (населения?) [3]. В нашей стране частота дефицита витамина D среди людей пожилого и старческого возраста составляет 86,4% [4].

В пожилом возрасте низкий уровень витамина D повышает риск переломов вследствие увеличения резорбции костной ткани и снижения минеральной плотности костей [4]. Дефицит витамина D у пожилых лиц влияет также на мышечную ткань, физическую активность и общий гериатрический статус. Прием препаратов витамина D снижает риск падений, улучшает мышечный тонус, а также уменьшает выраженность когнитивных расстройств и улучшает общее состояние, в связи с чем необходим пожилым людям со старческой астенией, имеющим дефицит витамина D [5].

В развитии дефицита витамина D большая роль принадлежит климато-географическим особенностям региона прожи-

вания. Дефицит витамина D широко распространен в северных широтах и, в особенности, в Арктическом регионе [6, 7].

Дефицит витамина D является ведущим фактором развития остеоартрита. Он может быть одним из этиологических факторов целого ряда других хронических неинфекционных заболеваний, аутоиммунных и онкологических. Наличие дефицита витамина D также связано и с более тяжелым течением различных хронических заболеваний [8].

Остеоартрит — наиболее распространенное заболевание суставов в пожилом и старческом возрасте, которое сопровождается инвалидизацией среди населения [9].

В соответствии с официальными данными Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Мурманской области, заболеваемость остеоартритом среди взрослого населения составляет 46,57 на 1000 человек [11].

В настоящее время большую актуальность приобретают проблемы тактики ведения пациентов с сопутствующей патологией.

В литературе имеются данные о полиморбидности остеоартрита с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и желудочно-кишечного тракта [13]. В то же время крайне мало работ, которые бы описывали особенности полиморбидной патологии у пациентов в зависимости от дефицита витамина D, а это важно при подборе лекарственных препаратов с благоприятным профилем безопасности при остеоартрите в сочетании с полиморбидной патологией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности полиморбидной патологии и некоторых гериатрических синдромов у пациентов старше 60 лет, страдающих остеоартритом, с дефицитом и недостаточностью витамина D.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 100 пациентов с диагнозом остеоартрит, находящихся на амбулаторном лечении и наблюдающихся в амбулаторных учреждениях г. Мурманска. Возраст пациентов от 60 до 80 лет (средний возраст $69,03 \pm 2,34$ года), из них 85% женщин и 15% мужчин.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проведено по мере обращений пациентов.

Все пациенты имели подтвержденный диагноз остеоартрита согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (2021).

В работе использовались данные анкетирования (социально-демографические показатели), клиническое обследование, определение уровня витамина D, оценка рентгенологической стадии заболевания и степени нарушения функции сустава. В ходе клинического обследования оценивалось наличие у пациентов хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ) [19], ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [20], острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК) — по данным заключения невролога, сахарный диабет 2-го типа (СД) [21], ревматоидный артрит (РА) [22], язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (ЯБ) [23], онкологическое заболевание — по данным заключения онколога, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [24].

Нами также определялось наличие возраст-ассоциированных состояний: нарушения со стороны органов малого таза (мочеиспускание, дефекация), органов зрения, слуха, проблемы с глотанием (клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров, 2020). Кроме того, оценивались результаты рентгенологических исследований суставов (стадия заболевания остеоартритом) и нарушения функций суставов (клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, 2021).

Определение уровня витамина D проводили с помощью ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией) метода. Исследуемый материал — сыворотка крови. Нормы: менее 20 нг/мл — дефицит витамина D, 20–30 нг/мл — недостаточность витами-

на D, более 30 нг/мл — нормальный уровень витамина D. В исследовании принимали участие пациенты, ранее не получавшие терапию витамином D (Российская ассоциация эндокринологов, 2016).

Обработка результатов осуществлялась с помощью статистических программ SPSS Statistics (версия 23.00, лицензия Z125-5301-14). Распределение данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для анализа результатов использовали параметры описательной статистики, U-критерий Манна–Уитни для сравнения средних значений двух независимых выборок, для оценки различий по частоте встречаемости — тест χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было установлено, что содержание витамина D у пациентов с остеоартритом старше 60 лет (рис. 1) оказалось ниже целевых значений у большинства — 92% (дефицит или недостаточный уровень витамина D (20–30 нг/мл)). У более 1/3 (33,0%) был установлен дефицит витамина D (<20 нг/мл), и лишь у 8% пациентов уровень витамина D был в норме (>30 нг/мл), что говорит об актуальности проблемы недостаточности витамина D для пациентов данной группы.

Установлено, что лица женского пола с недостаточностью или дефицитом витамина D составили 84,85%, в то время как лица мужского пола — 15,15% случаев.

В связи с тем, что в нашей выборке число лиц, имеющих нормальное содержание витамина D, было недостаточным для статистического анализа, дальнейший анализ проводился в группах, имеющих дефицит (тяжелую недостаточность витамина D) и легкую недостаточность витамина D. Таким образом, 1-я группа — 33 пациента (35,86%) с дефицитом витамина D (тяжелая недостаточность витамина D), 2-я группа — 59 пациентов (64,14%) с легкой недостаточностью витамина D.

Анализ наличия полиморбидных заболеваний по двум группам (пациенты с тяжелой недостаточностью (дефицитом) витамина D (1-я группа) и легкой недостаточностью витамина D (2-я группа)) (рис. 2) показал, что у больных с остеоартритом и в 1-й, и во 2-й группе наиболее часто отмечались такие сопутствующие патологии, как гипертоническая болезнь, ИБС, РА, СД, онкологические заболевания, ХОБЛ, ОНМК в анамнезе.

В 1-й группе у пациентов встречаемость сопутствующей полиморбидной патологии распределилась следующим образом: АГ была у всех пациентов, СД отмечался у более 1/2 обследуемых, ИБС имели почти 1/2 больных, а РА страдали менее 1/2 больных. ОНМК в анамнезе встречалась у почти каждого второго пациента, у 2/5 встречалась ХСН, с такой же частотой были и онкологические заболевания. ХОБЛ отмечалась у 2/5 обследуемых, каждый четвертый имел ЯБ.

Во 2-й группе пациентов встречаемость хронических неинфекционных заболеваний распределилась так: АГ — у 9 из 10 пациентов, ИБС имели более 1/2 больных, также у более

1/2 пациентов был РА, каждый третий имел ХСН и ЯБ, каждый четвертый — СД, онкологические заболевания имелись у 1/6 пациентов, ОНМК в анамнезе встречалась у каждого десятого пациента, ХОБЛ отмечалась реже — всего у 3%.

Анализ различий между 1-й и 2-й группами показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой чаще отмечались СД ($\chi^2 = 17,759, p = 0,000$), онкологические заболевания ($\chi^2 = 14,612, p = 0,000$), ХОБЛ ($\chi^2 = 36,125, p = 0,000$), ОНМК в анамнезе ($\chi^2 = 28,072, p = 0,000$). В то же время во 2-й группе по сравнению с 1-й на уровне тенденции достоверно чаще встречался РА ($\chi^2 = 2,001, p = 0,101$).

Нами был проведен анализ встречаемости возраст-ассоциированных состояний у пациентов с остеоартритом (рис. 3),

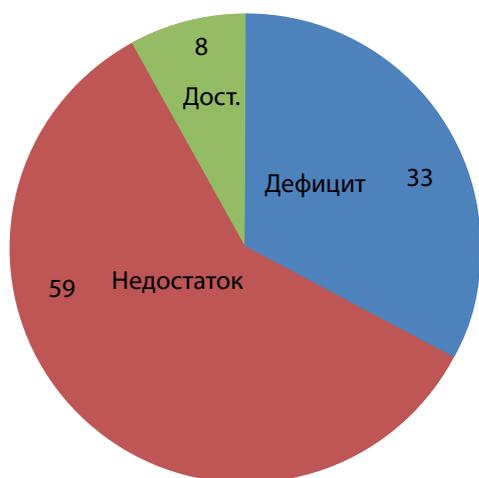


Рис. 1. Встречаемость разного уровня витамина D у пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет (%)

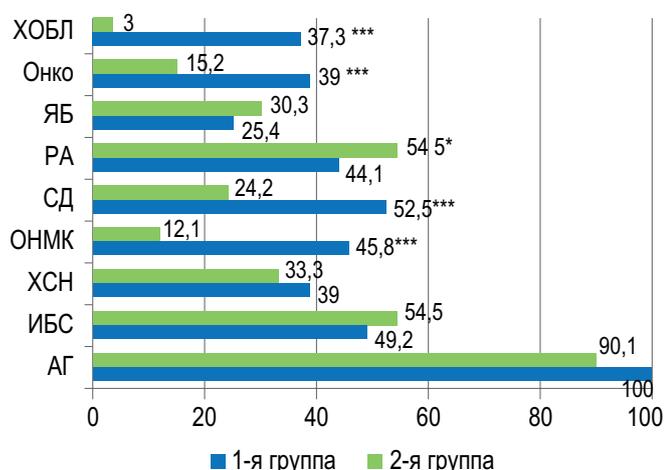


Рис. 2. Встречаемость полиморбидной патологии у пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет с разным уровнем витамина D (%). 1-я группа — пациенты с дефицитом витамина D (тяжелая недостаточность витамина D); 2-я группа — пациенты с легкой недостаточностью витамина D. *Примечание:* достоверность различий между группами по критерию χ^2 при *** $p < 0,001$, * $p < 0,10$

который показал, что в 1-й группе гораздо чаще встречались нарушения слуха, дисфагия, запоры, недержание мочи и патология ротовой полости. Нарушения зрения, недержание мочи и нарушения слуха свойственны 3/5 больным, запоры — почти для 1/2 пациентов, дисфагия — для 2/5 больных, и 1/3 имела патологию ротовой полости. Во 2-й группе чаще отмечались такие нарушения, как нарушения зрения, характерные для более 1/2 пациентов, недержание мочи свойственно для 2/5 обследуемых, нарушения слуха отмечались у 1/3 пациентов, у каждого пятого были запоры.

Пациенты 1-й группы в сравнении со 2-й группой чаще имели нарушения слуха ($\chi^2 = 20,612, p = 0,000$), дисфагию ($\chi^2 = 35,526, p = 0,000$), запоры ($\chi^2 = 16,130, p = 0,000$), недержание мочи ($\chi^2 = 12,511, p = 0,000$) и патологию ротовой полости ($\chi^2 = 10,528, p = 0,002$).

Для анализа рентгенологической стадии остеоартрита и нарушения функций суставов были взяты 2 группы пациентов (табл. 1).

Более прогрессивная рентгенологическая стадия заболевания отмечалась в 1-й группе пациентов. Сравнительный анализ показал, что 66,7% пациентов в 1-й группе и 50,8% во 2-й группе имели III и IV рентгенологическую стадию остеоартрита ($\chi^2 = 5,255, p = 0,022$). II стадию заболевания имели 1/3 пациентов 1-й группы и 1/2 обследуемых 2-й группы, то есть во 2-й группе чаще наблюдалась II стадия заболевания ($\chi^2 = 5,291, p = 0,022$).

По выраженности нарушения функций суставов группы отличалась на уровне тенденции тем, что III степень чаще была в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($\chi^2 = 3,125, p = 0,078$).

В таблице 2 представлены показатели функциональных нарушений у пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет в разных группах по содержанию витамина D.

Пациенты 1-й группы по сравнению со 2-й группой имели более высокие значения по рентгенологической стадии



Рис. 3. Встречаемость гериатрических нарушений у пациентов с остеоартритом с разным уровнем витамина D (%). *Примечание:* достоверность различий между 1-й и 2-й группами по критерию χ^2 при *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

Таблица 1

Встречаемость функциональных нарушений у пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет в разных группах по содержанию витамина D (абс.ч., %)

Показатели	Выраженность нарушений	1-я группа, N = 33		2-я группа, N = 59		Достоверность различий по критерию χ^2
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Рентгенологическая стадия заболевания	II стадия	11	33,3	29	49,2	$\chi^2=5,291$ ($p=0,022$)
	III стадия	18	54,5	27	45,7	
	IV стадия	4	12,2	3	5,1	
Степень нарушения функции сустава	1-я степень	3	9,1	8	13,6	$\chi^2=3,125$ ($p=0,078$)
	2-я степень	16	48,5	33	55,9	
	3-я степень	14	42,4	18	30,5	

Примечание: достоверность различий между группами $p=0,022$, $p=0,078$.

заболевания ($p=0,000$) и степень нарушения функций сустава ($p=0,000$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ результатов показал, что у 92% пациентов с остеоартритом старше 60 лет отмечался дефицит или недостаточный уровень витамина D. Стоит отметить, что исследование проводилось на Севере России в Мурманской области. Вероятнее всего, низкий уровень витамина D у пациентов связан с небольшим количеством солнечных дней в году в г. Мурманске и низкой средней годовой температурой, которые не позволяют обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для биосинтеза оптимального количества витамина D.

Нами установлено, что у больных пожилого возраста с остеоартритом с дефицитом и недостаточностью витамина D наиболее часто отмечалась такая полиморбидная патология, как АГ, ИБС, РА. Полученные нами данные сходны с результатами исследования других авторов [13], которые говорят о высокой частоте полиморбидности остеоартрита и АГ, но, в отличие от этих авторов, в нашем исследовании не выявлено высокой частоты патологии желудочно-кишечного тракта при остеоартрите.

В то же время наши результаты несколько отличаются от полученных нами ранее в другом исследовании на выборке пациентов пожилого и старческого возраста [14]. Сходство состоит в наличии АГ у всех пациентов старше 60 лет. В прошлом исследовании было выявлено, что самой частой патологией у пациентов пожилого возраста были заболевания желудочно-кишечного тракта (81,43%), опорно-двигательного аппарата (77,14%) и эндокринной системы (77,14%). Возможно, выявленные различия можно объяснить особенностями выборки и спецификой полиморбидности остеоартрита. Так, ИБС при остеоартрите отмечалась чаще, чем в выборке пациентов без него (59% в сравнении с 41%), подобная тенденция была и по РА (49% в сравнении с 8%).

По мнению И.Б. Беляевой и соавт. [15], в развитии и прогрессировании остеоартрита особая роль отводится системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и СД, способным модифицировать естественное течение локаль-

Таблица 2

Средние значения показателей функциональных нарушений у пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет в разных группах (баллы)

Показатели	1-я группа	2-я группа	U-критерий Манна-Уитни
Рентгенологическая стадия заболевания	3,03 ± 0,11	2,27 ± 0,06	0,000
Степень нарушения функции сустава	2,54 ± 0,08	2,01 ± 0,09	0,000

Примечание: достоверность различий между 1-й и 2-й группами $p=0,000$.

ных воспалительных реакций в суставе [15]. Из этого следует, что наличие у больных с остеоартритом СД существенно ухудшает течение заболевания.

Дефицит витамина D является фактором риска целого ряда полиморбидных заболеваний. Анализ наших результатов показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой чаще отмечались такие заболевания, как СД, онкологические заболевания, ХОБЛ, ОНМК в анамнезе. Полученные результаты в целом согласуются с данными других авторов. Так, по мнению А.Ф. Вербового и соавт. [16], дефицит витамина D взаимосвязан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, СД, ХОБЛ.

В пожилом возрасте низкие уровни витамина D связаны с остеопорозом, падениями и переломами, СД, онкологическими и цереброваскулярными заболеваниями, саркопенией [17], а также повышают риск смертности от сердечно-сосудистой патологии [18].

У наших пациентов с более низкими показателями содержания витамина D чаще отмечаются такие гериатрические синдромы, как нарушения слуха, дисфагия, запоры, недержание мочи и патология ротовой полости. Выявленные особенности говорят о том, что пациенты в возрасте старше 60 лет с остеоартритом с более низкими показателями содержания витамина D более часто имеют гериатрические синдромы, что соответствует данным исследования других авторов [5].

Пациенты с дефицитом витамина D в сравнении с его недостаточностью в большем проценте случаев имеют более

тяжелую рентгенологическую стадию заболевания и более выраженные нарушения функций сустава, что, в свою очередь, увеличивает процент инвалидизации среди пациентов с дефицитом витамина D.

Таким образом, дефицит витамина D является одним из факторов риска целого ряда полиморбидной патологии при остеоартрите. Учет выявленных особенностей важен при подборе высокоэффективных лекарственных препаратов с благоприятным профилем безопасности при остеоартрите в сочетании с полиморбидной патологией. Имеет место быть необходимость включения витамина D в комплексную терапию остеоартрита у пациентов пожилого и старческого возраста.

ВЫВОДЫ

1. 1/3 пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет имеют дефицит витамина D и более 1/2 пациентов его недостаточность. У больных с остеоартритом с дефицитом и недостаточностью витамина D наиболее часто отмечались такие сопутствующие патологии, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит. У пациентов, имеющих дефицит витамина D, по сравнению с группой с недостаточностью витамина D чаще отмечались сахарный диабет 2-го типа, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение кровообращения в анамнезе.

2. Обследуемые с более низкими показателями содержания витамина D чаще имеют гериатрические синдромы, такие как нарушения слуха, дисфагия, запоры, недержание мочи и патология ротовой полости. Пациенты с дефицитом витамина D в сравнении с пациентами, имеющими его недостаточность, имеют более выраженную рентгенологическую стадию заболевания и степень нарушения функций сустава, что, в свою очередь, увеличивает процент инвалидизации среди указанных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатия. 2018; 21(3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038.
2. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. Нефрология. 2019; 23(3): 21–8. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.
3. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016; 103(4): 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.
4. Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста. Русский медицинский журнал. 2021; 6: 96–100.
5. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. Профилактическая медицина. 2019; 22(5): 118–24.
6. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(2): 84–92. DOI: 10.14341/probl12736.
7. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Гольшева Е.В. Обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска. Экология человека. 2016; 23(12): 37–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-12-37-42.
8. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатия. 2017; 20(3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo20173.
9. Canizares M., Power J.D., Perrucio A.V., Badley E.M. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. Arthritis Rheum. 2008; 59(3): 399–407. DOI: 10.1002/art.23316.
10. Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Шепель Р.Н., Кабурова А.Н. Остеоартрит в практике врача-терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии. Профилактическая медицина. 2018; 21(6): 12–22 DOI: 10.17116/profmed20182106112.
11. Мурманская область в цифрах. Федеральная служба государственной статистики, Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Мурманской области. Мурманск; 2021.

12. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клинико-патогенетические взаимосвязи. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 3(11(II)): 44–7.
13. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. DOI: 10.1002/acr.24008.
14. Попов В.В., Новикова И.А., Трохова М.В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4): 18–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3940.
15. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(21): 40–6. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46.
16. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Многоликий витамин D. *Фарматека*. 2020; 4: 12–21. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca>. 2020.4.12–21.
17. Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014; 2: 60–71. DOI: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
18. *Гериатрия: национальное руководство*. Под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2023.
19. *Клинические рекомендации Российского кардиологического общества*. 2020.
20. *Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, при участии национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда — общество специалистов по сердечной недостаточности*. 2020.
21. *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов*. 2022.
22. *Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России от 2021*.
23. *Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации*. 2019.
24. *Клинические рекомендации Российского респираторного общества от 2021*.
4. Safonova Yu.A., Toroptsova N.V. Defitsit i nedostatochnost' vitamina D, faktory riska i yego korrektsiya u lyudey pozhilogo vozrasta. [Vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors and its correction in elderly people]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 6: 96–100. (in Russian).
5. Machekhina L.V., Dudinskaya Ye.N., Tkacheva O.N. Defitsit vitamina D u pozhilykh lits s sindromom starcheskoy astenii. [Vitamin D deficiency in elderly faces with senile asthenia syndrome]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(5): 118–24. (in Russian).
6. Suplotova L.A., Avdeyeva V.A., Pigarova Ye.A. i dr. Defitsit vitamina D v Rossii: pervyye rezul'taty registrovogo neinterventsionnogo issledovaniya chastoty defitsita i nedostatochnosti vitamina D v razlichnykh geograficheskikh regionakh strany. [Vitamin D deficiency in Russia: the first results of register non-interventional study of the frequency of deficiency and deficiency of vitamin D in various geographical regions of the country]. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67(2): 84–92. DOI: 10.14341/probl12736. (in Russian).
7. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golysheva Ye.V. Obespechenost' vitaminom D razlichnykh vozrastnykh grupp nasele-niya g. Arkhangel'ska. [Provision of vitamin D of various age groups of the population of Arkhangelsk]. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 23(12): 37–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-12-37-42. (in Russian).
8. Pigarova Ye.A., Petrushkina A.A. Neklassicheskiye efekty vitamina D. [Non-classical effects of vitamin D]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2017; 20(3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo20173. (in Russian).
9. Canizares M., Power J.D., Perruccio A.V., Badley E.M. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(3): 399–407. DOI: 10.1002/art.23316.
10. Drapkina O.M., Skripnikova I.A., Shepel' R.N., Kaburova A.N. Osteoartrit v praktike vracha-terapevta: algoritm diagnostiki i vybora terapii. [Osteoarthritis in the practice of a therapist: an algorithm for diagnosis and the selection of therapy]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(6): 12–22 DOI: 10.17116/profmed20182106112. (in Russian).
11. Murmanskaya oblast' v tsifrakh. [Murmansk region in numbers]. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki, Territorial'nyy organ Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki po Murmanskoy oblasti. Murmansk*; 2021. (in Russian).
12. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. i dr. Osteoartrit i assotsirovannaya patologiya — kliniko-patogeneticheskiye vzaimosvyazi. [Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships]. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye*. 2019; 3(11(II)): 44–7. (in Russian).

REFERENCES

1. Petrushkina A.A., Pigarova Ye.A., Rozhinskaya L.Ya. Epidemiologiya defitsita vitamina D v Rossiyskoy Federatsii. [Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018; 21(3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038. (in Russian).
2. Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Klassova A.T. K voprosu o defitsite vitamina D pri khronicheskoy bolezni pochek. [To the question of vitamin D deficiency for chronic kidney disease]. *Literaturnyy obzor. Nefrologiya*. 2019; 23(3): 21–8. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28. (in Russian).
3. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(4): 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.
13. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. DOI: 10.1002/acr.24008.
14. Popov V.V., Novikova I.A., Trokhova M.V. Osobennosti polimorbidnoy patologii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noy gipertenziyey. [Features of polymorbid pathology in elderly and senile people with arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26(4): 18–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3940. (in Russian).
15. Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.Ye. Ratsional'naya farmakoterapiya komorbidnykh patsiyentov s zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata v usloviyakh pandemii COVID-19.



- [Rational pharmacotherapy of komorbid patients with diseases of the musculoskeletal system in the conditions of pandemia Covid-19]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021; 17(21): 40–6. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46. (in Russian).
16. Verbovoy A. F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. *Mnogolikiy vitamin D*. [Many-sided vitamin D]. *Farmateka*. 2020; 4: 12–21. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.4.12-21>. (in Russian).
 17. Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014; 2: 60–71. DOI: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
 18. *Geriatrya: natsional'noye rukovodstvo*. [Geriatrics: National leadership]. Pod red. O.N. Tkachevoy, Ye.V. Frolovoy, N.N. Yakhno. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2023. (in Russian).
 19. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva*. [Clinical recommendations of the Russian Cardiological Society]. 2020. (in Russian).
 20. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva, pri uchastii natsional'nogo obshchestva po izucheniyu serdechnoy nedostatochnosti i zabollevaniy miokarda — obshchestvo spetsialistov po serdechnoy nedostatochnosti*. [Clinical recommendations of the Russian Cardiological Society, with the participation of the National Society for the Study of heart failure and diseases of myocardium, the Society of Specialists in heart failure]. 2020. (in Russian).
 21. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov*. [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists]. 2022. (in Russian).
 22. *Klinicheskiye rekomendatsii Assotsiatsii revmatologov Rossii ot 2021*. [Clinical recommendations Association of Rheumatologists of Russia from 2021]. (in Russian).
 23. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii*. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association]. 2019. (in Russian).
 24. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo respiratornogo obshchestva ot 2021*. [Clinical recommendations Russian respiratory society from 2021]. (in Russian).

УДК 616.2-007.1-084.81
DOI: 10.56871/RBR.2023.10.96.004

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ ЗУБОВ У ПОДРОСТКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

© Михаил Максимович Швецов¹, Андрей Константинович Иорданишвили^{2, 3},
Анастасия Николаевна Белогорцева⁴

¹ Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы (МАНЭБ). 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. Васильевского острова, 74

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

⁴ Детская стоматологическая поликлиника № 3. 195271, г. Санкт-Петербург, ул. Брюсовская, 2, лит. А

Контактная информация: Михаил Максимович Швецов — врач стоматолог-хирург, челюстно-лицевой хирург.
E-mail: mishas140692@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-3230-0334

Для цитирования: Швецов М.М., Иорданишвили А.К., Белогорцева А.Н. Исследование функциональной резистентности эмали зубов у подростков Санкт-Петербурга и возможностей ее повышения в домашних условиях // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 26–30.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.10.96.004>

Поступила: 13.06.2023

Одобрена: 10.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. В настоящее время вопросы профилактики кариеса у детей и подростков представляют актуальную медико-социальную проблему современного здравоохранения. В работе проведена оценка динамики функциональной резистентности эмали зубов у подростков, проживающих с рождения в г. Санкт-Петербурге, и возможности ее повышения в домашних условиях. Под наблюдением в течение 9 месяцев находились 38 подростков в возрасте от 15 до 17 лет, которые 1 раз в квартал осматривались на предмет оценки функциональной резистентности эмали зубов, которая выполнялась с помощью ТЭР-теста. В 1-ю (контрольную) группу исследования вошли юноши, осуществлявшие обычную для них двукратную общепринятую индивидуальную гигиену полости рта в сутки. Во 2-ю (основную) группу исследования вошли юноши, которые после осуществления индивидуального ухода за полостью рта дополнительно использовали гель для зубов реминерализующий АСЕПТА. В начале клинического исследования показатели функциональной резистентности эмали зубов к кислоте были у пациентов 1-й и 2-й группы практически одинаковыми и составляли, соответственно, $2,47 \pm 0,18$ и $2,52 \pm 0,17$ усл. ед. У юношей 1-й группы за период исследования отмечалась тенденция к улучшению функциональной резистентности эмали зубов до $2,40 \pm 0,19$ усл. ед., то время как у юношей 2-й группы функциональная резистентность эмали зубов достоверно повышалась до $1,10 \pm 0,20$ усл. ед., что свидетельствует об эффективности используемого ими геля для зубов реминерализующего АСЕПТА. Ежедневное применение в домашних условиях юношами 2-й (основной) группы геля для зубов реминерализующего АСЕПТА в ходе 9-месячного исследования позволило обеспечить повышение цифровых показателей резистентности эмали зубов на 43,65%, что является важным фактором профилактики развития кариеса зубов.

Ключевые слова: подростки; зубы; эмаль; функциональная резистентность эмали; кариес зуба; гигиена полости рта; фториды; средства и предметы ухода за зубами; реминерализующие средства.

INCREASING FUNCTIONAL RESISTANCE OF TEETH TO CARIES BY MEANS OF HOME ROUTINES IN ADOLESCENTS OF ST. PETERSBURG

© Mikhail M. Shvetsov¹, Andrey K. Iordanishvili^{2, 3}, Anastasia N. Belogortseva⁴

¹ The International Academy of Sciences of Ecology, Human Safety and Nature (MANEB). Bolshoy Ave., Vasilievsky Island, 74, Saint Petersburg, Russian Federation, 199106



²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademichan Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

⁴Children's dental polyclinic No. 3. Bryusovskaya str., 2, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271

Contact information: Mikhail M. Shvetsov — dentist-surgeon, maxillofacial surgeon. E-mail: mishas140692@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3230-0334

For citation: Shvetsov MM, Iordanishvili AK, Belogortseva AN. Increasing functional resistance of teeth to caries by means of home routines in adolescents of St. Petersburg // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 26-30. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.10.96.004>

Received: 13.06.2023

Revised: 10.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. To date, the prevention of caries in children and adolescents is an urgent medical and social problem of modern healthcare. The paper evaluates the dynamics of functional resistance of tooth enamel in adolescents living from birth in St. Petersburg and the possibility of its improvement at home. 38 adolescents aged 15 to 17 years were under observation for 9 months, who were periodically examined once a quarter to assess the functional resistance of tooth enamel, which was performed using a TER test. The 1st control group of the study included young men who carried out their usual 2-fold generally accepted individual oral hygiene per day. The 2nd main group of the study included young men who, after carrying out individual oral care, additionally used a remineralizing ASEPTA gel for teeth. At the beginning of the clinical study, the indicators of functional resistance of tooth enamel to acid were almost the same in patients of groups 1 and 2 and were, respectively, 2.47 ± 0.18 and 2.52 ± 0.17 cont. units. In the boys of group 1, during the study period, there was a tendency to improve the functional resistance of tooth enamel to 2.40 ± 0.19 units, while in the boys of group 2, the functional resistance of tooth enamel significantly increased to 1.10 ± 0.20 units, which indicates the effectiveness of the remineralizing ASEPT gel used by them. The daily use of remineralizing ASEPT gel for teeth by young men of the 2nd main group at home during a 9-month study made it possible to increase the digital indicators of tooth enamel resistance by 43.65%, which is an important factor in preventing the development of dental caries.

Key words: adolescents; teeth; enamel; functional resistance of enamel; tooth decay; oral hygiene; fluorides; dental care products and items; remineralizing agents.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время к призывникам предъявляются высокие требования к состоянию их здоровья, в том числе стоматологического [1]. В то же время среди людей молодого пополнения в Вооруженных силах Российской Федерации состояние стоматологического здоровья оставляет желать лучшего. Это связано с их значительной нуждаемостью в лечении зубов в связи с кариесом и некариозными поражениями, а также в лечении заболеваний пародонта (гингивит, локализованный пародонтит), что обусловлено, главным образом, необходимостью поддержания адекватной гигиены полости рта [2, 3]. В литературе отмечается, что даже будущие врачи, то есть студенты стоматологических факультетов медицинских вузов страны, не всегда сознательно относятся к сохранению своего стоматологического здоровья, что особенно касается адекватного использования предметов ухода за зубами и полостью рта [4, 5]. Важная роль в профилактике основной стоматологической патологии — кариеса зубов — отводится фтор-профилактике [6, 7]. Вместе с этим известна высокая распространенность кариеса у детей и взрослых жителей г. Санкт-Петербурга [8, 9], чему способствует недостаточное содержание фторид-иона в питьевой воде [10, 11]. И поэтому любые мероприятия, которые

могут повысить устойчивость зубов к кариесу у подростков, являются актуальной задачей практической медицины [12].

ЦЕЛЬ

Оценить динамику функциональной резистентности эмали зубов у подростков Санкт-Петербурга и возможности ее повышения в домашних условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение 9 месяцев находились 38 юношей в возрасте от 15 до 17 лет, проживающих с рождения в г. Санкт-Петербурге, которые 1 раз в квартал осматривались на предмет оценки функциональной резистентности эмали зубов, выполнявшейся с помощью ТЭР-теста, предложенного В.Р. Окушко [13]. Юношей углубленно обследовали в первый день их обращения к врачу-стоматологу, а затем через каждые 3 месяца, то есть всего 4 раза для каждого обследованного пациента. Согласно методике, у подростков исследование резистентности эмали проводили на одном из центральных резцов верхней челюсти, для чего очищали коронку зуба от возможного зубного налета, высушивали ее, а затем наносили 1% раствор

HCl, создавая на поверхности коронки каплю диаметром до 2 мм. Через 5 с каплю смывали дистиллированной водой, высушивали коронку зуба ватным шариком и на место протравливания наносили каплю 1% раствора метиленового синего, которую сразу удаляли ватным шариком и оценивали кислотоустойчивость эмали в баллах, то есть ее резистентность, по интенсивности образовавшейся на коронковой части зуба окраске. Результат регистрировали, сравнивая со стандартной 10-балльной шкалой оттенков синего цвета от 0 баллов (при полном отсутствии окрашивания протравленной части коронки зуба) до 10 баллов (при наиболее интенсивном окрашивании в протравленной части коронки зуба в синий цвет).

Повысить функциональную резистентность эмали зубов юношей, проживающих в Санкт-Петербурге, решили путем использования ими в домашних условиях геля для зубов реминерализующего АСЕПТА (АО «ВЕРТЕКС», г. Санкт-Петербург, Россия). Для изучения эффективности применения этого реминерализующего геля все юноши были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу исследования вошли 15 человек, которые осуществляли обычную для них двукратную индивидуальную гигиену полости рта в сутки, а именно уход за зубами с помощью мануальной зубной щетки и используемой ими зубной пасты. Во 2-ю (основную) группу исследования вошли 23 юноши, осуществлявшие индивидуальный уход за полостью рта с использованием дополнительно геля для зубов реминерализующего АСЕПТА, который, согласно аннотационной характеристике, содержит биомиметический гидроксипатит, способствующий быстрой и эффективной минерализации эмали зубов [14, 15].

С помощью зубной щетки юноши распределяли гель по поверхности зубов, создавали возможность его аппликации с твердыми тканями зубов на 1–2 минуты, а затем избытки геля сплевывали без последующего полоскания полости рта. Пациентов предупреждали, что индивидуальный уход за зубами следовало осуществлять утром после завтрака и вечером после ужина перед сном. После применения геля реминерализующего рекомендовали в течение получаса не принимать пищу и не пить.

Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренного варианта 2000 г., и получило одобрение этического комитета Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы (протокол № 3 от 23.03.2023 г.).

Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование резистентности эмали зубов у юношей 1-й и 2-й групп в начале показало, что показатели функциональной резистентности эмали зубов к кислоте были практически одинаковыми и составляли, соответственно, $2,47 \pm 0,18$ и $2,52 \pm 0,17$ усл. ед. ($p \geq 0,05$). Спустя 3 месяца от начала клинического исследования и до его окончания у юношей 1-й группы отмечалась тенденция к снижению функциональной резистентности эмали зубов (рис. 1). Спустя 9 месяцев от начала исследования функциональная резистентность эмали зубов к кислоте равнялась в этой группе юношей $2,40 \pm 0,19$ ($p \geq 0,05$). Хотя такой цифровой показатель характеризует высокую структурно-функциональную резистентность эмали [13], следует говорить, что, несмотря на проводимую пациентами 1-й группы регулярную гигиену полости рта, положительной динамики этого показателя в целом не отмечено, что может способствовать у них развитию кариеса зубов.

У юношей 2-й группы на протяжении всего клинического исследования выявлена достоверная тенденция к повышению функциональной резистентности эмали зубов к кислоте (рис. 1). Так, спустя 3, 6 и 9 месяцев исследования у пациентов 2-й группы показатели функциональной резистентности эмали зубов равнялись, соответственно, $2,09 \pm 0,19$; $1,76 \pm 0,18$ и $1,10 \pm 0,20$ усл. ед. ($p \leq 0,01$). На рисунке 2 представлена динамика показателей ТЭР-теста у юношей из контрольной и основной групп исследования на протяжении клинического исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повседневная жизнь обследуемых юношей, проживающих в г. Санкт-Петербурге, из-за потребления используемой ими питьевой воды при обычном индивидуальном уходе за полостью рта способствует снижению резистентности эмали зубов, что показано на примере пациентов из 1-й контрольной группы исследования. Отсутствие положительной динамики функциональной резистентности эмали может явиться предрасполагающим фактором развития у юношей кариеса зубов, хотя цифровой показатель ТЭР-теста спустя 9 месяцев от начала клинического исследования показывал наличие у них высокой структурно-функциональной резистентности эмали.

Ежедневное применение юношами 2-й группы исследования геля для зубов реминерализующего АСЕПТА в ходе клинического исследования позволило обеспечить положительную динамику цифровых показателей резистентности эмали зубов, которая достоверно отличалась от аналогичных в 1-й группе юношей, хотя эти показатели, согласно оценочным рекомендациям ТЭР-теста [13, 16], также характеризовали высокую структурно-функциональную резистентность эмали. Но при этом для юношей 2-й группы исследования можно достоверно говорить о благоприятной динамике показателей ТЭР-теста, что свидетельствует о повышении функциональной резистентности эмали, что, очевидно, будет способствовать у них профилактике развития кариеса зубов.



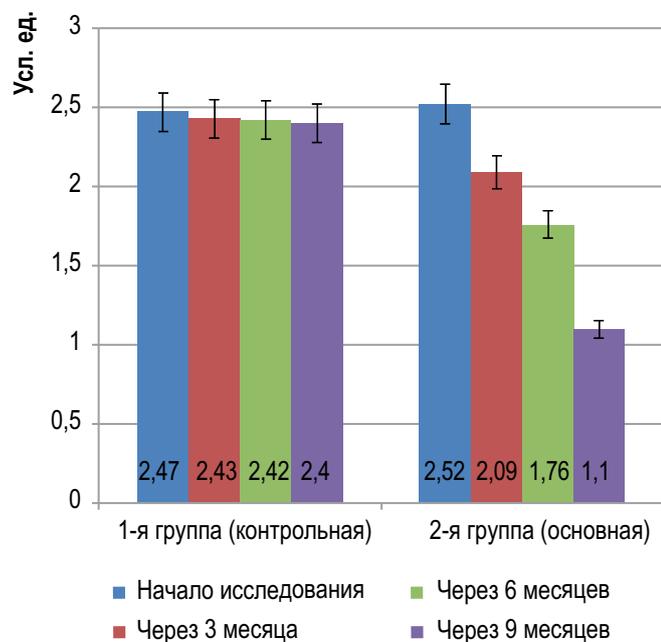


Рис. 1. Показатели функциональной резистентности эмали зубов к кислоте у обследованных юношей контрольной и основной групп исследования на протяжении клинического исследования

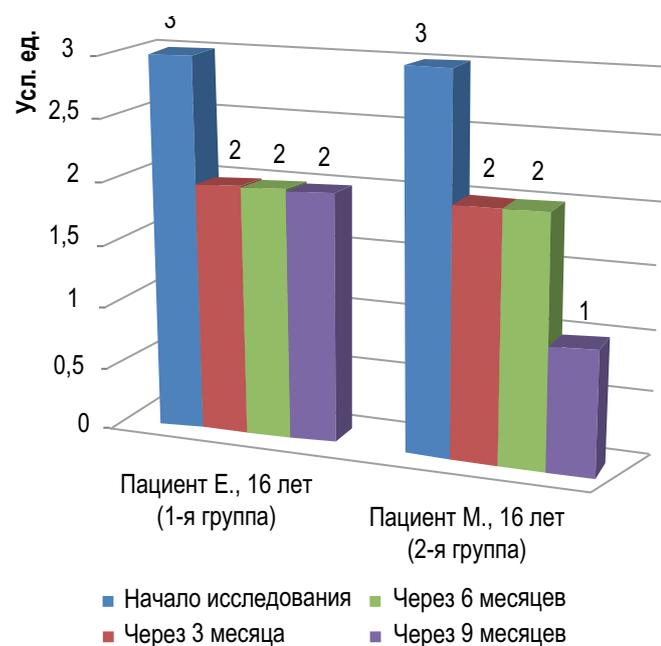


Рис. 2. Динамика показателей функциональной резистентности эмали зубов к кислоте у двух обследованных юношей из 1-й и 2-й групп исследования на протяжении 9-месячного клинического исследования

ВЫВОДЫ

1. У юношей, проживающих в г. Санкт-Петербурге, при общепринятых индивидуальных мероприятиях по уходу за полостью рта отмечается недостаточная положительная динамика

функциональной резистентности эмали зубов, что может явиться предрасполагающим фактором для развития кариеса зубов.

2. Использование современного отечественного геля для зубов реминерализующего АСЕПТА, содержащего биомиметический гидроксипатит, позволило на протяжении 9-месячного клинического исследования повысить функциональную резистентность эмали зубов на 43,65%, что является важным фактором профилактики развития кариеса зубов, в связи с чем можно рекомендовать подросткам, проживающим в г. Санкт-Петербурге, включать применение геля для зубов реминерализующего АСЕПТА в мероприятия по индивидуальному уходу за полостью рта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 г. № 565 (ред. от 01.06.2020) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе».
2. Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С. Заболевания полости рта у лиц молодого возраста. Институт стоматологии. 2015; 3(68): 50–1.
3. Роголева Л.В., Горшков Л.К., Иорданишвили А.К. МАНЭБ: Четверть века служения экологии и обществу. Экология и развитие общества. 2020; 2-3(33): 24–9.
4. Иорданишвили А.К., Идрис А.Я. Комплаенс и здоровье: социальный аспект проблемы. Экология и развитие общества. 2019; 3(30): 59–60.

5. Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С. Заболевания полости рта у лиц молодого возраста. *Институт стоматологии*. 2015; 3(68): 50–1.
6. Леонтьев В.К., Иванова Г.Г. Методы исследования в стоматологии. *Институт стоматологии*. 2014; 2(63): 88–90.
7. Banks P. A prospective 20-year audit of a consultant workload. *The British orthodontic society clinical effectiveness bulletin*. 2010; 25: 15–8.
8. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Переверзев В.С., Тишков Д.С. Кариес зубов у детей мегаполиса и пригородов. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016; 4(59): 73–6.
9. Софронов Г.А., Иорданишвили А.К. Роль Международной академии наук экологии безопасности человека и природы в сохранении окружающей среды и здоровья человека. *Экология и развитие общества*. 2019; 2(29): 16–7.
10. Иорданишвили А.К. Медицина и современная экологическая доктрина. *Стоматологический научно-образовательный журнал*. 2020; 1-2: 57–61.
11. Алферов Ж.И., Иорданишвили А.К. Роль Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы в развитии фундаментальных исследований. Материалы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии». М.: РУДН; 2020: 8–13.
12. Рогалева Л.В., Иорданишвили А.К. Международная академия наук экологии безопасности человека и природы: научные и прикладные направления деятельности. *Экология и развитие общества*. 2019; 4(31): 7–11.
13. Окушко В.Р. Физиология эмали и проблема кариеса зубов. Кишинев: Штница; 1989.
14. Леонтьев В.К. Эмаль зубов как биокрибернетическая система. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
15. Солдатов В.С., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К. Функциональная резистентность эмали у пациентов в период ортодонтического лечения и пути ее улучшения. *Институт стоматологии*. 2022; 4: 50–1.
16. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатр*. 2015; 6(2): 71–7.
4. Iordanishvili A.K., Idris A.Ya. Komplayens i zdorov'ye: sotsial'nyy aspekt problemy. [Compliance and health: the social aspect of the problem]. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2019; 3(30): 59–60. (in Russian).
5. Iordanishvili A.K., Soldatkina A.S. Zabolevaniya polosti rta u lits molodogo vozrasta. [Diseases of the oral cavity in young people]. *Institut stomatologii*. 2015; 3(68): 50–1. (in Russian).
6. Leont'yev V.K., Ivanova G.G. Metody issledovaniya v stomatologii. *Institut stomatologii*. [Research methods in dentistry]. 2014; 2(63): 88–90. (in Russian).
7. Banks P. A prospective 20-year audit of a consultant workload. *The British orthodontic society clinical effectiveness bulletin*. 2010; 25: 15–8.
8. Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Pereverzev V.S., Tishkov D.S. Kariyes zubov u detey megapolisa i prigorodov. [Caries of teeth in children of a megalopolis and suburbs]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016; 4(59): 73–6. (in Russian).
9. Sofronov G.A., Iordanishvili A.K. Rol' Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii bezopasnosti cheloveka i prirody v sokhraneniі okruzhayushchey sredy i zdorov'ya cheloveka. [The role of the International Academy of Sciences of Man and Nature Ecology in the Preservation of Environment and Human Health]. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2019; 2(29): 16–7. (in Russian).
10. Iordanishvili A.K. Meditsina i sovremennaya ekologicheskaya doktrina. [Medicine and modern ecological doctrine]. *Stomatologicheskii nauchno-obrazovatel'nyy zhurnal*. 2020; 1–2: 57–61. (in Russian).
11. Alferov Zh.I., Iordanishvili A.K. Rol' Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii, bezopasnosti cheloveka i prirody v razvitii fundamental'nykh issledovaniy. [The role of the International Academy of Sciences of Ecology, Human Security and Nature in the Development of Fundamental Research]. *Materialy IV yezhegodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Dekabr'skiye chteniya po sudebnoy meditsine v RUDN: aktual'nyye voprosy sudebnoy meditsiny i obshchey patologii»*. Moskva: RUDN Publ.; 2020: 8–13. (in Russian).
12. Rogaleva L.V., Iordanishvili A.K. Mezhdunarodnaya akademiya nauk ekologii bezopasnosti cheloveka i prirody: nauchnyye i prikladnyye napravleniya deyatel'nosti. [International Academy of Sciences of Ecology of Human Safety and Nature: Scientific and Applied areas of activity]. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2019; 4(31): 7–11. (in Russian).
13. Okushko V.R. Fiziologiya emali i problema kariyesa zubov. [Physiology of enamel and the problem of tooth decay]. *Kishinev: Shchtnitsa Publ.*; 1989. (in Russian).
14. Leont'yev V.K. Emal' zubov kak biokiberneticheskaya sistema. [Emalus of teeth as a biokibernetic system]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
15. Soldatov V.S., Soldatova L.N., Iordanishvili A.K. Funktsional'naya rezistentnost' emali u patsiyentov v period ortodonticheskogo lecheniya i puti yeye uluchsheniya. [The functional resistance of enamel in patients during orthodontic treatment and ways to improve it]. *Institut stomatologii*. 2022; 4: 50–1. (in Russian).
16. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Vliyanie vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh krys pri deystvii khronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [The influence of age and gender on the nature of the response of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–7. (in Russian).

REFERENCES

1. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 04.07.2013 g. № 565 (red. ot 01.06.2020) «Ob utverzhenii Polozheniya o voyenno-vrachebnoy ekspertize. [Decree of the Government of the Russian Federation dated 04.07.2013 No. 565 (as amended on 01.06.2020) "On approval of the Regulation on military medical examination"]. (in Russian).
2. Iordanishvili A.K., Soldatkina A.S. Zabolevaniya polosti rta u lits molodogo vozrasta. [Diseases of the oral cavity in young people]. *Institut stomatologii*. 2015; 3(68): 50–1. (in Russian).
3. Rogaleva L.V., Gorshkov L.K., Iordanishvili A.K. MANEB: Chetvert' veka sluzheniya ekologii i obshchestvu. [Maneb: A quarter of a century of ministry of ecology and society]. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2020; 2-3(33): 24–9. (in Russian).



УДК 616.31: 681.3
DOI: 10.56871/RBR.2023.30.72.005

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОМИОГРАФОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КЛИНИКЕ, МЕТОДОМ ЭКСПЕРТНЫХ ОЦЕНОК

© Ольга Сергеевна Чепуряева

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контактная информация: Ольга Сергеевна Чепуряева — аспирант кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, соискатель кафедры нормальной физиологии. E-mail: chepurjaeva@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1642-410X

Для цитирования: Чепуряева О.С. Сравнительная оценка электромиографов, применяемых в клинике, методом экспертных оценок // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.30.72.005>

Поступила: 19.06.2023

Одобрена: 10.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Электромиографическое исследование позволяет определить очаг поражения мышечной ткани, распространенность, тяжесть и характер патологического процесса, поэтому выбору качественного аппарата, применяемого в клинической практике, уделяется большое значение. С целью определения оптимального аппарата для проведения электромиографии в клинической практике был составлен опросник из 50 вопросов для определения наиболее важных параметров электромиографа. Для подтверждения дифференцирующей способности разработанного нами опросника была набрана комиссия. В состав экспертной комиссии вошли: 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии и 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры нормальной физиологии. Методом экспертных оценок были отобраны наиболее значимые для врачей параметры и определен их вес. Наиболее весомыми параметрами оказались «информативность» и «точность», набрав 0,24 и 0,23 балла соответственно. Далее проводили экспертную оценку популярных электромиографов: адаптивного электромиографа «Синапсис» (ООО НМФ «Нейротех», Россия), электронейромиографа «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Россия), электронейромиографа «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия). Сумму баллов всех экспертов умножали на вес определенного параметра и заносили в таблицы. После вычисления был определен оптимальный, по мнению экспертов, электромиограф. По результатам экспертного анализа аппаратов наибольшее количество баллов набрал электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия) — 85,85 балла. Считаем, что для получения наиболее точного результата в клинике мы можем рекомендовать использовать данный электромиограф, так как он обладает необходимыми для качественной диагностики характеристиками.

Ключевые слова: электромиография; экспертная оценка; диагностика; биоэлектрическая активность мышц.

COMPARATIVE RATING OF ELECTROMYOGRAPHS USED IN CLINIC BY MEANS OF EXPERT EVALUATIONS METHOD

© Olga S. Chepurjaeva

Volgograd State Medical University. Fallen Fighters Square, 1, Volgograd, Russian Federation, 400131

Contact information: Olga S. Chepurjaeva — postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry with a course in clinical Dentistry, candidate of the Department of Normal Physiology. E-mail: chepurjaeva@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1642-410X

For citation: Chepurjaeva OS. Comparative rating of electromyographs used in clinic by means of expert evaluations method // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 31-35. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.30.72.005>

Received: 19.06.2023

Revised: 10.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Electromyographic examination makes it possible to determine the lesion of muscle tissue, the prevalence, severity and nature of the pathological process, therefore, great importance is given to the choice of a high-quality apparatus used in clinical practice. In order to determine the optimal device for electromyography in clinical practice, a questionnaire of 50 questions was compiled to determine the most important parameters of the electromyograph. To

confirm the differentiating ability of the questionnaire developed by us, a commission was recruited. In order to confirm the differentiating ability of the questionnaire, a commission was recruited. The expert commission consisted of: 10 specialists from among the teaching staff of the Department of Orthopedic Dentistry with a course in clinical dentistry and 10 other specialists this field from among the teaching staff of the department of Normal Physiology. By the method of expert assessments, the most significant parameters for doctors were selected and their weight was determined. The most significant parameters were: «informative value» and «accuracy», which gained 0.24 and 0.23 points, respectively. An expert assessment of popular electromyographs was carried out: adaptive electromyograph «Synapsis» (NMF «Neurotech» LLC, Russia), electroneuromyograph «Neuro-MVP-8» («Neurosoft», Russia), electroneuromyograph «Neuro-MVP-Micro» («Neurosoft», Russia). The sum of the points of all experts was multiplied by the weight of a certain parameter and entered into tables. After the calculation, the optimal electromyograph was determined. According to the results of the expert analysis of the devices, the highest points were scored by the electromyograph «Synapsis» (Neurotech, Russia): 85.85 points. We believe that in order to obtain the most accurate results in the clinic, this electromyograph can be recommended for medical use as having all important characteristics as being highly reliable.

Key words: electromyography; expert assessment; diagnostics; bioelectric activity of muscles.

В клинике для диагностики болезней, выявления различных патологических состояний и функциональных расстройств используют различные аппараты и приборы. Так, для диагностики функционального состояния скелетных мышц и окончаний периферических нервов используют данные электромиографии, оценивая степень биоэлектрической активности [2, 5]. Электромиографическое исследование позволяет определить очаг поражения мышечной ткани, распространенность, тяжесть и характер патологического процесса. От своевременной диагностики зависит скорость, правильность постановки диагноза и последующего лечения, а порой даже жизнь пациента. И поэтому выбору диагностических аппаратов и приборов, применяемых в клинической практике, уделяется большое значение [7, 8]. Проанализировав доступные нам отечественные и зарубежные источники, мы не нашли исследований по оценке приборов и аппаратов для проведения электромиографии. Как отечественные, так и зарубежные авторы приводят описание данных электромиографии для оценки состояния мышц, но нами не была найдена информация, почему был выбран тот или иной диагностический аппарат и обладает ли он всеми необходимыми для врача параметрами. Руководствуясь вышесказанным, считаем целесообразным провести экспертную оценку электромиографов, используемых в клинической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом экспертных оценок произвести сравнительную оценку электромиографов, применяемых в клинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения оптимального аппарата для проведения электромиографии в клинической практике нами был разработан опросник, состоящий из 50 вопросов, разбитых на блоки по определенным параметрам. Для подтверждения дифференцирующей способности разработанного нами опросника

была набрана комиссия. В состав экспертной комиссии вошли: 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, 9 кандидатов медицинских наук и 1 доктор медицинских наук; и 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры нормальной физиологии, 8 докторов медицинских наук и 2 кандидата медицинских наук, обоего пола, из них 11 женщин и 9 мужчин. Возраст специалистов-экспертов от 45–65 лет, средний возраст — 51,35 лет. Научный и медицинский стаж по специальности от 20 до 40 лет, средний 35,5 лет. Все представители комиссии — это специалисты высшей квалификационной категории и являются экспертами в области диагностики и работы с электромиографами. Все участники исследования подписывали согласие на участие в исследовании, добровольное информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Далее комиссия давала экспертную оценку утверждений с присвоением им весового коэффициента в диапазоне от 0 до 5 [1, 3, 4, 6]. Были выбраны следующие критерии оценки: 1 — информативность; 2 — точность; 3 — удобство; 4 — эффективность; 5 — портативность; 6 — автономность; 7 — стоимость; 8 — удобство интерфейса; 9 — надежность; 10 — ремонтпригодность. Далее проводили сбор мнений специалистов путем анкетного опроса. Оценку степени значимости параметров эксперты производили присвоением им рангового номера. Фактору, которому эксперт давал наивысшую оценку, присваивали ранг 1. Далее проводили расчеты с использованием стандартных формул расчета коэффициента конкордации Пирсона, суммировали полученные оценки для определения согласованности экспертов и заносили в таблицы [1, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперты провели оценку предложенных им утверждений, и если эксперт признал несколько факторов равнозначными, то им присваивался одинаковый ранговый номер. На основе



данных анкетного опроса нами была составлена сводная матрица рангов, далее проводилось переформирование связанных рангов. Если сумма по столбцам матрицы оказывалась равна между собой и контрольной сумме, то матрица составлена правильно. Распределение факторов представлено в таблице 1.

Далее мы проводили определение согласованности мнений экспертов. Для этого нами использовался коэффициент конкордации, так как в таблицах есть связанные ранги (одинаковые значения рангов в оценках одного эксперта): $S=25231,5$, $n=10$, $m=20$. Для оценки средней степени согласованности мнений всех экспертов мы воспользовались коэффициентом конкордации Пирсона W по стандартной формуле. Поскольку χ^2 расчетный (151,04) \geq табличного (16,91898), $W=0,84$ говорит о том, что эта величина не случайная. На основе получения суммы рангов мы вычислили показатели весомости рассмотренных параметров. Матрицу опроса трансформировали в матрицу преобразованных рангов по формуле $s_{ij} = x_{\max} - x_{ij}$, где $x_{\max} = 5$. А затем на основе суммы рангов мнений экспертов вычисляли значение весомости показателей [1, 3, 6] и заносили в таблицу 2.

Мнения 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии и 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры нормальной физиологии были максимально согласованны. И после подсчета результатов наиболее весомыми параметрами, судя по количеству баллов, оказались для экспертов «инфор-

мативность» и «точность», набрав 0,24 и 0,23 балла соответственно. Именно этими параметрами, по мнению экспертов, должен обладать оптимальный электромиограф. Наименее значимыми (весомыми) параметрами, набрав 0 баллов, оказались «удобство интерфейса» и «ремонтпригодность».

Далее специалисты-эксперты проводили оценку предложенных им электромиографов: адаптивного электромиографа «Синапис» (ООО НМФ «Нейротех», Россия), электронейромиографа «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Россия), электронейромиографа «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия). Сумму баллов всех экспертов умножали на вес определенного параметра и заносили в таблицы. Здесь мнения экспертов разделились: специалисты кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии больше баллов отдали электромиографу «Синапис» («Нейротех», Россия), и их средняя оценка по параметрам составила 4,85 балла по всем параметрам, тогда как специалисты кафедры нормальной физиологии оценили этот электромиограф на 4,5 балла. Электронейромиографу «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия) специалисты кафедры нормальной физиологии отдали больше баллов, и их средняя оценка составила 4,79 балла по всем параметрам, а специалисты кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии — только 4,47 балла. По поводу же электронейромиографа «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Россия) мнение у большей части экспертов было схоже, и он набрал в среднем по всем параметрам 3,7 балла.

Таблица 1

Распределение критериев оценки по значимости для экспертов в зависимости от количества набранных баллов

Факторы	x_1	x_2	x_4	x_7	x_9	x_5	x_6	x_3	x_8	x_{10}
	информативность	точность	эффективность	стоимость	надёжность	портативность	автономность	удобство	удобство интерфейса	ремонтпригодность
Сумма рангов	38	41,5	67	68,5	106,5	128,5	149,5	156	171	173,5

Таблица 2

Весомость утверждений по мнению экспертов

Факторы	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	Итого
	информативность	точность	удобство	эффективность	портативность	автономность	стоимость	удобство интерфейса	надёжность	ремонтпригодность	
Сумма баллов экспертов	63	61	6	45	15	8	44	1	24	0	267
Вес, λ	0,24	0,23	0,02	0,17	0,06	0,03	0,16	0	0,09	0	1

Считаем, что такое распределение голосов специалистов-экспертов обосновано разными подходами к диагностике. Врачам-стоматологам важны информативность и точность, далее удобство, стоимость и ремонтпригодность. Этим характеристикам соответствует популярный в клинике стоматологии электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия), который дает возможность получить точную информацию по четырем каналам восприятия сигнала.

Врачам-физиологам важно, чтобы в небольшом по размерам приборе были все необходимые функции, также важна информативность и точность диагностики. Все эти параметры представлены в электронноймиографе «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия). Данный прибор имеет небольшие размеры, обеспечивает достаточную точность диагностики, передает сигнал через два канала восприятия. Этого достаточно для диагностики большинства скелетных мышц, проведения исследований в клинике, но недостаточно для анализа биопотенциала жевательных мышц. Видимо, поэтому врачистоматологи поставили данный прибор на второе место.

По поводу электронноймиографа «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Россия) мы считаем, что его оценили подобным образом из-за недостаточной точности, низкой информативности и громоздкости.

Далее, учитывая вес наиболее значимых параметров для экспертов и выраженность этих параметров в представленных для оценки приборах, был определен оптимальный аппарат путем проведения расчетов методом экспертных оценок. 20 специалистов-экспертов отвечали на 50 вопросов опросника, выставляли оценки трем приборам в диапазоне от 0 до 5, далее полученные результаты умножали на вес утверждения и заносили в таблицы. Затем мы провели расчеты и оказалось, что электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия) эксперты оценили на 85,85 балла, электронноймиограф «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия) набрал, по мнению экспертов, 84,35 балла, а электронноймиограф «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Россия) набрал всего 77,2 балла.

Подобные оценки соответствуют действительному положению вещей, так как наиболее популярным в России является электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия), скорее всего из-за точности диагностики, информативности и удобства, хотя, возможно, и из-за удачной рекламной стратегии.

Для проверки данной гипотезы и исключения необоснованных предположений нами был использован метод экспертных оценок, так как он позволяет перевести субъективное мнение на язык цифр и дать объективную, точную оценку различным утверждениям. В нашем случае мнение экспертов совпало с нашими предположениями по поводу наиболее оптимального прибора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам экспертного анализа аппаратов самые высокие оценки получил электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия), набрав 85,85 балла, и занял первое место

из предложенных аппаратов для проведения электромиографии. Считаем, что для получения наиболее точного результата в клинике мы можем рекомендовать использовать электромиограф «Синапсис» («Нейротех», Россия), так как он обладает важными для врача характеристиками, а именно высокой точностью диагностики, информативностью, эффективностью в работе и относительно небольшой стоимостью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баврина А.П., Борисов И.Б. Современные правила применения корреляционного анализа. Медицинский альманах. 2021; 3(68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-korrelyatsionnogo-analiza> (дата обращения: 10.06.2023).
2. Гуськова А.А., Карпенко Ю.А., Архарова О.Н. и др. Возможности электромиографии в диагностике нарушений зубочелюстной системы. Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2019; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-elektromiografii-v-diagnostike-narusheniy-zubochelustnoy-sistemy> (дата обращения: 20.04.2023). DOI: 10.23888/HMJ201974623-630.
3. Марапов Д. Коэффициент корреляции Пирсона. URL: <http://biofeedback.com.ua/index.php/programmno-apparatnyj-kompleks-boslab-miografiiya/> (02.05.2023).
4. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 4(68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannyh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov> (дата обращения: 20.04.2023).
5. Худорошков Ю.Г., Карагозян Я.С. Оценка функционального состояния жевательных мышц у пациентов с постоянным прикусом в норме и с нарушениями окклюзии. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25013> (дата обращения: 10.06.2023). DOI: 10.17513/spno.25013.
6. Чепуряева О.С., Клаучек С.В., Шемонаев В.И., Животов Д.С. Экспертная оценка программно-аппаратного комплекса БОС-

- ПУЛЬС, применяемого в стоматологии. Российская стоматология. 2019; 12(3): 68–9.
7. Шемонаев В.И., Машков А.В., Малолеткова А.А. и др. Оценка функционального состояния жевательного звена зубочелюстной системы по данным гнатодинамометрии и электромиографии у лиц 18–35 лет с полными зубными рядами при ортогнатическом прикусе. Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2014; 4(10): 17–23.
 8. Шишкин А.В., Митин А.Е., Филиппова С.О. Проблема применения электромиографии с целью повышения эффективности тренировочного и соревновательного процессов в адаптивном спорте. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11055> (дата обращения: 01.07.2023).
- ## REFERENCES
1. Bavrina A.P., Borisov I.B. Sovremennyye pravila primeneniya korrelyatsionnogo analiza. [Modern rules for applying correlation analysis]. Meditsinskiy al'manakh. 2021; 3(68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-pravila-priimeneniya-korrelyatsionnogo-analiza> (дата обращения: 10.06.2023). (in Russian).
 2. Gus'kova A.A., Karpenko Yu.A., Arkharova O.N. i dr. Vozmozhnosti elektromiografii v diagnostike narusheniy zubochehlyustnoy sistemy. [The possibilities of electromyography in the diagnosis of disorders of the dentition system]. Nauka molodykh — Eruditio Juvenium. 2019; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-elektromiografii-v-diagnostike-narusheniy-zubochehlyustnoy-sistemy> (дата обращения: 20.04.2023). DOI: 10.23888/HMJ201974623-630. (in Russian).
 3. Marapov D. Koeffitsiyent korrelyatsii Pirona. [Pieron's correlation coefficient]. URL: <http://biofeedback.com.ua/index.php/programmno-apparatnyj-kompleks-boslab-miografiya/> (02.05.2023). (in Russian).
 4. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Vybor metoda dlya statisticheskogo analiza meditsinskih dannykh i sposoba graficheskogo predstavleniya rezul'tatov. [The choice of a method for a statistical analysis of medical data and a method of graphic presentation of the results]. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2019; 4(68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannykh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov> (дата обращения: 20.04.2023). (in Russian).
 5. Khudoroshkov Yu.G., Karagozyan Ya.S. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya zhevatel'nykh myshts u patsiyentov s postoyannym prikusom v norme i s narusheniyami okklyuzii. [Assessment of the functional state of the chewing muscles in patients with constant bite is normal and with disorders of occlusion]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25013> (дата обращения: 10.06.2023). DOI: 10.17513/spno.25013. (in Russian).
 6. Chepurayeva O.S., Klauchek S.V., Shemonayev V.I., Zhivotov D.S. Ekspertnaya otsenka programmno-apparatnogo kompleksa BOS-PUL'S, primenyayemogo v stomatologii. [Expert assessment of the software and hardware complex of the bospulse used in dentistry]. Rossiyskaya stomatologiya. 2019; 12(3): 68–9. (in Russian).
 7. Shemonayev V.I., Mashkov A.V., Maloletkova A.A. i dr. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya zhevatel'nogo zvena zubochehlyustnoy sistemy po dannykh gnatodinamometrii i elektromiografii u lits 18–35 let s polnymi zubnymi ryadami pri ortognaticheskom prikuse. [Assessment of the functional state of the chewing link of the dentition system according to the data of the gnatodinamometry and electromyography in persons of 18–35 years with full dentitions with an orthogenic bite]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11: Yestestvennyye nauki. 2014; 4(10): 17–23. (in Russian).
 8. Shishkin A.V., Mitin A.Ye., Filippova S.O. Problema primeneniya elektromiografii s tsel'yu povysheniya effektivnosti trenirovochnogo i sorevnovatel'nogo protsessov v adaptivnom sporte. [The problem of using electromyography in order to increase the efficiency of training and competitive processes in adaptive sports]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2013; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11055> (дата обращения: 01.07.2023). (in Russian).

УДК 612.66
DOI: 10.56871/RBR.2023.19.40.006

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНАХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И ПРИРАВНЕННЫХ К НИМ МЕСТНОСТЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Ольга Геннадьевна Литовченко, Нармин Гаджибала кызы Гаджибекова

Сургутский государственный университет, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Контактная информация: Нармин Гаджибала кызы Гаджибекова — врач функциональной диагностики. E-mail: narmina567@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3772-569X

Для цитирования: Литовченко О.Г., Гаджибекова Н.Г. Функциональные особенности кардиореспираторной системы пришлого населения, проживающего в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 36–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.40.006>

Поступила: 02.06.2023

Одобрена: 11.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Освоение нефтяных и газовых ресурсов Крайнего Севера и приравненных к ним местностей России сопровождается строительством стратегически важных объектов и территориально-производственных комплексов, которые приводят к миграции большого количества людей из различных регионов России. Специфические климатогеографические и экологические условия Севера определяют уникальное протекание всех биологических процессов, влияя на все функциональные системы организма, в том числе и кардиореспираторную. Исследование функциональных возможностей и адаптационных механизмов к условиям окружающей среды остается актуальной задачей физиологии человека в связи с активным освоением природных ресурсов за счет производительных сил, приезжающих из других регионов. В статье представлен краткий обзор исследовательских работ, в которых отражены функциональные особенности кардиореспираторной системы пришлого населения, проживающего в различных регионах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях России. Представленные литературные данные свидетельствуют о наличии специфических адаптационных процессов кардиореспираторной системы у представителей пришлого населения в суровых климатогеографических условиях северных регионов, проявляющихся в гиперфункции внешнего дыхания, реакциях гемодинамики, особых компенсаторных изменениях систем дыхания и кровообращения. Освоение северных регионов повышает актуальность разработки и внедрения мероприятий по оценке выносливости систем дыхания и кровообращения у представителей пришлого населения, а также прогнозированию возможных рисков для их здоровья.

Ключевые слова: кардиореспираторная система; адаптация; прошлое население; северный регион.

FUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM OF THE ALIEN POPULATION LIVING IN THE REGIONS OF THE FAR NORTH AND AREAS EQUATED TO THEM (LITERATURE REVIEW)

© Olga G. Litovchenko, Narmin G. kizi Gadzhibekova

Surgut State University, Lenin ave., 1, Surgut, Russian Federation, 628412

Contact information: Narmin G. kizi Gadzhibekova — Doctor of functional diagnostics. E-mail: narmina567@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-3772-569X

For citation: Litovchenko OG, Gadzhibekova N kizi G. Functional features of the cardiorespiratory system of the alien population living in the regions of the Far North and areas equated to them (literature review) // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 36–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.40.006v>

Received: 02.06.2023

Revised: 11.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. The development of oil and gas resources of the Far North and equivalent areas of Russia is accompanied by the construction of strategically important facilities and territorial production complexes, which lead to the migration of a large number of people from various regions of Russia. Specific climatogeographic and ecological conditions of the North determine the unique course of all biological processes, affecting all functional systems of the body, including cardiorespiratory. The study of functional capabilities and adaptation mechanisms to environmental conditions remains an urgent task of human physiology in connection with the active development of natural resources at the expense of productive forces coming from other regions. The article presents a brief overview of research papers that reflect the functional features of the cardiorespiratory system of the alien population living in various regions of the Far North and equivalent areas of Russia. The presented literature data indicate the presence of specific adaptation processes of the cardiorespiratory system in representatives of the alien population in the harsh climatic and geographical conditions of the northern regions, manifested in hyperfunction of external respiration, hemodynamic reactions, special compensatory changes in the respiratory and circulatory systems. The development of the northern regions increases the relevance of the development and implementation of measures to assess the endurance of the respiratory and circulatory systems of representatives of the alien population, as well as the prediction of possible risks to their health.

Key words: cardiorespiratory system; adaption; alien population; northern region.

ВВЕДЕНИЕ

Эволюционное формирование организма как биологического вида непосредственно связано с внешней средой обитания и обусловлено влиянием различных климатических, геофизических и геохимических условий. В процессе эволюции формировались соответствующие естественные ритмы в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма [27]. В процессе адаптации к условиям среды организм формирует признаки и свойства, которые оказываются наиболее выгодными и благодаря которым организм приобретает способность к нормальному существованию в конкретной среде обитания [5].

Адаптация организма к новым природным и производственным условиям, необходимым для устойчивого существования организма в конкретной экологической среде обитания, происходит на клеточном, органном, системном и организменном уровнях [7, 61]. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы в совокупности являются маркером адаптации организма к новым условиям среды обитания, что отражается на морфофункциональном изменении этих систем [64, 75]. Кардиореспираторная система (КРС) как главное звено жизнедеятельности организма человека направлено на непрерывное снабжение его кислородом [12]. Поскольку КРС взаимосвязана с внешней средой, она испытывает влияние комплекса отрицательных экологических факторов [13]. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы служат важнейшим звеном комплекса висцеральных систем, обеспечивающих обмен веществ, и поддерживают константу внутренней среды организма [34, 55].

Жизнедеятельность пришлого и коренного населения, проживающего в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, резко ограничена ввиду жестких природных

условий. Ряд исследователей доказывают отрицательное влияние климатических особенностей северного региона на здоровье жителей [41, 52]. Так, треть жителей обследованных территорий описывают северный климат как «очень тяжелый» и «скорее тяжелый» (различий в оценках между группами, сформированными на основе половозрастных критериев и степени оседлости, не обнаружено) [41]. Причем приезжее население чаще говорит о влиянии отдельных климатических характеристик (например, полярной ночи) на их физическое и психическое состояние [41]. Коренные жители в отличие от пришлого населения имеют естественную адаптацию к внешним факторам окружающей среды, вследствие чего меньше подвержены стрессу и преждевременным патологиям [31]. Пришлое население испытывает влияние различных факторов изменившейся среды обитания, так как попадает в новые социокультурные и физико-географические условия [66]. Изучение техногенного давления на биологические системы в условиях Крайнего Севера продемонстрировало бедственное экологическое состояние ландшафта на территории нефтедобывающих предприятий [37]. Повышение физических и умственных нагрузок на фоне существующего природного прессинга может спровоцировать высокое напряжение систем адаптации организма, развитие особого состояния симптомокомплекса [39].

Адаптация организма у пришлого населения позволяет переносить существенные изменения внешней среды и активно перестраивать свои физиологические функции согласно этим изменениям, иногда даже опережая их [1]. Пришлое население оказалось более уязвимым к ассоциированному воздействию северных факторов риска, которые способствовали развитию синдрома «полярного напряжения» с присущей ему инициацией свободно-радикального окисления и снижением общей антиоксидантной активности [37].

Состояние здоровья у пришлого населения находится под непрерывным влиянием специфических факторов риска, что приводит к формированию типичной северной патологии. Поскольку условия Севера требуют повышенного потребления энергии и увеличения расходования кислорода, сердечно-сосудистая и дыхательная системы нуждаются в постоянном повышении поступления кислорода. Целесообразная утилизация кислорода обеспечивается респираторной и гемодинамической системами, которые в разных комбинациях приводят к изменению вида функциональной взаимосвязи между параметрами сердца и легких в определенные возрастные периоды человека [23]. Так, например, один и тот же уровень потребления кислорода может достигаться разной стратегией: либо повышенной вентиляцией, либо повышенным уровнем утилизации кислорода [55]. Для эффективной оценки функционального состояния организма пришлого населения рассматривают информативные критерии кардиореспираторной системы в комплексе, так как каждый в отдельности физиологический параметр дыхания и сердца не является столь надежным и объективным, как комплексный подход, состоящий в регистрации многочисленных показателей. В связи с этим необходимо осуществлять системно-количественный анализ организма, входящих в общую функциональную систему адаптации организма [27].

Адаптация организма приезжего населения в северных широтах имеет специфические особенности. Одни мигранты быстро приспосабливаются, их организм перестраивается на так называемый полярный метаболический тип, у других адаптационный период длительный [30]. С увеличением числа поколений людей, проживающих в условиях северного региона, наблюдается оптимизация показателей кардиореспираторной системы с уменьшением степени реактивности в ряду от нулевого ко второму поколению в ответ на активизацию ортостатической пробы, что происходит на фоне возрастания степени влияния вегетативной нервной системы в состоянии покоя и с большей выраженностью снижения в ответ на ортостаз [2]. С увеличением сроков проживания на Северо-Востоке России происходит постепенное уменьшение уровня напряжения в работе кардиореспираторной системы, уменьшение частоты встречаемости выхода за пределы нормативных величин показателей основного обмена [1]. При этом наблюдается рост удельного веса отклонения показателей микрогемодинамики в ряду от нулевого к третьему поколению (снижение диаметра артериального и венозного отделов, увеличение коэффициента деформации капилляров).

Изучение закономерностей и физиологических механизмов адаптации аборигенов Севера имеет большое значение для сохранения и развития здоровья не только малочисленных народностей, но и переселенцев, так как коренное население представляет собой тот адаптивный эталон, который наиболее адекватен среде его обитания [73]. Для того чтобы минимизировать частоту патологий сердца и легких пришлого населения, проживающего в условиях северного региона, необходимо уделять особое внимание кардиореспираторной

системе. Актуальность темы связана с необходимостью обобщения и анализа существующих подходов к изучению адаптивных возможностей на состояние здоровья у пришлого населения под воздействием суровых климатических условий.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Освоение новых месторождений, которые располагают большим политико-экономическим потенциалом, тесно взаимосвязано с изучением адаптации организма [70]. В связи с этим основой современной медицины должна стать адаптационная физиология [5]. Коренное население приспособлено к факторам внешней среды как на фенотипическом, так и на генетическом уровне. Лучший эффект процесса адаптации осуществляется при большем сходстве морфологических и физиологических признаков у коренного и пришлого населения и наибольшего напряжения процессов адаптации требует акклиматизация в суровых условиях обитания [1]. Проведенные экспедиции в различных экстремальных условиях Крайнего Севера показали, что организм всегда платит напряжением и тратой жизненных ресурсов за адаптацию к новым условиям среды обитания [4]. Именно поэтому ведущим аспектом формирования действующего морфофункционального состояния органов человека и его резервных возможностей является тип приспособления важных систем организма к климатогеографическим и сезонным условиям [33].

Разница между функциональными особенностями приезжего и коренного населения заключается в том, что даже после завершения процесса успешной акклиматизации организм пришлого населения будет работать с максимальным использованием ресурсов [72]. У пришлого населения многие физиологические процессы сдвигаются в направлении характеристик, типичных для аборигенов данного региона [64, 82]. Устанавливается переходный процесс адаптации, характеризующийся совокупностью имеющихся возможностей организма. Влияние климатологических и территориальных условий Севера на состояние организма выявили исследователи семидесятых–восьмидесятых годов прошлого столетия. Ученые доказали, что наследственно закрепленные возможности процессов адаптации у более чем 70% приезжего населения на Севере не могут предоставить долговременное сохранение здоровья в суровых климатических условиях [30].

Весь процесс адаптации можно разделить на стадии: первая — стадия тревоги, когда организм стремительно перестраивается и начинается механизм адаптации к новым условиям обитания; вторая — стадия резистентности — это уровень значительной устойчивости систем организма к воздействиям северного региона. К концу этой стадии состояние организма стабилизируется, функциональные показатели нормализуются, реализуется совершенно новое состояние сбалансированного устойчивого равновесия [5]. Таким образом, органам дыхания и сердца удается благополучно

адаптироваться к климатическим условиям северного региона благодаря перестройке важнейших систем организма [56].

Воздействие суровых условий Крайнего Севера и приравненных к ним местностей, таких как выраженный ультрафиолетовый дефицит из-за низкого солнцестояния, продолжительная и холодная зима, низкая температура воздуха неизбежно приводят к процессу «светового голодания» в ночное время и «светового излишества» днем. Комплекс этих механизмов представляет трудный многоступенчатый социальный и физиологический процесс, который сочетается с выраженным напряжением адаптационно-приспособительных систем организма [48]. В результате исследований было наглядно продемонстрировано, что на первой стадии приспособления к суровым условиям внешней среды приобретает срочный набор компенсаторных, защитных реакций, поддерживающих нормальную деятельность систем организма за счет напряжения функциональных запасов [1, 38].

Для пришлого населения характерна специфичная форма непрерывного напряжения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которая вызвана ослаблением стабильной устойчивости организма в экстремальных условиях [13]. Общими чертами запуска процесса адаптации являются: увеличение размера коры надпочечников и повышение их секреторной активности, уменьшение лимфатических узлов, вилочковой железы, селезенки, реорганизация показателей состава крови, изменение соотношений обменных процессов организма, превалирование процессов распада, которые ведут к снижению артериального давления, похуданию [66]. Доказано, что в жестких условиях Севера в зимнее время года уменьшена симпатикотония, а в летний период — увеличена [56]. Из этого следует, что при низких температурах воздуха преобладает тонус блуждающего нерва. Со стороны иммунной системы отмечается ослабление иммунитета и тенденция к затяжному, хроническому течению заболеваний у северян [44]. Неэффективная работа функций иммунной системы организма пришлого населения севера зачастую приводит к распространению острой инфекционной патологии, что создает угрозу срыва защитных адаптивных механизмов и определяет склонность к переходу острого воспаления в хроническое [68].

Обследование показателей кардиореспираторной системы населения Салехарда установило напряжение функциональных особенностей легких и сердца приезжего населения, которое характеризуется гиперфункцией параметров внешнего дыхания, увеличением систолического и диастолического артериального давления, минутного объема крови, общего периферического сопротивления сосудов [67]. Такое характерное приспособительное изменение в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем необходимо с точки зрения обеспечения нормальной жизнедеятельности организма пришлого населения в условиях Севера [31].

При адаптации организма к изменяющимся факторам Севера возникают глубокие сдвиги внутренней среды организма (гипоксические, гиперкапнические, гипокапнические, ацидемические), которые по принципу обратной связи активируют

физиологические процессы регуляции и функции газообмена респираторной системы. У одних северян возрастает легочная вентиляция, а у других — частота сердцебиений, что становится одним из ведущих факторов в обеспечении кислородной потребности организма. Необходима согласованная работа по обеспечению поступления и расходования кислорода, что отражается на сократительной способности миокарда, частоте дыхательных движений, зависящих от резервов организма [53].

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Выраженной особенностью адаптационного процесса к экстремальным условиям Крайнего Севера являются морфофизиологические и функциональные изменения респираторной системы, которые чаще характеризуются одышкой [61], получившей название полярной. Как компенсация на гипервентиляцию легких пришлого населения происходит развитие метаболического ацидоза в условиях Среднего Приобья [81]. Характерное для северного региона в условиях равнины увеличение минутного объема дыхания объясняется не только метаболическим ацидозом, но и снижением аэроионизации воздуха [4]. При изучении механизма одышки как феномена, возникающего при депрессивных и тревожных состояниях, выделено 4 клинических варианта гипервентиляционного синдрома, не сопровождающегося гипоксией [30].

КРС подвержена соматическим, биологическим и психологическим влияниям, ее функциональное состояние зависит от факторов обитания. В начале адаптационного процесса к холоду происходит накопление функционального депо за счет дополнительного раскрытия альвеол на уровне средних и крупных бронхов [3]. Однако длительное нахождение пришлого населения в условиях севера приводит к увеличению площади газообмена, происходящего за счет морфологических изменений: диаметра, количества и объема за счет морфологических изменений, количества и объема капилляров, которые выбухают в просвет альвеол. На фоне этих процессов давление крови в малом круге кровообращения значительно превышает показатели нормы [56]. Изменения в системе дыхания у человека, проживающего на Севере несколько лет, соответствуют адаптации к гипоксии [3, 5, 27].

Затрудненное дыхание и одышку при низкой температуре воздуха в гипокомфортных условиях северного региона испытывает практически все пришлое население [48]. Проведенное исследование в городе Сургуте отмечает наибольшую и прогрессирующую заболеваемость в первую очередь болезнями органов дыхания и патологиями, составляющими метаболический синдром, — сахарный диабет и ожирение [15]. Наполнение крови кислородом контролируется важными функциями кардиореспираторной системы: вдохом, выдохом, глубиной дыхания и частотой дыхательных движений, а также состоянием и функциональными особенностями красной крови [35]. У жителей Европейского Севера показатели эритроцитов, циркулирующих в периферической крови, и

гемоглобина находятся в пределах физиологической нормы пришлого населения [3]. Особенности морфологических и физиологических данных эритроцитов в общем анализе крови населения северных территорий связаны с превышающей интенсификацией эритропоэза [74]. Данные процессы находятся в прямой зависимости от степени суровости климатических условий регионов Европейского Севера и усугубляются с продвижением на Север [74]. Выявлено также повышение объемов легочной вентиляции у северян в состоянии покоя и снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у жителей Севера [22, 46, 65]. Установлено, что у населения Магаданской области, проживающего в гипокомфортных условиях более 5 лет, величина ЖЕЛ уменьшена на 3% по сравнению с контрольными параметрами города Москвы [42]. Были выявлены особенности легких у пришлого населения Среднего Приобья, которые заключались в более развитой системе бронхов, что обеспечивало более эффективный газообмен [9].

В различные сезоны световой аperiodичности в зависимости от полярной ночи и полярного дня выявлены изменения внешнего дыхания по спирометрическим обследованиям уроженцев Крайнего Севера, жителей города Мурманска [20]. Доказано, что уменьшаются показатели и структура ЖЕЛ у девушек и юношей, дыхательный объем и характер взаимосвязей между составляющими их показателями. Величина дыхательного объема является одним из самых демонстративных критериев системы внешнего дыхания, характеризующих его паттерн. В результате проведенных исследований установлено, что в период полярного дня у жителей Крайнего Севера величина дыхательного объема ниже, чем в период полярной ночи [69].

Неблагоприятное влияние гипоксии на организм заключается в том, что при переходе к холодному периоду года возрастает нагрузка на дыхательную систему [51]. Установлено снижение утилизационной функции кислорода организмом пришлого населения, проживающего в условиях северного региона [70].

Хроническая гипоксия на Севере является основной причиной повышенной деятельности дыхательной системы, проявляющейся тканевой гипоксией, действием комплекса геофизических факторов высоких широт, что в будущем может привести к высокой заболеваемости органов дыхания [25]. В фазе компенсации в организме северян образуются реакции, характерные для гипоксии: увеличивается утилизация кислорода из вдыхаемого воздуха и доставка кислорода кровью, а далее возрастает коэффициент утилизации кислорода тканями [14]. Адаптационный механизм пришлого населения на Крайнем Севере сопровождается симптомокомплексом, включающими в себя хроническую гипоксию с соответствующими изменениями в сердечно-сосудистой и респираторной системах, вынужденных «бороться» за кислород. У северян в артериальной крови насыщение кислородом не отличается от соответствующих показателей средних широт [27], в то время как напряжение углекислоты как в артериальной [36], так и в венозной крови [3] повышено. Артериовенозная разница

по кислороду значительно превышает нормы средних широт [10], что отражает метаболическую перестройку энергетических процессов [8].

Обнаружено, что высокое содержание гемоглобина в крови у пришлого населения способствует лучшему кислородообмену [43]. Способность организма северян переносить гипоксию зависит от индивидуальных генетических особенностей их организма, а также от времени года и условий среды. Наблюдающиеся при этом низкие показатели эритроцитов и гемоглобина негативно влияют на умственную деятельность человека [54].

Наибольшее воздействие в условиях северного региона на функциональное состояние организма оказывают холод и специфическая гелиогеомагнитная обстановка [72]. При непрерывном воздействии холода происходят снижение дыхательных теплопотерь и защита респираторных путей от холодного влияния, приводя к морфологическим и функциональным перестройкам системы дыхания и кислородно-транспортной системы крови [56]. В холодное время года также экономится выделение тепла через органы системы дыхания путем понижения вентиляции, уменьшается минутный объем дыхания и частота дыхательных движений [47].

Экстремальное воздействие колебательной динамики гелиогеомагнитной активности на организм человека происходит на фоне метеорологических факторов или через посредство последних [31]. Включение в работу холодных рецепторов приводит к активации и возбуждению центров терморегуляции, что в будущем, как правило, приводит к повышенной интенсификации энергообменных процессов в центральной нервной системе [18].

Ряд исследований доказали снижение показателей ЖЕЛ у пришлого населения северного региона [46, 65, 76]. Показано, что при северном стаже более 10 лет величина ЖЕЛ достоверно ниже на 8,2%, что указывает на морфологическую перестройку паренхимы легких [1].

При спирометрическом обследовании показателей внешнего дыхания пришлого населения Северо-Востока России было выявлено, что у здоровых мужчин в зимнее время года чаще всего значительно повышены остаточный объем легких (ООЛ) и функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ). У пришлого населения Магаданской области доказано увеличение функционального мертвого пространства, которое на 90–110 мл превышает его величину у мужчин, проживающих в Западной Сибири [19]. Пристальное изучение механизмов ФОЕ наглядно показало, что параметры ФОЕ зависят от воздействия внешних факторов среды. Происходит повышение параметров ФОЕ благодаря раскрытию резервных ацинусов, участвующих в газообмене и вентиляции легких. Выявленные адаптационные сдвиги респираторной системы способствуют защите бронхиального дерева от холодного воздействия и поражения, а также экономичной трате энергии в условиях охлаждения [72]. В условиях Севера изменение ЖЕЛ может быть причиной формирования признаков обструктивных нарушений легких [50]. Об этом свидетельств-

вует нарушение бронхиальной проходимости, выявленное по индексу Тиффно.

У преобладающей части как пришлого, так и коренного населения северного региона в совокупности с эффективной адаптационной перестройкой дыхательной системы могут наблюдаться деструкции и атрофии мукоцилиарного, эластического и мышечного аппаратов респираторного тракта с последующим формированием нарушения дренажной функции бронхов, увеличением бронхиального сопротивления и динамической компрессии мелких бронхов, что приводит к снижению эффективности газообмена и повышению неравномерности альвеолярной вентиляции [46]. Характер морфологических и функциональных изменений респираторной системы пришлого населения позволяет считать их проявлением компенсаторно-защитных реакций, которые направлены на снижение теплотеря и минимизацию воздействия холодного воздуха на дыхательные пути [57].

Большинство исследований доказывает, что выявление пульмонологической патологии на Севере очень высоко и достигает более 55% всех заболеваний [64]. К особенностям развития патологических процессов дыхательной системы на Севере относятся: гипервентиляция легких в сочетании с obstructивными изменениями дыхательных объемов, одышка при небольшой физической нагрузке, гипертрофия правого желудочка сердца, снижение дыхательных резервов, легочная гипертензия, расширение ствола легочной артерии и усиление легочного рисунка [51]. При изучении функционального состояния аэрогематического барьера у человека в условиях Крайнего Севера выявлено достоверное повышение сурфактанта в гистологически нормальных легких у лиц, проживших на Севере более 5 лет [3]. Хронические заболевания респираторной системы у пришлого населения, проживающего в условиях Севера, отличаются быстрым прогрессирующим, проявлением выраженной интоксикации в отличие от аналогичных в средних широтах. Несмотря на адекватную медикаментозную терапию, заболевания переходят в затяжные формы и проявляются длительными периодами обострения и короткими ремиссиями [51].

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Для населения Севера в формировании здоровья наиболее важным лимитирующим фактором является адаптация к климатическим условиям. На начальном этапе приспособления организма пришлого населения на Севере часто формируются гипертензивные состояния [51]. Наибольшему напряжению подвергаются правые отделы сердца, что в дальнейшем проявляется адаптационной легочной гипертензией. По мере адаптации и длительного пребывания пришлого населения, проживающего и трудящегося в условиях Севера, происходит уменьшение с последующим истощением резервов адаптации левых отделов сердца, что у части приезжих людей приводит к повышению давления в сосудах большого

круга кровообращения [1]. Высокие цифры давления в малом круге кровообращения и выраженные изменения вентиляции легких не только взаимосвязаны, но и взаимообусловлены [46]. Умеренное увеличение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт.ст. направлено на обеспечение оптимального притока крови в легких и оптимизацию транспортной доставки кислорода в условиях повышенного энергообмена [60].

В ходе адаптационного процесса организма пришлого населения к холоду повышается также чувствительность тканей к норадреналину, что свидетельствует о переходе кардиореспираторной системы на более экономный путь регуляции [13]. Исследование в городе Архангельске подтверждает, что при локальном воздействии низких температур происходит активация симпатической нервной системы, вызывающая рефлекторное повышение концентрации норадреналина, аденозинтрифосфата, снижение интенсивности периферического кровотока, повышение частоты сердечных сокращений [74].

У лиц, проживающих на территории Среднего Приобья, наблюдается «омоложение» артериальной гипертензии [3, 32], которая, являясь мультифакторным заболеванием, развивается как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды при наличии генетически предопределенных нарушений механизмов регуляции и на фоне возникающих патофизиологических и инволютивных процессов в организме [21]. Артериальное давление у мужчин и женщин Европейского Севера выше, чем у жителей комфортных климатических зон, и более значимо выражен его возрастной прирост по десятилетиям жизни, чем у проживающих в теплом климате [13]. Риск развития гипертонической болезни увеличивается в 3 раза у трудоспособного населения после 10 лет работы в условиях Севера. Гипертония была выявлена у 13,2% северян в возрасте 30–39 лет [71]. На Чукотке более высокое выявление гипертонической болезни наблюдается у населения в возрасте от 30 до 60 лет. Неблагоприятным исходом адаптации сердечно-сосудистой системы являются сосудистые дистонии, которые представляют явление дезадаптации.

Пониженная влажность в воздухе внешней среды обитания в условиях Севера ведет к нагрузке правых отделов сердца, ускоряет энергетический и водный обмен, сокращает диурез на 19% [55], приводя к гипервентиляционному синдрому [80]. Пришлого население имеет более крупное сердце по сравнению с коренными жителями, так как сердечно-сосудистая система у пришлого населения вынуждена приспособляться к жестким условиям среды обитания, которые требовали более интенсивной работы в гипокомфортных условиях, что позволяло улучшить кровообращение и обеспечить ткани организма кислородом [26].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) — одна из основных интегральных характеристик состояния сердечно-сосудистой системы [29]. В покое ЧСС колеблется в диапазоне от 60 до 90 ударов в минуту [79]. Проведенные исследования

доказывают, что у северян регистрируются повышенные показатели систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений от средних возрастных норм [24].

Преобладание высоких функциональных значений минутного объема крови, давления, сердечных сокращений в условиях Среднего Приобья подтверждено исследованиями кардиореспираторной системы у жителей северных регионов [28, 62]. Можно утверждать о том, что повышение частоты сокращений сердца у пришлого населения, проживающего в условиях Севера, говорит о напряженной деятельности сердца даже в состоянии покоя [63]. Эти показатели возрастают в прогрессии с увеличением срока проживания в суровых условиях и в конечном итоге приводят к снижению резервных возможностей сердечно-сосудистой системы и хронотропного резерва сердца [12].

Имеются данные, по которым можно достоверно сказать, что ЧСС зависит от типа кровообращения [49]. Наименьшие показатели ЧСС отмечаются при гипокинетическом типе кровообращения у всех испытуемых. Наибольшие показатели ЧСС отмечаются при эукинетическом и гиперкинетическом типах кровообращения. Наряду с повышением частоты сокращений сердца, при адаптации системы сердца и сердечной деятельности к мышечным нагрузкам главную роль играет ударный объем крови (УОК), увеличение которого является важным условием обеспечения мышечной деятельности [69].

Изменение артериального давления у пришлого населения Среднего Приобья является одним из дискуссионных вопросов. Отмечается тенденция к снижению артериального давления [11]. При изучении параметров сердечно-сосудистой системы у пришлого населения г. Сургута выделено, что систолическое артериальное давление (САД) несколько превышало уровень 130 мм рт.ст. у мужчин и было стабильно выше, чем у женщин [17]. Функциональное состояние здоровья лиц пришлого населения характеризуется относительно коренных жителей более выраженной напряженностью адаптационных возможностей организма. Проведенное исследование в Ямало-Ненецком автономном округе наглядно показало, что для пришлого населения характерны значительно меньшее число лиц с ваготонией и высокий процент лиц с симпатикотонией, что следует отнести к признакам напряжения адаптационных механизмов [73]. Следует отметить, что для коренных народов Севера сдвиг вегетативной регуляции в сторону ваготонии является механизмом адаптации, закрепленным генетически, что также подтверждается рядом исследований [45].

Выявлены сезонные колебания артериального давления как у здоровых лиц, так и у лиц, страдающих артериальной гипертензией, с более высоким его уровнем в зимнее время в сравнении с летним периодом, что связано с увеличением уровня катехоламинов в крови и общего периферического сопротивления сосудов [12]. Определение хронотипа организма человека накладывает отпечаток на суточные колебания показателей вариабельности сердечного ритма. Так, для лиц

утреннего хронотипа свойственна склонность к симпатикотонии утром, ослабевающей в конце дня. У лиц вечернего хронотипа характерно проявление признаков симпатизации кардиоинтервалограммы в вечернее время [24].

Морфофункциональные изменения сердечной деятельности, которые проявляются в виде нейроциркуляторной дистонии у молодых людей и повышения артериального давления в старших возрастных группах, определены у 55% обследованных людей, проживающих в условиях Севера [13]. Гипертонической болезнью в возрасте 20–59 лет страдает каждый третий из числа обследованных северян, при этом 60% всех случаев артериальной гипертензии приходится на возраст до 40 лет [51].

Факт о злокачественном течении гипертонической болезни на Севере подтверждается большей тяжестью и высокой частотой гипертонических кризов [70]. У жителей Северо-Западного региона России выше уровень артериального давления, и встречаются нарушения липидного обмена, что может быть связано с неблагоприятными климатическими условиями и образом жизни. Артериальная гипертензия у приезжих жителей Тюменского Севера выявлена в 35,4% случаев [6]. Среди жителей Нового Уренгоя в работоспособном возрасте выявлена пограничная артериальная гипертензия у 16,2% обследованных, эссенциальная гипертония — у 30,5%, симптоматическая гипертония — у 4,1% [71]. Наибольшая частота заболевания ишемической болезнью сердца (ИБС) у жителей этого региона наблюдалась в зимние месяцы [12]. Проведенное исследование Литовченко и соавт. (2021) показало, что в возрасте 26 лет и старше наблюдается риск развития сердечно-сосудистых изменений у студентов мужского пола, работающих в нефтяной отрасли. Изменения показателей, таких как коэффициент выносливости, коэффициент экономичности кровообращения и пробы Руфье, свидетельствуют об отклонении от возрастной нормы и нарушении функций сердечно-сосудистой системы [40].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) отражает возможность адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС). ВСР снижается с увеличением возраста [77, 78]. Отклонение от нормы показателей ВСР является неблагоприятным прогностическим фактором [58]. На фоне общего снижения как временных, так и частотных показателей ВСР у обследуемых наблюдается усиление парасимпатических влияний с более низкими показателями дифференцированной оценки состояния у проживающих не более 6 месяцев и преобладание симпатического тонуса с высоким уровнем личностной тревожности у проживающих более полугодом, выражающееся в гиперадаптивном состоянии мобилизации энергетических и метаболических резервов [59]. У 62 здоровых молодых людей в возрасте от 20 до 30 лет по методу холтеровского мониторирования АД у 90% обследуемых были выявлены эпизоды синусовой аритмии в отличие от здоровых людей более старшего возраста и ночное снижение артериального давления у здоровых обследуемых в пределах 10–20% в сравнении с дневным уровнем [16].

Анализируя частоту выявления вариантов электрической оси сердца у населения, проживающего в г. Сургуте, Нифонтова О.Л. и соавт. пришли к выводу, что с возрастом, независимо от пола, нарастала частота отклонений оси сердца от нормального ее положения и определялось появление достаточно большого процента лиц обоего пола с горизонтальным положением сердца и отклонением вправо или влево [49]. Так, показатели центральной гемодинамики, частоты сердечных сокращений, данных электрокардиограммы послужили основанием для выводов о наличии у северян тенденции к гипертрофическим изменениям миокарда с возрастом. Наиболее часто гипертрофические изменения определялись в левом, реже — правом предсердии [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Территории Крайнего Севера и приравненные к ним местности остаются основным источником топливно-энергетических ресурсов России. Широкое освоение северных регионов привлекает новые человеческие ресурсы. Пришлое население Севера вынуждено адаптироваться к суровым климатогеографическим условиям, при этом кардиореспираторная система определяет приспособительные возможности всего организма. Литературные данные свидетельствуют о существенном напряжении функциональных возможностей кислород-транспортной системы у северян, что приводит к снижению эффективности газообмена и повышению неравномерности альвеолярной вентиляции.

У пришлого населения наблюдается существенная сезонная изменчивость показателей кардиореспираторной системы, претерпевают изменения гемодинамические характеристики, показатели внешнего дыхания, наблюдается повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления, легочной вентиляции, минутного объема дыхания, жизненной емкости легких, бронхиального сопротивления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка степени напряжения функционального состояния организма человека при различных сроках адаптации к условиям Севера. *Экология человека*. 2021; 7: 12–7.
2. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности перестроек кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма у европеоидов — мигрантов и уроженцев Севера первого и второго поколений при активной ортостатической пробе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41(3): 45–52.
3. Авцын А.П., Марачев А.Г., Матвеев Л.Н. *Вестник АМН СССР*. 1979; 6: 32–9.
4. Агаджанян Н.А. *Экологическая физиология человека*. Крук» 1998.
5. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенев А.П. *Проблемы адаптации и учение о здоровье: РУДН*; 2006.
6. Акимов А.М. *Здоровье сбережение участников освоения арктического нефтегазового региона: монография*. Тюмень; 2019.
7. Андропова Т.И. *Оценка метеотропных реакций организма человека к факторам внешней среды: метод. разработки*. Институт клинической и экспериментальной медицины. Новосибирск; 1979.
8. Бойко Е.Р. *Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере*. Екатеринбург: УрО РАН; 2005.
9. Борисенко И.В., Косых Е.В., Харламов А.Н. Особенности функционального состояния легких жителей Среднего Приобья. *Вестник Томского государственного университета*. 2017; 2: 94–102.
10. Бичкаева Ф.А. Резервные возможности эндокринной регуляции метаболических процессов у человека на Севере. *Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук*. 2006.
11. Бобров Н.И., Ломов О.П., Тихомиров В.П. Физиолого-гигиенические аспекты акклиматизации человека на Севере. *Гигиена и санитария*. 1979; 3: 75–8.
12. Ванюшин Ю.С., Хайруллин Р.Р., Елистратов Д.Е., Федоров Н.А. Адаптация кардиореспираторной системы к двигательной деятельности. *Физиология спорта*. Казань. 2020; 2: 31–2.
13. Варламова Н.Г., Бойко Е.Р. Объемные характеристики функции внешнего дыхания в годовом цикле. *Вестник Томского государственного университета*. 2021; 55: 77–96.
14. Васильева А., Конкиева Н.А. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера. *Материалы VII Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум»*; 2015.
15. Вержникова Л.Н., Арямкина О.Л., Терентьева Н.Н. Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 2: 13–9.
16. Воронин И.М., Баженова Е.А. Вариабельность артериального давления в норме и при патологии. *Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки*. 2007; 1(12).
17. Григорук С.Д. Фактор метеочувствительности в развитии сердечной недостаточности у больных сердечно-сосудистого континуума. *Материалы VI ежегодной конференции Общероссийской общественной организации: тезисы докл. науч. конф. М.: Институт биохимии и генетики*; 2005: 37–9.
18. Грибанов А.В., Аникина Н.Ю., Котцова О.Н. Распределение церебральных энергетических процессов у молодых людей, постоянно проживающих в Арктическом регионе. *Журн. мед.-биол. исследований*. 2019; 1(7): 118–23.
19. Гудков А.Б., Дегтева Г.Н., Шепелева О.А. Эколого-гигиенические проблемы на Арктических территориях интенсивной промышленной деятельности (обзор). *Общественное здоровье*. 2021; 1(4): 49–55.
20. Гудков А.Б., Попова О.Н., Щербина Ю.Ф. Изменение проходимости дыхательных путей у жителей крайнего Севера в контрастные сезоны года. *Архангельск*. 2013; 33–40.
21. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия. *Миклош*; 2007.
22. Евдокимов В.Г. Возможные пути нормализации состояния организма человека в условиях Севера. *Тез. докл. II симпозиума к междунар. участием*. Сыктывкар; 2004: 38.

23. Еськов В.М., Гудков А.Б., Филатов М.А. Принципы гомеостатического регулирования функций организма в экологии человека. *Экология человека*. 2019; 10: 41–9.
24. Зенина О.Ю., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Аксенова А.В. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Экология человека*. 2017; 1: 25–33.
25. Зырянов Б.Н., Соколова Т.Ф. Адаптационные реакции и иммунитет у пришлого населения крайнего севера. *Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа*. 2021; 2(111): 48–58.
26. Иржак Л.И., Дудникова Е.А., Паршукова А.Н. и др. Влияние физической нагрузки на биоэлектрическую активность сердца жителей Европейского Севера России. *Экология человека*. 2021; 7: 35–42.
27. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука; 1980: 191.
28. Кандрор И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. М.: Медицина; 1968.
29. Капелько В.И. Физиология сердца и сосудистой системы. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2017; 1: 78–86.
30. Карпин В.А. Медицинская экология Севера: актуальность, достижения и перспективы (обзор литературы). *Экология человека*. 2021; 8: 4–11.
31. Карпин В.А., Гудков А.Б., Шувалова О.И. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека*. 2018; 10: 9–14.
32. Катюхин В.Н. Артериальная гипертензия на Севере. Монография. Сургутский государственный универ. Сургут; 2000.
33. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск; 2015.
34. Койносов П.Г., Чирятьева Т.В., Орлов С.А. и др. Анатомо-антропологические особенности физического развития жителей Среднего Приобья. *Медицинская наука и образование Урала*. 2016; 17.
35. Ковалькова Н.А., Травникова Н.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Распространенность дисфункции внешнего дыхания у молодых людей. *Терапевтический архив*. 2017; 3: 38–42.
36. Козырева Т.В. Влияние Са (2+) на терморегуляторные реакции, состав оипопотеидов крови и иммунный ответ при действии холода на организм в норме и при артериальной гипертензии. *Бюллетень СО РАМН*. Новосибирск. 2000; 4(126): 138–44.
37. Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М. и др. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения. *Журнал медико-биологических исследований*. 2021; 1(1): 77–88.
38. Кривошеков С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. Москва–Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 2000.
39. Литовченко О.Г., Багнетова Е.А., Тостановский А.В. Эколого-физиологические аспекты здоровья сбережения молодого населения Югры. *Современные вопросы биомедицины*. 2022; 1(6).
40. Литовченко О.Г., Иванова Н.Л., Нишетенко Е.Ю. Показатели молодых работников нефтяной отрасли Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021; 1(21): 80–5.
41. Лебедева-Несевря Н.А., Барг А.О., Чечкин В. М. Природно-климатические и антропогенные факторы риска для здоровья в субъективных оценках жителей городов крайнего севера. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 7(328): 8–13.
42. Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оценка коэффициента напряжения адаптационных перестроек организма при хроническом воздействии Севера. *Анализ риска здоровью*. 2020; 2: 84–2.
43. Майорова Е.Л., Калачева А.Г., Воронкова И.А. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у населения Среднего Приобья. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 5(30): 5–9.
44. Марасанов А.В., Стехин А.А., Яковлева Г.В. Подход к обеспечению здоровьесбережения населения Арктической зоны Российской Федерации (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021; 2(9): 201–12.
45. Маркин В.В., Силин А.Н., Вершинин И.С. Здоровье людей в Арктике: социально-пространственный дискурс (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа). *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020; 5(13): 182–99.
46. Марачев А.Г. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
47. Матюхин В.А., Разумов А.Н. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина. М.: Медицина; 2009.
48. Наймушина А.Г., Бакиева Э.М., Соловьева С.В. и др. Психофизиологические маркеры адаптации у мужчин активного трудоспособного возраста, проживающих на юге и севере Тюменской области. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020; 4(104): 35–40.
49. Нифонтова О.Л. Возрастная изменчивость электрической активности сердца жителей Югры. *Вестник Сургутского государственного педагогического университета*. Сургут; 2014: 11–7.
50. Нифонтова О.Л., Конькова К.С. Особенности параметров внешнего дыхания коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа — Югры в возрасте 11–14 лет. *Экология человека*. 2019; 8: 18–24.
51. Овечкина Е.С., Овечкин Ф.Ю. Патофизиология человека в условиях севера России. *Бюллетень науки и практики*. 2021; 8(7): 185–91.
52. Пак А.В., Труфанова К.Г. Влияние полярного дня и полярной ночи на организм человека. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2018; 1(40): 300–1.
53. Паршукова О.И., Варламова Н.Г., Бойко Е.Р. Функциональная роль метаболитов оксида азота у высококвалифицированных лыжников-гонщиков с гипертонической реакцией на физическую нагрузку. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022; 2(22): 55–60.
54. Петрова Н.Б., Гончаров Н.И., Нахимова М.А. Количественные параметры и функциональные свойства эритроцитов человека на Севере. *Вестник Сыктывкарского университета*. 2022; 3: 80–8.
55. Погонышева И.А., Погонышев Д.А. Особенности морфофункциональных параметров организма молодых людей, проживающих в разных климатогеофизических условиях окружающей среды. *Вестник Нижневартского государственного университета*. 2017; 1: 68–74.

56. Погоньшева И.А., Погоньшев Д.А., Постникова В.В. Динамика основных показателей физического развития студентов северного вуза. Теория и практика физической культуры. 2019; 8: 33–5.
57. Пушкина В.Н., Гернет И.Н., Оляшев Н.В., Лубышев Е.А. Состояние системы внешнего дыхания у юношей, проживающих в разных регионах России. Теория и практика физической культуры. 2020; 4: 17–9.
58. Прекина В.И., Чернова И.Ю., Ефремова О.Н., Есина М.В. Вариативность сердечного ритма у здоровых людей. РКЖ. 2020; 2.
59. Пряничников С.В. Психофизиологическое состояние организма в зависимости от длительности пребывания в высоких широтах Арктики. Экология человека. 2020; 12: 4–10.
60. Русак С.Н., Филатова О.Е., Бикмухаметова Л.М. Метеочувствительные заболевания населения Югры в условиях погодной изменчивости. Вестник новых медицинских технологий. 2017; 1: 30–7.
61. Салтыкова М.М., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю. и др. Новый подход к анализу влияния погодных условий на организм человека. Гигиена и санитария. 2018; 11(97): 1038–42.
62. Сердюковская Г.Н., ред. Внутренние болезни и функциональные расстройства в подростковом возрасте. Охрана здоровья подростков. М.: Промедэк; 1993.
63. Соколов С.Ф. Клиническое значение оценки вариабельности сердечного ритма. Сердце. 2002; 2: 72–5.
64. Соловьев В.С., Литовченко О.Г., Соловьева С.В. и др. Опыт комплексных исследований в изучении адаптации на Севере. Вестник Сургутского государственного университета. 2016; 3(13): 54–6.
65. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2019; 2(7): 228–39.
66. Стародед А.С., Майдан В.А., Цветков С.В. Влияние медико-географических особенностей крайнего севера на процессы адаптации. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020; 3–5(39): 160–3.
67. Устюшин Б.В., Деденко И.И. Особенности обеспечения гомеостаза организма человека на Крайнем Севере. Вестник АМН. 1992; 1: 6–10.
68. Утенкова Е.О., Калужских Т.И. Естественное прозидемичивание у лиц, проживающих в эндемичных районах. Журнал инфектологии. 2020; 4(12): 112–3.
69. Филатова О.Е., Гудков А.Б., Еськов В.В., Чемпалова Л.С. Понятие однородности группы в экологии человека. Экология человека. 2020; 2: 40–4.
70. Фролков В.К., Нагорнев С.Н., Бобровницкий И.П. Патфизиологические механизмы неблагоприятного влияния климатогеографических факторов Арктики на здоровье человека и технологии восстановительной медицины. Физioterapevt. 2020; 1: 57–63.
71. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015; 6(2): 71–7.
72. Хаснулин В.И., Воевода М.И., Хаснулин П.В., Артамонова О.Г. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы. Экология человека. 2016; 3: 43–51.
73. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Предикивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода. Экология человека. 2017; 5: 3–13.
74. Шаймарданов А.Р. Оценка функционального состояния организма коренного и пришлого населения в условиях крайнего севера. Современные вопросы биомедицины. 2022; 2(2).
75. Шаньгина А.А., Попова О.Н., Тихонова Е.В. и др. Особенности реакции легочного газообмена на локальное холодное воздействие у молодых лиц трудоспособного возраста. Экология человека. 2018; 5: 33–8.
76. Abdurakhmonov S. K. The Importance Of A Healthy Lifestyle In Achieving Physical Perfection. The American Journal of Applied sciences. 2021; 3(03): 42–7.
77. Bassett Jr., Howley E.T. Limiting factors for maximum oxygen and determinants of endurance performance. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2000; 32(1): 70–84.
78. Brewer H., Jalongo M.R. Physical Activity and Health Promotion in the Early Years: Effective. Springer. 2018; 14.
79. Brown S.J., Barnes M.J., Mündel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. Acta Physiol. Hung. 2014; 101: 263–72.
80. Garcia-Retortillo S., Javierre C., Hristovski R. et al. Cardiorespiratory coordination reveals training-specific physiological adaptations. Eur. J. Appl. Physiol. 2019; 119: 1701–9.
81. Goldberg S., Ollila H.M., Lin L. et al. Analysis of hypoxic and hypercapnic ventilatory response in healthy volunteers. 2017.
82. Lindsey B.G., Nuding S.C., Segers L.S., Morris K.F. Carotid bodies and the integrated cardiorespiratory response to hypoxia. Physiology. 2018; 33: 281–97.

REFERENCES

1. Aver'yanova I.V., Vdovenko S.I. Otsenka stepeni napyazheniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka pri razlichnykh sroках adaptatsii k usloviyam Severa. [Assessment of the degree of stress of the functional state of the human body at various times of adaptation to the conditions of the North]. Ekologiya cheloveka. 2021; 7: 12–7. (in Russian).
2. Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Osobennosti perestroek kardiogemodinamiki i variabel'nosti serdechnogo ritma u evropeoidov — migrantov i urozhentsev Severa pervogo i vtorogo pokoleniy pri aktivnoy ortostaticheskoy probe. [Features of alterations of cardiohemodynamics and heart rate variability in Caucasians — migrants and natives of the North of the first and second generations with an active orthostatic test]. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2021; 41(3): 45–52. (in Russian).
3. Avtsyn A.P., Maracheev A.G., Matveev L.N. Vestnik AMN SSSR. [Sciences of the USSR]. 1979; 6: 32–9. (in Russian).
4. Agadzhanyan N.A. Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka. [Environmental physiology of man]. Kruk Publ.; 1998. (in Russian).
5. Agadzhanyan N.A., Baevskiy R.M., Berseneva A.P. Problemy adaptatsii i uchenie o zdorov'e: RUDN. [Adaptation problems and health doctrine: RUDN]. 2006. (in Russian).

6. Akimov A.M. Zdorov'e sberezhenie uchastnikov osvoeniya arkticheskogo neftegazovogo regiona: monografiya. [Health savings of participants in the development of the Arctic oil and gas region: monograph]. Tyumen'; 2019. (in Russian).
7. Andronova T.I. Otsenka meteotropnykh reaktsiy organizma cheloveka k faktoram vneshney sredy: metod.razrabotki. [Assessment of meteorotropic reactions of the human body to environmental factors: methods of developmen]. Institut klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. Novosibirsk; 1979. (in Russian).
8. Boyko E.R. Fiziologo-biokhimicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe. [Assessment of meteorotropic reactions of the human body to environmental factors: methods of developmen]. Ekaterinburg: UrO RAN; 2005. (in Russian).
9. Borisenko I.V., Kosykh E.V., Kharlamov A.N. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya legkikh zhiteley Srednego Priob'ya. [Features of the functional state of the lungs of residents of the Middle Priobye]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017; 2: 94–102. (in Russian).
10. Bichkaeva F.A. Rezervnye vozmozhnosti endokrinnoy regulyatsii metabolicheskikh protsessov u cheloveka na Severe. [Reserve capabilities of endocrine regulation of metabolic processes in humans in the North]. Institut fiziologii prirodnykh adaptatsiy Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk. 2006. (in Russian).
11. Bobrov N.I., Lomov O.P., Tikhomirov V.P. Fiziologo-gigienicheskie aspekty akklimatizatsii cheloveka na Severe. [Physical and hygienic aspects of human acclimatization in the North]. Gigiena i sanitariya. 1979; 3: 75–8. (in Russian).
12. Vanyushin Yu.S., Khayrullin R.R., Elistratov D.E., Fedorov N.A. Adaptatsiya kardiorespiratornoy sistemy k dvigatel'noy deyatel'nosti. [Adaptation of the cardiorespiratory system to motor activity]. Fiziologiya sporta. Kazan'. 2020; 2: 31–2. (in Russian).
13. Varlamova N.G., Boyko E.R. Ob»emnye kharakteristiki funktsii vneshnego dykhaniya v godovom tsikle. [Volumetric characteristics of the external respiration function in the annual cycle]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2021; 55: 77–96. (in Russian).
14. Vasil'eva A., Konkieva N.A. Adaptatsiya cheloveka k usloviyam Kraynego Severa. [Adaptation of man to the conditions of the Far North]. Materialy VII Mezhdunarodnoy studencheskoy elektronnoy nauchnoy konferentsii «Studencheskiy nauchnyy forum»; 2015. (in Russian).
15. Verizhnikova L.N., Aryamkina O.L., Terent'eva N.N. Somaticheskaya patologiya u zhiteley Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga — Yugry. [Somatic pathology in residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2020; 2: 13–9. (in Russian).
16. Voronin I.M., Bazhenova E.A. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya v norme i pri patologii. [Variability in blood pressure is normal and in pathology]. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: estestvennyye i tekhnicheskije nauki. 2007; 1(12). (in Russian).
17. Grigoruk S.D. Faktor meteochuvstvitel'nosti v razvitii serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh serdechno-sosudistogo kontinuumu. [Variability in blood pressure is normal and in pathology]. Materialy VI ezhegodnoy konferentsii Obshcherossiyskoy obshchestvennoy organizatsii: tezisy dokl. nauch. konf. Moskva: Institut biokhimii i genetiki; 2005: 37–9. (in Russian).
18. Gribanov A.V., Anikina N.Yu., Kottsova O.N. Raspredelenie tserebral'nykh energeticheskikh protsessov u molodykh lyudey, postoyanno prozhivayushchikh v Arkticheskom regione. [Kottsova Distribution of cerebral energy processes in young people permanently residing in the Arctic region]. Zhurn. med.-biol. issledovaniy. 2019; 1 (7): 118–23. (in Russian).
19. Gudkov A.B., Degteva G.N., Shepeleva O.A. Ekologo-gigienicheskie problemy na Arkticheskikh territoriyakh intensivnoy promyshlennoy deyatel'nosti (obzor). [Ecological and hygienic problems in the Arctic territories of intensive industrial activity (review)]. Obshchestvennoe zdorov'e. 2021; 1(4): 49–55. (in Russian).
20. Gudkov A.B., Popova O.N., Shcherbina Yu.F. Izmenenie prokhozimosti dykhatel'nykh putey u zhiteley kraynego Severa v kontrastnyye sezony goda. [Change in airway patency among residents of the Far North in the contrasting seasons of the year]. Arkhangel'sk. 2013; 33–40. (in Russian).
21. Dzhanashiya P.Kh., Poteshkina N.G., Selivanova G.B. Arterial'naya gipertenziya. [Arterial hypertension]. Miklosh Publ., 2007. (in Russian).
22. Evdokimov V.G. Vozmozhnyye puti normalizatsii sostoyaniya organizma cheloveka v usloviyakh Severa. [Possible ways to normalize the state of the human body in the conditions of the North]. Tez. dokl. II simpoziuma s mezhdunar. Uchastiem. Syktyvkar. 2004. (in Russian).
23. Es'kov V.M., Gudkov A.B., Filatov M.A. Printsipy gomeostaticheskogo regulirovaniya funktsiy organizma v ekologii cheloveka. [Principles of homeostatic regulation of body functions in human ecology]. Ekologiya cheloveka. 2019; 10: 41–9. (in Russian).
24. Zenina O.Yu., Makarova I.I., Ignatova Yu.P., Aksenova A.V. Khronofiziologiya i khronopatologiya serdechno-sosudistoy sistemy (obzor literatury). [Chronophysiology and chronopathology of the cardiovascular system (literature review)]. Ekologiya cheloveka. 2017; 1: 25–33. (in Russian).
25. Zyryanov B.N., Sokolova T.F. Adaptatsionnye reaktsii i immunitet u prishlogo naseleniya kraynego severa. [Adaptation reactions and immunity in the alien population of the far north]. Nauchnyy vestnik Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga. 2021; 2(111): 48–58. (in Russian).
26. Irzhak L.I., Dudnikova E.A., Parshukova A.N. i dr. Vliyanie fizicheskoy nagruzki na bioelektricheskuyu aktivnost' serdtsa zhiteley Evropeyskogo Severa Rossii. [Effect of physical activity on the bioelectric activity of the heart of residents of the European North of Russia]. Ekologiya cheloveka. 2021; 7: 35–42. (in Russian).
27. Kaznacheev V.P. Sovremennyye aspekty adaptatsii. [Modern aspects of adaptation]. Novosibirsk: Nauka Publ. 1980. (in Russian).
28. Kandror I.S. Ocherki po fiziologii i gigiene cheloveka na Kraynem Severe. [Essays on human physiology and hygiene in the Far North]. Moskva: Meditsina Publ. 1968. (in Russian).
29. Kapel'ko V.I. Fiziologiya serdtsa i sosudistoy sistemy [Physiology of the heart and vascular system]. Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy. 2017; 1: 78–86. (in Russian).

30. Karpin V.A. Meditsinskaya ekologiya Severa: aktual'nost', dos-tizheniya i perspektivy (obzor literatury). [Medical Ecology of the North: Relevance, Achievements and Perspectives (literature review)]. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 8: 4–11. (in Russian).
31. Karpin V.A., Gudkov A.B., Shuvalova O.I. Analiz vozdeystviya klimatotekhnogennogo pressinga na zhiteley severnoy urbanizirovannoy territorii. [Analysis of the impact of climatotechnogenic pressure on residents of the northern urbanized territory]. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 10: 9–14. (in Russian).
32. Katyukhin V.N. Arterial'naya gipertenziya na Severe. [Arterial hypertension in the North]. Monografiya. Surgutskiy gosudarstvennyy univer. Surgut; 2000. (in Russian).
33. Kim L.B. Transport kisloroda pri adaptatsii cheloveka k usloviyam Arktiki i kardiorespiratornoy patologii. [Oxygen transport in human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology]. Novosibirsk. 2015. (in Russian).
34. Koynosov P.G., Chiryat'eva T.V., Orlov S.A. i dr. Anatomo-antropologicheskie osobennosti fizicheskogo razvitiya zhiteley Srednego Priob'ya. [Anatomical and anthropological features of the physical development of residents of the Middle Priobye]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 17. (in Russian).
35. Koval'kova N.A., Travnikova N.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Rasprostranennost' disfunktsii vneshnego dykhaniya u molodykh lyudey. [Prevalence of respiratory dysfunction in young people]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 3: 38–42. (in Russian).
36. Kozyreva T.V. Vliyaniye Sa (2+) na termoregulyatornye reaktsii, sostav oipoproteidov krovi i immunnyy otvet pri deystvii kholoda na organizm v norme i pri arterial'noy gipertenzii. [Influence of Sa (2+) on thermoregulatory reactions, composition of blood oipoproteins and immune response under cold action on the body in normal and arterial hypertension]. *Byulleten' SO RAMN*. Novosibirsk. 2000; 4(126): 138–44. (in Russian).
37. Korchin V.I., Korchina T.Ya., Ternikova E.M. i dr. Vliyaniye klimatogeograficheskikh faktorov Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga na zdorov'e naseleniya. [Effect of climatogeographic factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on population health. *Journal of Biomedical Research*]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2021; 1(1): 77–88. (in Russian).
38. Krivoshchekov S.G., Okhotnikov S.V. Proizvodstvennye migratsii i zdorov'e cheloveka na Severe. [Industrial migrations and human health in the North]. Moskva–Novosibirsk: Izd-vo SO RAMN; 2000. (in Russian).
39. Litovchenko O.G., Bagnetova E.A., Tostanovskiy A.V. Ekologo-fiziologicheskie aspekty zdorov'e sberezheniya molodogo naseleniya Yugry. [Ecological and physiological aspects of the health of the savings of the young population of Ugra]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2022; 1(6). (in Russian).
40. Litovchenko O.G., Ivanova N.L., Nishetenko E.Yu. Pokazateli molodykh rabotnikov neftyanoy otrasli Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga — Yugry. [Indicators of young workers in the oil industry of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug–Ugra]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2021; 1(21): 80–5. (in Russian).
41. Lebedeva-Nesevrya N.A., Barg A.O., Chechkin V.M. Prirodno-klimaticheskie i antropogennye faktory riska dlya zdorov'ya v sub'ek-tivnykh otsenkakh zhiteley gorodov kraynego severa. [Natural-climatic and anthropogenic health risk factors in subjective assessments of residents of cities of the far north]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2020; 7(328): 8–13. (in Russian).
42. Lugovaya E.A., Aver'yanova I.V. Otsenka koeffitsienta napryazheniya adaptatsionnykh perestroek organizma pri khronicheskom vozdeystvii Severa. [Assessment of the stress coefficient of adaptation rearrangements of the body under chronic exposure to the North]. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; 2: 84–2. (in Russian).
43. Mayorova E.L., Kalacheva A.G., Voronkova I.A. Funktsional'noe sostoyaniye kardiorespiratornoy sistemy u naseleniya Srednego Priob'ya. [Functional state of the cardiorespiratory system in the population of the Middle Priobye]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 5(30): 5–9. (in Russian).
44. Marasanov A.V., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. Podkhod k obespecheniyu zdorov'esberezheniya naseleniya Arkticheskoy zony Rossiyskoy Federatsii (obzor). [Approach to ensuring the health of the population of the Arctic zone of the Russian Federation (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2021; 2(9): 201–12. (in Russian).
45. Markin V.V., Silin A.N., Vershinin I.S. Zdorov'e lyudey v Arktike: sotsial'no-prostranstvennyy diskurs (na primere Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga). [Health of people in the Arctic: socio-spatial discourse (using the example of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug)]. *Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz*. 2020; 5(13): 182–99. (in Russian).
46. Marachev A.G. Patologiya cheloveka na Severe. [Human pathology in the North]. Moskva: Meditsina Publ.; 1985. (in Russian).
47. Matyukhin V.A., Razumov A.N. Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka i vosstanovitel'naya meditsina [Environmental physiology of man and restorative medicine]. Moskva: Meditsina; 2009. (in Russian).
48. Naymushina A.G., Bakieva E.M., Solov'eva S.V. i dr. Psikhofiziologicheskie markery adaptatsii u muzhchin aktivnogo trudospobnogo vozrasta, prozhivayushchikh na yuge i severe Tyumenskoy oblasti. [Psychophysiological adaptation markers in men of active working age living in the south and north of the Tyumen region]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2020; 4(104): 35–40. (in Russian).
49. Nifontova O.L. Vozrastnaya izmenchivost' elektricheskoy aktivnosti serdtsa zhiteley Yugry. [Age variability of the electrical activity of the heart of residents of Ugra]. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. Surgut; 2014: 11–7. (in Russian).
50. Nifontova O.L., Kon'kova K.S. Osobennosti parametrov vneshnego dykhaniya korennykh zhiteley Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga — Yugry v vozraste 11–14 let. [Features of external breathing parameters of the indigenous inhabitants of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra at the age of 11–14 years]. *Ekologiya cheloveka*. 2019; 8: 18–24. (in Russian).
51. Ovechkina E.S., Ovechkin F.Yu. Patofiziologiya cheloveka v usloviyakh severa Rossii. [Human pathophysiology in the north of Russia]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021; 8(7): 185–91. (in Russian).
52. Pak A.V., Trufanova K.G. Vliyaniye polyarnogo dnya i polyarnoy nochi na organizm cheloveka [Effects of polar day and polar night on the human body]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 1(40): 300–1. (in Russian).

53. Parshukova O.I., Varlamova N.G., Boyko E.R. Funktsional'naya rol' metabolitov oksida azota u vysokokvalifitsirovannykh lyzhnikov-gonshchikov s gipertonicheskoy reaktsiyey na fizicheskuyu nagruzku. [Functional role of nitric oxide metabolites in highly qualified skier riders with hypertensive response to physical activity]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2022; 2(22): 55–60. (in Russian).
54. Petrova N.B., Goncharov N.I., Nakhimova M.A. Kolichestvennyye parametry i funktsional'nye svoystva eritrotsitov cheloveka na Severe. [Quantitative parameters and functional properties of human red blood cells in the North]. *Vestnik Syktyvskarskogo universiteta*. 2022; 3: 80–8. (in Russian).
55. Pogonyшева I.A., Pogonyшев D.A. Osobennosti morfofunktsional'nykh parametrov organizma molodykh lyudey, prozhivayushchikh v raznykh klimatogeofizicheskikh usloviyakh okruzhayushchey sredy. [Features of morphofunctional parameters of the body of young people living in different climatogeophysical environmental conditions]. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; 1: 68–74. (in Russian).
56. Pogonyшева I.A., Pogonyшев D.A., Postnikova V.V. Dinamika osnovnykh pokazateley fizicheskogo razvitiya studentov severnogo vuza. [Dynamics of the main indicators of the physical development of students of the northern university]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2019; 8: 33–5. (in Russian).
57. Pushkina V.N., Gernet I.N., Olyashev N.V., Lubyshev E.A. Sostoyanie sistemy vneshnego dykhaniya u yunoshey, prozhivayushchikh v raznykh regionakh Rossii. [The state of the respiratory system in young men living in different regions of Russia]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2020; 4: 17–9. (in Russian).
58. Prekina V.I., Chernova I.Yu., Efremova O.N., Esina M.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zdorovykh lyudey. [Variability of heart rate in healthy people]. *RKZh*. 2020; 2. (in Russian).
59. Pryanichnikov S.V. Psikhofiziologicheskoe sostoyanie organizma v zavisimosti ot dlitel'nosti prebyvaniya v vysokikh shiroтах Arktiki. [Psychophysiological state of the body depending on the duration of stay in the high latitudes of the Arctic]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 12: 4–10. (in Russian).
60. Rusak S.N., Filatova O.E., Bikmukhametova L.M. Meteochnuvstivitel'nye zabolevaniya naseleniya Yugry v usloviyakh pogodnoy izmenchivosti. [Meteorological-sensitive diseases of the population of Ugra in conditions of weather variability]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017; 1: 30–7. (in Russian).
61. Saltykova M.M., Bobrovniyskiy I.P., Yakovlev M.Yu. i dr. Novyy podkhod k analizu vliyaniya pogodnykh usloviy na organizm cheloveka. [A new approach to analyzing the impact of weather conditions on the human body]. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 11(97): 1038–42. (in Russian).
62. Serdyukovskaya G.N., red. Vnutrennie bolezni i funktsional'nye rasstroystva v podrostkovom vozraste. Okhrana zdorov'ya podrostkov. [Internal diseases and functional disorders in adolescence. Adolescent Health Care]. Moskva: Promedek Publ.; 1993. (in Russian).
63. Sokolov S.F. Klinicheskoe znachenie otsenki variabel'nosti serdechnogo ritma. [Clinical significance of estimating heart rate variability]. *Serdtshe*. 2002; 2: 72–5. (in Russian).
64. Solov'ev V.S., Litovchenko O.G., Solov'eva S.V. i dr. Opyt kompleksnykh issledovaniy v izuchenii adaptatsii na Severe. [Experience in comprehensive studies in the study of adaptation in the North]. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016; 3(13): 54–6. (in Russian).
65. Solonin Yu.G. Issledovaniya po shirotnoy fiziologii (obzor). [Studies in latitudinal physiology (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2019; 2(7): 228–39. (in Russian).
66. Staroded A.S., Maydan V.A., Tsvetkov S.V. Vliyanie medikogeograficheskikh osobennostey kraynego severa na protsessy adaptatsii. [Influence of medicogeographic features of the far north on adaptation processes]. *Izvestiya Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii*. 2020; 3–5(39): 160–3. (in Russian).
67. Ustyushin B.V., Dedenko I.I. Osobennosti obespecheniya gomeostaza organizma cheloveka na Kraynem Severe. [Features of ensuring homeostasis of the human body in the Far North]. *Vestnik AMN*. 1992; 1: 6–10. (in Russian).
68. Utenkova E.O., Kaluzhskikh T.I. Estestvennoe proepidemichivanie u lits, prozhivayushchikh v endemichnykh rayonakh. [Natural epidemic in people living in endemic areas]. *Zhurnal infektologii*. 2020; 4(12): 112–3. (in Russian).
69. Filatova O.E., Gudkov A.B., Es'kov V.V., Chempalova L.S. Ponyatie odnorodnosti gruppy v ekologii cheloveka. [The concept of group homogeneity in human ecology]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 2: 40–4. (in Russian).
70. Frolkov V.K., Nagornev S.N., Bobrovniyskiy I.P. Patofiziologicheskii mekhanizmy neblagopriyatnogo vliyaniya klimatogeograficheskikh faktorov Arktiki na zdorov'e cheloveka i tekhnologii vosstanovitel'noy meditsiny. [Pathophysiological mechanisms of the adverse effect of climatogeographic factors of the Arctic on human health and technologies of restorative medicine]. *Fizioterapevt*. 2020; 1: 57–63. (in Russian).
71. Hajcev N.V., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyanie vozrasta i pola na karakter otvetnykh reaktsiy belykh krysov pri dejstvii hronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [The Influence of age and sex on the character of response reactions of white rats to chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–7. (in Russian).
72. Khasnulin V.I., Voevoda M.I., Khasnulin P.V., Artamonova O.G. Sovremennyy vzglyad na problemu arterial'noy gipertenzii v pripolyarnykh i arkticheskikh regionakh. Obzor literatury. [A modern look at the problem of arterial hypertension in the circumpolar and Arctic regions. Literature review]. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 3: 43–51. (in Russian).
73. Chashchin V.P., Gudkov A.B., Chashchin M.V., Popova O.N. Prediktivnaya otsenka individual'noy vospriimchivosti organizma cheloveka k opasnomu vozdeystviyu kholoda. [Predictive assessment of the individual susceptibility of the human body to the dangerous effects of cold]. *Ekologiya cheloveka*. 2017; 5: 3–13. (in Russian).
74. Shaymardanov A.R. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya organizma koren'nogo i prishlogo naseleniya v usloviyakh kraynego severa. [Assessment of the functional state of the body of the indigenous and alien population in the conditions of the far north]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny*. 2022; 2(2). (in Russian).
75. Shan'gina A.A., Popova O.N., Tikhonova E.V. i dr. Osobennosti reaktsii legochnogo gazoobmena na lokal'noe kholodovoe vozdeystvie u molodykh lits trudospobnogo vozrasta. [Features of



- the reaction of pulmonary gas exchange to local cold exposure in young people of working age]. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 5: 33–8. (in Russian).
76. Abdurakhmonov S. K. The Importance Of A Healthy Lifestyle In Achieving Physical Perfection. *The American Journal of Applied sciences*. 2021; 3(03): 42–7.
77. Bassett Jr., Howley E.T. Limiting factors for maximum oxygen and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32(1): 70–84.
78. Brewer H., Jalongo M.R. Physical Activity and Health Promotion in the Early Years: Effective. Springer. 2018; 14.
79. Brown S.J., Barnes M.J., Mündel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. *Acta Physiol. Hung*. 2014; 101: 263–72.
80. Garcia-Retortillo S., Javierre C., Hristovski R. et al. Cardiorespiratory coordination reveals training-specific physiological adaptations. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2019; 119: 1701–9.
81. Goldberg S., Ollila H.M., Lin L. et al. Analysis of hypoxic and hypercapnic ventilatory response in healthy volunteers. 2017.
82. Lindsey B.G., Nuding S.C., Segers L.S., Morris K.F. Carotid bodies and the integrated cardiorespiratory response to hypoxia. *Physiology*. 2018; 33: 281–97.

УДК 615.35+616.12-008.331.1-085+577.125+616-008.3/.5+612.018+615.214.32
DOI: 10.56871/RBR.2023.32.88.007

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

© Василий Николаевич Цыган, Максим Александрович Антюхин, Александр Сергеевич Парцерняк

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Сергеевич Парцерняк — к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии.
E-mail: partsernyak@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9721-1319

Для цитирования: Цыган В.Н., Антюхин М.А., Парцерняк А.С. Новый взгляд на протективную роль мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 50–60. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.88.007>

Поступила: 22.05.2023

Одобрена: 17.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. В прошедшие годы пристальное внимание мирового научного сообщества было направлено на основной гормон шишковидной железы — мелатонин. В ходе множества проведенных исследований были обнаружены протективные свойства данного гормона при различных патологических состояниях. Так, при хроническом воспалительном процессе мелатонин стимулирует продукцию противовоспалительных и подавляет активность провоспалительных цитокинов, нейрональных NO-синтаз и циклооксигеназы-2, участвует в удалении активных форм кислорода из клетки, а также оптимизирует митохондриальную функцию посредством митофузина-2. Антигипертензивную функцию мелатонин осуществляет за счет регуляции ренин-ангиотензиновой системы, подавления экспрессии эндотелина, усиления продукции нитрозил-радикала и эндотелиальной синтазы оксида азота и, кроме этого, благодаря взаимодействию с центральной нервной системой посредством модулирования активности мелатонина за счет ГАМК-эргической передачи сигналов в нейронах от супрахиазматического ядра к различным частям центральной нервной системы, в том числе и к вентролатеральной части продолговатого мозга. Кроме того, он моделирует путь SIRT1/митофузина-2 путем снижения продукции активных форм кислорода, деактивирует индуцированный липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) пироптоз в эндотелиальных клетках через ось MEG3/miR-223/NLRP3 и ингибирует абсорбцию и биосинтез холестерина в сыворотке, благодаря чему достигается гиполипидемический эффект. Еще одной значимой функцией мелатонина является участие в регуляции уровня гликемии и контроль инсулинемии. Он снижает секрецию инсулина через рецептор мелатонина-1, ингибируя путь аденилатциклазы — циклического аденозинмонофосфата, а через рецептор мелатонина-2 подавляет путь гуанилатциклазы — циклического гуанозинмонофосфата. В то же время мелатонин может также стимулировать секрецию инсулина за счет высвобождения инозитолтрифосфата — через взаимодействие с рецептором мелатонина-2. Нельзя не отметить антидепрессивное действие мелатонина, которое достигается путем модулирования нейропластических реакций в гиппокампе и стимуляции нейрогенеза, аксогенеза и дендритогенеза. Таким образом, мелатонин является важным защитным фактором при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии за счет положительного влияния на липидный обмен, ожирение и инсулинорезистентность, коррекции артериальной гипертензии, гликемии, а также антидепрессивного действия.

Ключевые слова: мелатонин; полиморбидная сердечно-сосудистая патология; липидный обмен; ожирение; инсулинорезистентность; коррекция артериальной гипертензии, гликемии; антидепрессивное действие.

A NEW LOOK AT THE PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN IN CASE OF POLYMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

© Vasiliy N. Tsygan, Maksim A. Antyukhin, Aleksandr S. Parcernyak

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Aleksandr S. Parcernyak — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Military Field Therapy.
E-mail: partsernyak@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9721-1319



For citation: Tsygan VN, Antyukhin MA, Parcernyak AS. A new look at the protective role of melatonin in case of polymorbid cardiovascular pathology // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 50-60. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.88.007>

Received: 22.05.2023

Revised: 17.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Over the past years, close attention of the world scientific community has been directed to the main hormone of the pineal gland — melatonin. In the course of many studies, the protective properties of this hormone were found in various pathological conditions. Thus, in a chronic inflammatory process, melatonin stimulates the production of anti-inflammatory and suppresses the activity of pro-inflammatory cytokines and neuronal NO-synthases and cyclooxygenase-2, participates in the removal of reactive oxygen species from the cell, and also optimizes mitochondrial function through mitofusin-2. Melatonin performs its antihypertensive function by regulating the renin-angiotensin system, suppressing endothelin expression, enhancing the production of nitrosyl radical and endothelial nitric oxide synthase, and also by interacting with the central nervous system by modulating melatonin activity due to GABAergic signaling in neurons from the suprachiasmatic nucleus to various parts of the central nervous system, including the ventrolateral part of the medulla oblongata. In addition, it modulates the SIRT1/mitofusin 2 pathway by reducing the production of reactive oxygen species, deactivates LDL-induced pyroptosis in endothelial cells via the MEG3/miR-223/NLRP3 axis, and inhibits serum cholesterol absorption and biosynthesis, thereby achieving a lipid-lowering effect. Another significant function of melatonin is participation in the regulation of glycemia and control of insulinemia. It reduces insulin secretion through the melatonin 1 receptor by inhibiting the adenylate cyclase — cyclic adenosine monophosphate pathway, and through the melatonin 2 receptor it inhibits the guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate pathway. On the other hand, melatonin can also stimulate insulin secretion by releasing inositol triphosphate through interaction with the melatonin 2 receptor. It should be noted that the antidepressant effect of melatonin is achieved by modulating neuroplastic reactions in the hippocampus and stimulating neurogenesis, axogenesis, and dendritogenesis. Thus, melatonin is an important protective factor in polymorbid cardiovascular pathology due to its positive effect on lipid metabolism, obesity and insulin resistance, correction of arterial hypertension level of glucose, as well as antidepressant action.

Key words: melatonin; polymorbid cardiovascular pathology; lipid metabolism; obesity; insulin resistance; correction of arterial hypertension, level of glucose; antidepressant effect.

В последнее десятилетие особое внимание научного сообщества приковано к широкому спектру биологической активности мелатонина (МТ) и его роли во внутри- и межклеточной регуляции, межсистемных взаимодействиях, поддержании гомеостаза и протекции организма при взаимодействии с постоянно изменяющимися факторами внешней среды [23]. Важным свойством МТ также является регуляция циркадных ритмов — высокоуровневых функций головного мозга, включающих физиологические, эндокринные и поведенческие изменения, возникающие в связи со сменой дневного цикла.

По своей структуре МТ, или N-ацетил-5-метокситриптамин, представляет собой высококонсервативную молекулу индоламина (рис. 1), которая встречается у всех растений, животных [45] и микроорганизмов [44]. В основном МТ образуется в эпифизе [12, 17], но также он способен синтезироваться в сетчатке, тимусе, селезенке, сердце, мышцах, печени, желудке, поджелудочной железе, кишечнике, плаценте, костном мозге, коже, волосяных фолликулах, коре головного мозга и многих других отделах организма [4, 42, 49].

Субстратом для синтеза МТ является аминокислота триптофан, которая путем гидроксирования и декарбоксии-

лирования превращается в серотонин, из которого при помощи ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндоло-О-метилтрансферазы образуется МТ (рис. 2) [23]. Информация о свете от ганглиозных клеток сетчатки проходит через ретино-гипоталамический тракт к супрахиазматическому ядру (СХЯ), далее к верхним шейным ганглиям, а затем через симпатические норадренергические нервы достигает шишковидной железы и активирует пинеалоциты, подавляя

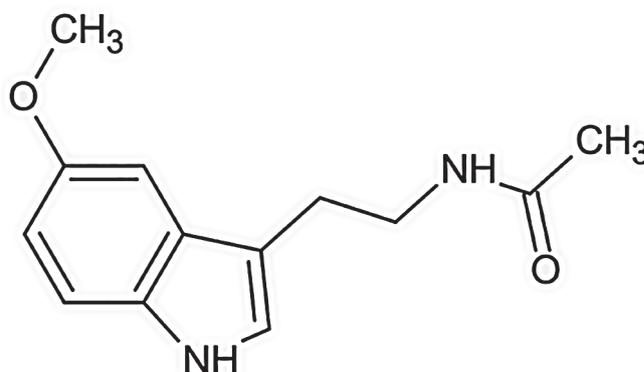


Рис. 1. Структурная формула молекулы мелатонина

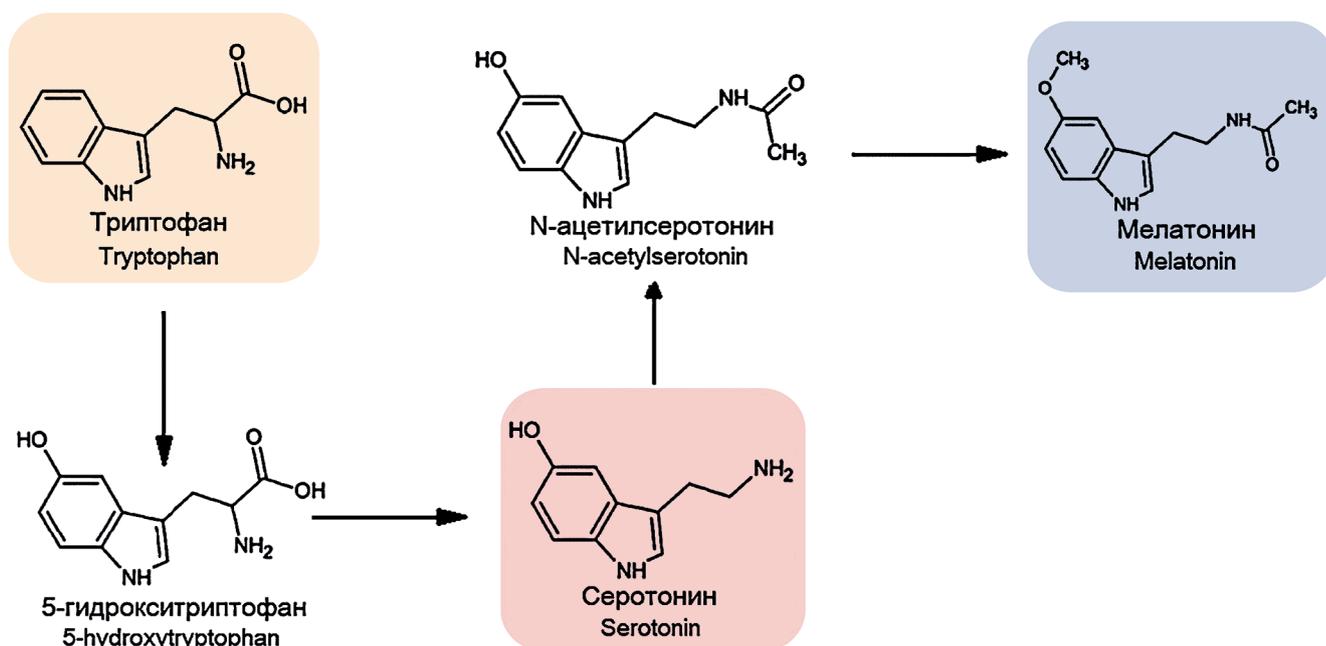


Рис. 2. Классический путь синтеза мелатонина у человека

продукцию и секрецию МТ. В связи с этим максимальный уровень МТ в эпифизе и крови человека наблюдается в полночь, а минимальный — в дневное время [30]. В свою очередь, дневная фракция МТ плазмы имеет периферическое происхождение [11]. МТ играет ключевую роль в регуляции сезонных, суточных ритмов, а также метаболизма, иммунного ответа, репродуктивной функции и других жизненно важных физиологических процессов [9].

Развитие технологий не всегда приводит к положительным последствиям. Так, повсеместное использование мобильных гаджетов, персональных компьютеров и прочей вычислительной техники в темное время суток оказывает негативное воздействие на организм, вызывая хронодеструкцию в связи со снижением синтеза МТ. Это в дальнейшем может приводить к негативным последствиям, таким как формирование различных видов онкопатологии (рак молочной железы, предстательной железы, эндометрия, яичников, толстой кишки, кожи и т.д.); возникновение сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение пищеварения; сахарный диабет; ожирение; депрессия; депривация сна; когнитивные нарушения и преждевременное старение [8, 10, 36].

МТ обладает множеством функций, отличных от регуляции биологических ритмов [33]. Известно о его влиянии на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) через мембранные рецепторы, включающие рецепторы МТ (рецептор мелатонина тип 1 (МТ 1) и тип 2 (МТ 2)) и серотонина (5-НТ). На физиологических уровнях МТ действует как антагонист серотонина в регуляции перистальтики кишечника [46]. Иммуномодулирующий эффект МТ основан на эндокринной реакции циркулирующих иммунологических клеток и клеток-предшественников в костном мозге, которые экспрессируют

его рецепторы. Было выявлено, что ритмический синтез МТ необходим для модуляции как циркадных, так и сезонных колебаний иммунных функций, а также для эффективной работы иммунно-шишковидной оси [25]. МТ влияет на процессы роста и синтез гормонов щитовидной железы [38]. Важно отметить и его антиоксидантную функцию [23]. Он обладает способностью улавливать свободные радикалы, а также индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) с образованием не прямых антиоксидантных эффектов [3]. Далее в нашей статье мы рассмотрим роль МТ при различной соматической патологии.

МЕЛАТОНИН И ВОСПАЛЕНИЕ

Основное антифлогистическое действие МТ заключается в усилении активности противовоспалительных и подавлении продукции лептина и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [16]. Кроме того, подавление МТ провоспалительных цитокинов может привести к множественным антиоксидантным эффектам, удалению активных форм кислорода (АФК), подавлению нейрональных NO-синтаз и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибированию образования инфламмосомы Nod-подобного рецептора, содержащего пириновый домен 3 (NLRP3) [24]. Ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) и NLRP3 ингибируются за счет активации зависимого от МТ гена белка NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1 (SIRT1) (рис. 3) [18].

Важно отметить, что противовоспалительное действие МТ связано также с его активностью как оптимизатора

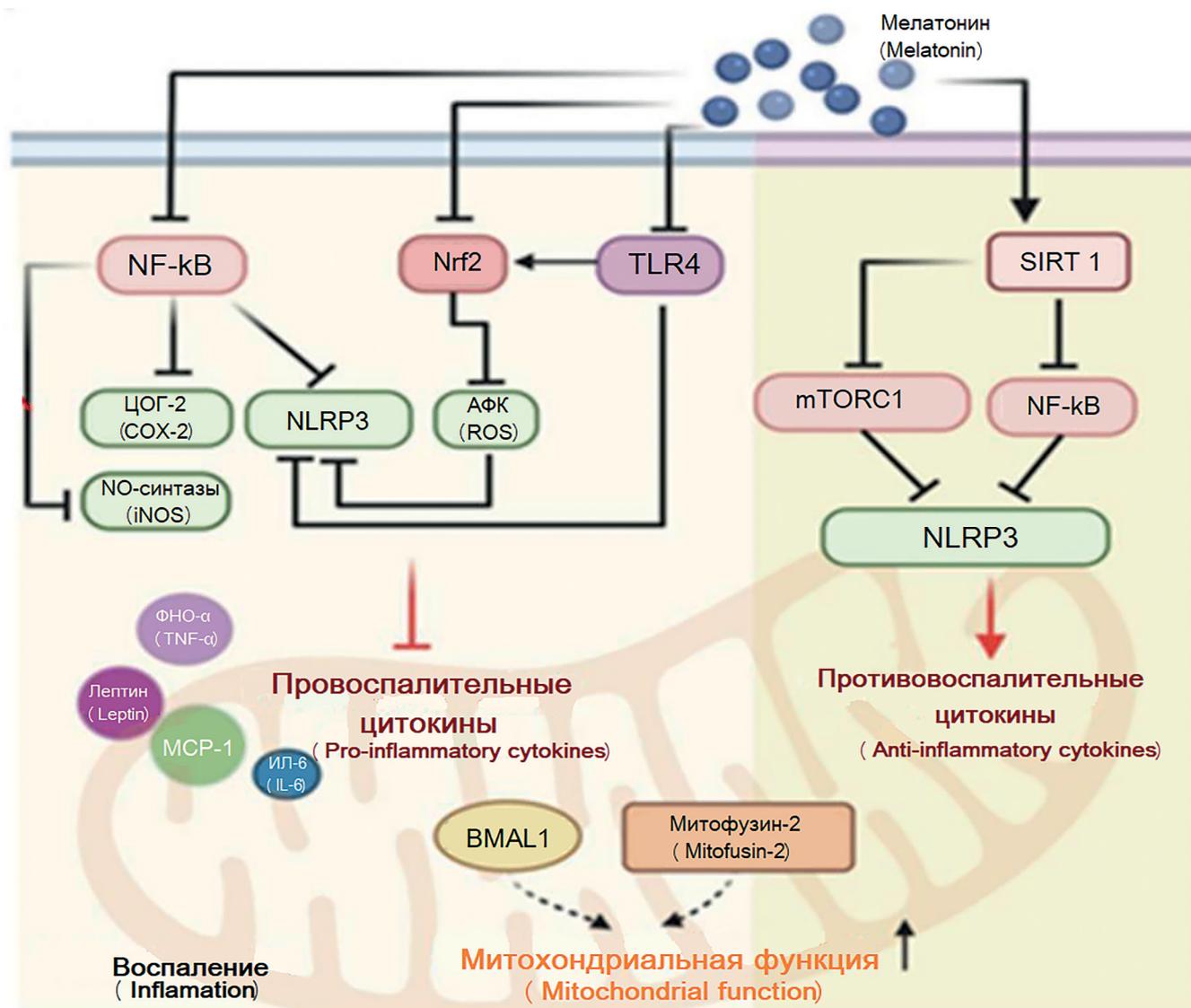


Рис. 3. Снижение активности воспаления мелатонином посредством ингибирования сигнальных путей NF-κB, NRF2, TLR4 и SIRT1, приводящее к подавлению провоспалительных и усилению противовоспалительных цитокинов. АФК — активные формы кислорода; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; BMAL1 — белок-1, подобный ядерному транслокатору ароматических углеводов; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; mTORC1 — сигнальный комплекс мишени рапамицина у млекопитающих; NF-κB — ядерный фактор «каппа-би»; NLRP3 — Nod-подобный рецептор, содержащий пириновый домен 3; Nrf2 — эритроид 2-зависимый ядерный фактор; SIRT1 — белок NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1; TLR4 — толл-подобный рецептор 4

митохондриальной функции. Он оказывает благоприятный эффект на митохондрии посредством митофузина-2 (рис. 4), который модулирует нейронную активность окислительного агути-связанного белка (AgRP) и вызванное диетой ожирение, а также внутреннюю регуляцию апоптотического каскада [41].

Ряд экспериментов подтвердили противовоспалительные свойства МТ. Так, результаты клинического исследования, проведенного во Втором госпитале Цзилинского университета Китайской Народной Республики (КНР), продемонстрировали, что МТ у лабораторных мышей предотвращает по-

вреждение гепатоцитов, вызванное воспалением. Он снижает митохондриальный оксидативный стресс за счет активации пути Akt-SIRT3, участвующего в синтезе антиоксидантов, и в то же время регулирует образование АФК [34].

МЕЛАТОНИН И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертоническая болезнь (ГБ) — одна из самых распространенных причин смертности среди взрослого населения [2]. Постоянная артериальная гипертензия (АГ) приводит к хроническому напряжению стенок артерий, что, в свою очередь,

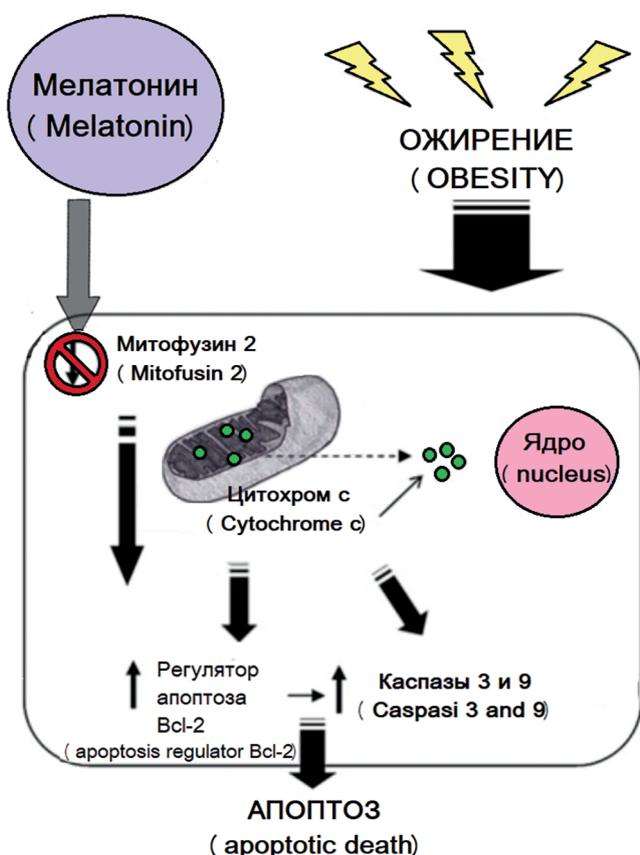


Рис. 4. Схематическое изображение ингибирующего действия мелатонина на внутренний, управляемый митохондриями, апоптотический каскад и пути апоптоза, вызванного изменениями в почках на фоне ожирения, посредством митофузина-2

взаимосвязано с повышением их жесткости, воспалительным процессом в интиме и атерогенезом.

О положительном влиянии МТ при ГБ известно давно. Так, в исследовании 1976 года, проведенном Департаментом лекарственных средств графства Хердфордшир (Великобритания), было выявлено, что пинеалэктомия у крыс приводила к выраженной АГ. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии эндогенного МТ на регуляцию артериального давления [19].

Было также выявлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с АГ, наблюдается снижение уровня МТ в сыворотке крови [51]. МТ может снижать гипертензию посредством регуляции вазоконстрикции и вазодилатации и взаимодействия с ренин-ангиотензиновой системой [7]. Исследование, проведенное в медицинском колледже Университета Сучжоу (КНР), продемонстрировало, что эндотелиальные клетки, культивируемые в условиях высокого артериального давления, экспрессировали значительно больше вазоактивных веществ, включая эндотелин и ангиотензин II [37]. Совместная инкубация МТ с этими клетками привела к подавлению эндотелина и ангиотензина II и усилению продукции нитрозил-радикала и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота [51].

Необходимо подчеркнуть и антире моделирующее действие МТ. В исследовании университета имени Коменского в Братиславе (Словакия) МТ за счет снижения свободнорадикальной активности уменьшал активность фиброза у крыс со спонтанной гипертензией [40], гипертензией, индуцированной N-ω-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром (L-NAME), и гипертензией, вызванной постоянным воздействием света (рис. 5) [39].

Помимо влияния на сосудистую систему, МТ может оказывать и антигипертензивное действие посредством взаимодействия с центральной нервной системой (ЦНС). С одной стороны, высвобождение МТ контролируется симпатической афферентацией к шишковидной железе, включающей взаимодействие света с сетчаткой, СХЯ, паравентрикулярным ядром и стимуляцией β1- и α1-адренорецепторов шишковидной железы [39]. С другой стороны, ГАМК-эргическая передача сигналов в нейронах от СХЯ к различным частям ЦНС, в том числе и к вентролатеральной части продолговатого мозга, может модулироваться активностью МТ, обеспечивая защитный механизм против чрезмерного симпатического возбуждения [31].

МЕЛАТОНИН И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Гиперлипидемия является следствием абберантного процесса увеличения уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХ), триглицеридов и снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Согласно данным Университетской клиники Канарских островов (Испания), у пациентов с атеросклерозом была выявлена обратная корреляция между сывороточными уровнями эндогенного МТ и ЛПНП [13]. Исследования *in vitro* также продемонстрировали положительное действие МТ в метаболической функции гепатоцитов посредством моделирования пути SIRT1/митофузина-2, путем снижения продукции АФК. Предварительная обработка МТ клеточной линии HepG2 показала улучшение потребления липидов и активацию PPARα и карнитин-пальмитоил-КоА-трансферазы 1, являющихся липолитическими генами, необходимыми для метаболизма [51].

По данным Харбинского медицинского университета (КНР) было обнаружено, что МТ деактивирует индуцированный ЛПНП пироптоз в эндотелиальных клетках через ось MEG3/miR-223/NLRP3 [52]. Необходимо добавить, что ЛПНП запускают активацию воспаления и секреции провоспалительного фактора, а МТ значительно снижает продукцию воспаления NLRP3-инфламмосом и секрецию ИЛ-1 в макрофагах [51]. В другом исследовании, проведенном государственным университетом Сан-Паулу (Бразилия), сравнивали здоровых лабораторных крыс с крысами, подвергшимися пинеалэктомии. Так, у животных после операции значительно снижался уровень ЛПВП в сыворотке крови, но при введении МТ отмечалась нормализация уровня данного липопротеина [14].

Исследователи из Гранадского университета (Испания) сообщили о положительном влиянии МТ на коррекцию избыточного веса и липидного профиля крыс с ожирением и диабетом [5]. Длительное стимулирование синтеза МТ способно



Рис. 5. Механизмы защитного действия мелатонина при гипертензии, вызванной N-ω-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром. Хроническое введение L-NAME провоцирует развитие артериальной гипертензии, фиброза левого желудочка (ЛЖ), и как следствие увеличения гемодинамической нагрузки развивается гипертрофия левого желудочка. Мелатонин сокращает количество свободных радикалов благодаря своему антиоксидантному действию, улучшает функцию эндотелия и оказывает центральное симпатолитическое действие. Эти действия мелатонина приводят к нормализации артериального давления, предотвращению дальнейшего ремоделирования миокарда в левом желудочке

снизить прибавку в весе [47], ингибировать абсорбцию и биосинтез, и уровень ОХ в сыворотке крови [21], а также усилить его катаболизм [32]. Гипохолестеринемический эффект МТ достигается путем усиления механизмов клиренса эндогенного холестерина за счет синтеза билирубиновой кислоты и ингибирования активности рецепторов ЛПНП. Гиполипидемическое действие МТ обусловлено также повышением уровня циркулирующего иризина, усиливающего выведение ОХ путем его экскреции в желчь [16].

МЕЛАТОНИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Результаты ряда зарубежных исследований доказывают, что нарушение циркадного ритма может способствовать развитию как диабета, так и сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Корреляция между секрецией МТ и инсулином в ночное время была описана у молодых пациентов с метаболическим

синдромом [1]. Масштабное исследование состояния здоровья медсестер (Nurses' Health Study) выявило связь между секрецией МТ, оцениваемую по уровню 6-сульфатоксимелатонина в моче, и последующим развитием сахарного диабета 2-го типа (СД 2). У лиц с самым низким уровнем секреции МТ риск развития СД 2 был в два раза больше в сравнении с испытуемыми с нормальным или высоким уровнем его секреции [26].

Кроме того, значимой функцией МТ является участие в регуляции уровня гликемии. Выдвигается несколько гипотез данного процесса. Так, «Гипотеза равновесия» предполагает, что как усиление, так и снижение передачи сигналов МТ могут вызывать углеводные нарушения [27]. Другая гипотеза предполагает функциональный антагонизм между секрецией МТ и приемом пищи. Низкий уровень МТ в течение дня потенцирует нормальную гликемическую толерантность после пищевой нагрузки, в то время как высокий уровень МТ

во время ночного голодания обеспечивает восстановление бета-клеток поджелудочной железы. При повышенных концентрациях МТ в периоды приема пищи возникают патологические изменения в метаболизме глюкозы как у людей, принимающих пищу ночью, так и у бодрствующих в темное время суток [15]. Несмотря на противоречивые данные и гипотезы, очевидно, что гормон шишковидной железы осуществляет точную настройку углеводного обмена через свои рецепторы в поджелудочной железе, печени и жировой ткани [28].

Экспериментальные исследования выявили, что в поджелудочной железе рецепторы МТ связаны с несколькими параллельными сигнальными путями, влияющими на секрецию инсулина. Так, МТ снижает секрецию инсулина через рецептор МТ 1, ингибируя путь аденилатциклазы — циклического аденозинмонофосфата, а через рецептор МТ 2 подавляет путь гуанилатциклазы — циклического гуанозинмонофосфата. Кроме того, МТ может также стимулировать секрецию инсулина за счет высвобождения инозитолтрифосфата — через взаимодействие с рецептором МТ 2 [28].

Было также обнаружено, что у пациентов с СД отмечается снижение количества рецепторов МТ1 и МТ2 в бета-клетках. По данным исследования Королевского колледжа Лондона, МТ стимулирует секрецию глюкагона альфа-клетками с последующим паракринно-опосредованным непрямым повышением уровня инсулина β -клетками. МТ также модулирует секрецию соматостатина дельта-клетками как у здоровых людей, так и у больных СД 2 [35].

Идентификация гена *MTNR1B*, кодирующего белок рецептора МТ2, как важного диабетического гена, связанного с дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы, десять лет назад дала огромный импульс исследованиям, сфокусированным на ассоциации между передачей сигналов гормонов шишковидной железы и полиморфизмом рецепторов, с одной стороны, и нарушением углеводного обмена, с другой. Вариант *MTNR1B* rs10830963 C>G был связан с повышенным уровнем глюкозы натощак в большой группе лиц европейского происхождения. Более того, наличие минорного аллеля G того же полиморфизма было связано с повышенным риском СД 2 в метаанализе 18 236 случаев из когорты 64 453 пациентов. Аллель rs10830963G определяет не только повышенный уровень глюкозы натощак, но и низкий ранний инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой [28].

Кроме того, несколько метаанализов доказали связь между вариантом *MTNR1B* rs10830963 и развитием гестационного сахарного диабета (ГСД). У носителей генотипа GG риск развития ГСД выше на 78% по сравнению с носителями CC независимо от этнической принадлежности [6, 20, 22].

Ряд других распространенных полиморфизмов гена *MTNR1B* также модулируют уровень глюкозы натощак и раннюю секрецию инсулина бета-клетками, тем самым влияя на риск развития СД 2 и ГСД в различных этнических группах. Более того, одни и те же полиморфизмы могут определять разные эффекты изменения образа жизни и/или медикаментозного лечения в случае нарушения обмена веществ [28].

Учитывая экспрессию рецепторов МТ во многих тканях, исследования выявили влияние передачи сигналов МТ на процессы метаболизма глюкозы в периферических тканях, таких как печень, скелетные мышцы и поджелудочная железа. МТ необходим для стимулируемой инсулином активности фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы B. В клетках гепатоцитов МТ опосредовал синтез гликогена через субстрат инсулинового рецептора 1 посредством белка Gi. В печени крыс МТ способствует экспрессии SIRT 1 и фосфорилированию преобразователя сигналов и активатора транскрипции 3 для регуляции глюконеогенеза. МТ активирует путь IRS1-PI3K-ПКC ζ , способствуя поглощению глюкозы в скелетных мышцах [16].

МЕЛАТОНИН И РАССТРОЙСТВА ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

В обсервационном исследовании Упсальского университета (Швеция) была выявлена отрицательная корреляция между вечерним уровнем МТ и количественными показателями депрессивных симптомов у пациентов молодого возраста, обращающихся за психиатрической помощью. Также в проспективном исследовании пациенты с низким уровнем МТ демонстрировали ухудшение симптомов по шкале MADRS-S [43].

Возможным механизмом антидепрессивного действия МТ является его способность модулировать нейропластические реакции в гиппокампе. Широкий спектр метааналитических данных указывает на структурные и функциональные аномалии гиппокампа при депрессии. Кроме того, воспалительные процессы вносят существенный вклад в структурные изменения в гиппокампе при депрессивных расстройствах [50]. Доклинические данные показали, что гиппокамп является одной из основных мишеней для действия МТ в головном мозге, при этом МТ способствует разветвлению дистальных дендритов в слоях II/III пирамидальных клеток коры [48]. Было также выявлено, что МТ стимулирует нейрогенез, аксогенез и дендритогенез нейронов в лимбической области головного мозга. Нарушение экспрессии МТ, которое в дальнейшем способствует развитию метавоспаления и снижению цитопротекторного и нейропротекторного действия клеток гиппокампа, может быть одним из основных механизмов, лежащих в основе патофизиологии депрессии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелатонин имеет широкий спектр протективных свойств при различных патологических процессах, оказывает положительное влияние на липидный обмен, способствует снижению веса при ожирении и, как следствие, степени выраженности инсулинорезистентности, нормализует артериальное давление и повышенный уровень гликемии, а также обладает антидепрессивными функциями, что, в свою очередь, обусловлено его ролью в регуляции циркадных ритмов, ренин-ангиотензиновой системы, уровня инсулина, а также липидного обмена и деактивацией хронического воспаления. Данные

механизмы интерактивны, а не полностью независимы. Несмотря на то что мелатонин является нейрогормоном, он играет ведущую роль в модуляции оксидативного стресса в организме как за счет прямого антиоксидантного действия, так и за счет индукции инфламмосом. Таким образом, регуляция уровня циркулирующего мелатонина может служить потенциальной мишенью для снижения интенсивности оксидативного стресса, ведущего, в том числе, к метавоспалению.

До сих пор нет единого мнения о возможной роли мелатонина в качестве вспомогательного препарата для лечения метаболических заболеваний, хотя во многих аспектах он демонстрирует большой потенциал. Широкий спектр положительных свойств мелатонина приводит нас к заключению о том, что необходимо изучить применение его экзогенной формы в качестве дополнения к основной терапии при различных заболеваниях, в первую очередь метаболических и расстройствах тревожно-депрессивного спектра. Экзогенный мелатонин так же, как и эндогенный, снижает уровень провоспалительных цитокинов и подавляет активность оксидативного стресса, что может использоваться для профилактики и адъювантного лечения полиморбидной патологии. Мелатонин относительно безопасен и имеет малое количество легких побочных эффектов, таких как головокружение, головная боль, тошнота, утренняя сонливость, что делает его отличным средством для профилактики многих патологических состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антюхин М.А., Парцерняк А.С. Изучение роли мелатонина и хронического воспаления в развитии и прогрессировании ме-

таболического синдрома у лиц молодого возраста. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020; 39(1-1): 9–12.

2. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов. Клиническая медицина. 2016; 94(1): 52–6.
3. Парцерняк А.С., Крюков Е.В., Цыган В.Н. и др. Метаболический синдром и атеросклероз у молодых мужчин. Лечение и профилактика. 2021; 4: 5–11.
4. Acuna-Castroviejo D., Nogueira-Navarro M.T., Reiter R.J. Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melatonin Res.* 2018; 1(1): 21–6.
5. Agil A., Navarro-Alarcon M., Ruiz R. et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2011; 50(2): 207–12.
6. Bai Y., Tang L., Li L. et al. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene.* 2020.
7. Baltatu O.C., Amaral F.G., Campos L.A. et al. Melatonin, mitochondria and hypertension. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(21): 395–64.
8. Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science.* 2016; 354(6315): 994–9.
9. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2013; 113(3): 387–97.
10. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15(12): 23448–500.
11. Chen C., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World Journal of Gastroenterology.* 2011; 17(34): 3888–98.
12. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015; 61(2-3): 77–84.
13. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005; 180 (1): 101–5.
14. Dos Santos R.M., Marani F., Chiba F.Y. et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease. *Life Sciences.* 2018; 213: 32–9.
15. Garaulet M., Qian J., Florez J.C. et al. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31 (3): 192–204.
16. Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (1): 218.
17. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali Melatonin D.P. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006; 38(3): 313–6.
18. Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018; 65 (4).
19. Holmes S.W., Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *British Journal of Pharmacology.* 1976; 56 (3): 360–1.

20. Huang B., Wang Y., Qin L. et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Bioscience Reports*. 2019; 39(12).
21. Hussain S. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res*. 2007; 42 (3): 267–71.
22. Jia G., Gao Y., Li C. et al. Effects of MTNR1B Genetic Variants on Individual Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2020; 37(6): 607–12.
23. Kvetnoy I., Ivanov D., Mironova E. et al. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1835.
24. Liu Z., Gan L., Xu Y. et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J. Pineal Res*. 2017; 63 (1).
25. Markus R.P., Fernandes P.A., Kinker G.S. et al. Immune-pineal axis — acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3239–50.
26. McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(13): 1388–96.
27. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60 (5): 826–9.
28. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 471.
29. Otamas A., Grant P.J., Ajan R.A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 13(3).
30. Pandi-Peruual S.R., Cardinali D.P. Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease. CRC Press. 2005.
31. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10): 17920–37.
32. Pita M.L., Hoyos M., Martin-Lacave I. et al. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res*. 2002; 32 (3): 179–86.
33. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Medicine*. 2018; 16 (1).
34. Qiu J., Liu D., Li P. et al. NADPH Oxidase Mediates Oxidative Stress and Ventricular Remodeling through SIRT3/FOXO3a Pathway in Diabetic Mice. *Antioxidants*. 2022; 11 (9): 1745.
35. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E. et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44 (3): 273–9.
36. Schlafer O., Wenzel V., Hognl B. Sleep disorders among physicians on shift work. *Anaesthetist*. 2014; 63 (11): 844–51.
37. Shao G., Zhang S., Nie J. et al. Effects of melatonin on mechanisms involved in hypertension using human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2017; 80 (23–24): 1342–8.
38. Shavali S.S., Haldar C. Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennant*. *Journal of Neural Transmission*. 1998; 105 (4–5): 407–13.
39. Simko F., Baka T., Krajcovicova K. et al. Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in L-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*. 2018; 23 (2): 265.
40. Simko F., Pechanova O., Pelouch V. et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*. 2009; 27(6): 5–10.
41. Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: protective role of melatonin. *PLOS One*. 2014; 9 (10).
42. Stefulj J., Hortner M., Ghosh M. et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*. 2001; 30(4): 243–7.
43. Sundberg I., Ramklint M., Stridsberg M. et al. Salivary Melatonin in Relation to Depressive Symptom Severity in Young Adults. *PLOS One*. 2016; 11(4).
44. Tan D., Zheng X., Kong J. et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(9): 15858–90.
45. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C. et al. Functional roles of melatonin in plants, and perspectives in nutritional and agricultural science. *Journal of Experimental Botany*. 2012; 63(2): 577–97.
46. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007; 58: 97–103.
47. Tung Y., Chiang P., Chen Y. et al. Effects of Melatonin on Lipid Metabolism and Circulating Irisin in Sprague-Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329.
48. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3200–8.
49. Venegas C., Garcia J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *Journal of Pineal Research*. 2012; 52(2): 217–27.
50. Won E., Na K., Kim Y. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 305.
51. Zhang R., Ni L., Di X. et al. Potential Role of Melatonin as an Adjuvant for Atherosclerotic Carotid Arterial Stenosis. *Molecules*. 2021; 26 (4).
52. Zhang Y., Liu X., Bai X. et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res*. 2018; 64 (2).

REFERENCES

1. Antyukhin M.A., Partsernyak A.S. Izucheniye roli melatonina i khronicheskogo vospaleniya v razvitii i progressirovaniy metabolicheskoy



- go sindroma u lits mladogo vozrasta. [Study of the role of melatonin and chronic inflammation in the development and progression of the metabolic syndrome in young adults]. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2020; 39(1-1): 9–12. (in Russian).
2. Kryukov Ye.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. i dr. Gipertonicheskiy kriz: sovremennyy vzglyad na problemu i optimizatsiya lecheno-diagnosticheskikh podkhodov. [Hypertensive crisis: a modern view on the problem and optimization of treatment and diagnostic approaches]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016; 94(1): 52–6. (in Russian).
 3. Partsernyak A.S., Kryukov Ye.V., Tsygan V.N. i dr. Metabolicheskiy sindrom i ateroskleroz u molodykh muzhchin. Metabolic syndrome and atherosclerosis in young men. *Lecheniye i profilaktika*. 2021; 4: 5–11. (in Russian).
 4. Acuna-Castroviejo D., Noguiera-Navarro M.T., Reiter R.J. Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melatonin Res*. 2018; 1(1): 21–6.
 5. Agil A., Navarro-Alarcon M., Ruiz R. et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*. 2011; 50(2): 207–12.
 6. Bai Y., Tang L., Li L. et al. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene*. 2020.
 7. Baltatu O.C., Amaral F.G., Campos L.A. et al. Melatonin, mitochondria and hypertension. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(21): 395–64.
 8. Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016; 354(6315): 994–9.
 9. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2013; 113(3): 387–97.
 10. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(12): 23448–500.
 11. Chen C., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(34): 3888–98.
 12. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2–3): 77–84.
 13. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005; 180 (1): 101–5.
 14. Dos Santos R.M., Marani F., Chiba F.Y. et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease. *Life Sciences*. 2018; 213: 32–9.
 15. Garaulet M., Qian J., Florez J.C. et al. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31 (3): 192–204.
 16. Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 218.
 17. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006; 38(3): 313–6.
 18. Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade. *J Pineal Res*. 2018; 65 (4).
 19. Holmes S.W., Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 1976; 56 (3): 360–1.
 20. Huang B., Wang Y., Qin L. et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Bioscience Reports*. 2019; 39(12).
 21. Hussain S. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res*. 2007; 42 (3): 267–71.
 22. Jia G., Gao Y., Li C. et al. Effects of MTNR1B Genetic Variants on Individual Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2020; 37(6): 607–12.
 23. Kvetnoy I., Ivanov D., Mironova E. et al. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1835.
 24. Liu Z., Gan L., Xu Y. et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J. Pineal Res*. 2017; 63 (1).
 25. Markus R.P., Fernandes P.A., Kinker G.S. et al. Immune-pineal axis — acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3239–50.
 26. McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(13): 1388–96.
 27. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60 (5): 826–9.
 28. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 471.
 29. Otamas A., Grant P.J., Ajjan R.A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 13(3).
 30. Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease. CRC Press. 2005.
 31. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10): 17920–37.
 32. Pita M.L., Hoyos M., Martin-Lacave I. et al. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res*. 2002; 32 (3): 179–86.
 33. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Medicine*. 2018; 16 (1).
 34. Qiu J., Liu D., Li P. et al. NADPH Oxidase Mediates Oxidative Stress and Ventricular Remodeling through SIRT3/FOXO3a Pathway in Diabetic Mice. *Antioxidants*. 2022; 11 (9): 1745.
 35. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E. et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44 (3): 273–9.
 36. Schlafer O., Wenzel V., Hogg B. Sleep disorders among physicians on shift work. *Anaesthetist*. 2014; 63 (11): 844–51.

37. Shao G., Zhang S., Nie J. et al. Effects of melatonin on mechanisms involved in hypertension using human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2017; 80 (23–24): 1342–8.
38. Shavali S.S., Haldar C. Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennant*. *Journal of Neural Transmission*. 1998; 105 (4–5): 407–13.
39. Simko F., Baka T., Krajcirovicova K. et al. Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in I-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*. 2018; 23 (2): 265.
40. Simko F., Pechanova O., Pelouch V. et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*. 2009; 27(6): 5–10.
41. Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: protective role of melatonin. *PLOS One*. 2014; 9 (10).
42. Stefulj J., Hortner M., Ghosh M. et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*. 2001; 30(4): 243–7.
43. Sundberg I., Ramklint M., Stridsberg M. et al. Salivary Melatonin in Relation to Depressive Symptom Severity in Young Adults. *PLOS One*. 2016; 11(4).
44. Tan D., Zheng X., Kong J. et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(9): 15858–90.
45. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C. et al. Functional roles of melatonin in plants, and perspectives in nutritional and agricultural science. *Journal of Experimental Botany*. 2012; 63(2): 577–97.
46. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007; 58: 97–103.
47. Tung Y., Chiang P., Chen Y. et al. Effects of Melatonin on Lipid Metabolism and Circulating Irisin in Sprague-Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329.
48. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3200–8.
49. Venegas C., Garcia J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *Journal of Pineal Research*. 2012; 52(2): 217–27.
50. Won E., Na K., Kim Y. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 305.
51. Zhang R., Ni L., Di X. et al. Potential Role of Melatonin as an Adjuvant for Atherosclerotic Carotid Arterial Stenosis. *Molecules*. 2021; 26 (4).
52. Zhang Y., Liu X., Bai X. et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res*. 2018; 64 (2).

УДК 616.151.5-072.7+612.115+616.13/.14-005.6-092-084-085+578.834.1
DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА. АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Искандер Альбертович Латыпов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Михаил Сергеевич Некрасов¹, Николай Сергеевич Деданишвили¹, Наир Сабирович Тагиров¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-4467-2269 SPIN: 5915-9767

Для цитирования: Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. Артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.85.16.008>

Поступила: 22.05.2023

Одобрена: 17.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Сложные механизмы тромбообразования традиционно принято рассматривать в рамках так называемой патогенетической триады Вирхова: повреждение сосуда + гиперкоагуляция + замедление кровотока. Несмотря на многократные дополнения и усовершенствования данной концепции, ее суть оставалась прежней. Однако эта трехчленная схема, более или менее применимая для объяснения патогенеза тромбообразования в венах, в классическом ее виде для артериальных тромбозов имеет ограниченное значение. В последнее время начали обсуждать несколько иную концепцию артериальной триады, включающую другие компоненты: 1 — стеноз артерии и ускорение кровотока, 2 — активация тромбоцитов и их взаимодействие с фактором фон Виллебранда (VWF), 3 — повреждение сосудистой стенки. Эта компоновка артериальной триады успешнее объясняет механизмы тромбообразования при стенозах артерий, в первую очередь, при атеросклерозе. С недавних пор также повысилось внимание к связи между заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и повышением риска тромбообразования. Введение понятия «артериальная триада» в дополнение к «триаде Вирхова» или «тетраде» позволит патофизиологам лучше разделить патогенетические особенности артериальных и венозных тромбозов, а для клиницистов — профилактику и терапию этих состояний в отдельности.

Ключевые слова: венозный тромбоз; артериальный тромбоз; триада Вирхова; COVID-19.

CONTEMPORARY CONCEPT OF ARTERIAL THROMBOSIS MECHANISMS. ARTERIAL THROMBOSIS IN CASE OF COVID INFECTION

© Iskander Albertovich Latypov¹, Sarnng Sanalovich Purveev^{1, 2}, Mikhail S. Nekrasov¹, Nikolay S. Dedanishvili¹, Nair Sabirovich Tagirov¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlova st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 19702

Contact information: Sarnng S. Purveev — Senior Assistant Department of pathological physiology with immunopathology course. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-4467-2269 SPIN: 5915-9767

For citation: Latypov IA, Purveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, Tagirov NS. Contemporary concept of arterial thrombosis mechanisms. Arterial thrombosis in case of COVID infection // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 61-68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.85.16.008>

Received: 22.05.2023

Revised: 17.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Complex mechanisms of thrombosis are traditionally regarded within the so called Virchow's pathogenic triade consisting of blood vessel injury + hypercoagulation + blood-flow slowing down. On spite of multiple additions

and attempts at sophistications its essence remains unchanged. However this threenominal scheme which is more or less applicable for explaining the pathogeny of venous thrombosis can be used in case of arterial ones only to a limited degree. Of late a different concept is under discussion namely that of arterial triade consisting of different components: 1. Arterial stenosis and acceleration of bloodflow; 2. Platelets activation and their interaction with Von Willebrand factor (VWF); 3. Blood vessel wall injury. This composition of arterial triade is more successfully explaining thrombosis mechanisms in case of arterial stenosis especially in case of atherosclerosis. Of late the attention is focused also at the association between new COVID-infection and increased risk of thrombosis. The new “arterial triade” concept in addition to classical “Virchow’s triade” or even that of “tetradе” will help pathophysiologicalists to better discriminate pathogenetical features of arterial thromboses vs the venous ones and for the clinical doctors to improve prophylaxis and treatment of these separate conditions.

Key words: venous thrombosis; arterial thrombosis; Virchow triad; COVID-19.

Сложные механизмы тромбообразования было принято рассматривать в рамках так называемой классической триады Вирхова, включающей: 1) повреждение сосуда; 2) гиперкоагуляцию и 3) замедление кровотока. Несмотря на многократные дополнения и усовершенствования данной концепции, ее суть оставалась прежней. Наряду с повреждением сосудистой стенки, гиперкоагуляция по-прежнему считается одним из основных элементов тромбообразования. Активация коагуляционного звена гемостаза ведет к образованию фибриновых нитей на эндотелиальной выстилке сосудов. Кроме того, тромбоцитарные агрегаты чаще обнаруживаются на внешней стороне тромба и дополнительно способствуют его росту. Помимо этого, выделяют факторы повышения свертываемости крови — врожденные и приобретенные. К врожденным относятся дефициты антитромбина III, протеина С, протеина S, а также мутации факторов V (Лейдена) и протромбина 20210A. К приобретенным факторам относятся: хирургическая операция, травмы, онкологические заболевания, прием лекарственных средств (гормональные контрацептивы), аутоиммунные заболевания (волчаночный антикоагулянт), длительный постельный режим и так далее. Паранеопластические процессы также являются типичным примером приобретенной гиперкоагуляции [16, 26].

Что касается связи между замедлением кровотока и тромбообразованием, то она до сих пор окончательно не выяснена. Есть различные гипотезы, объясняющие, как этот фактор может усиливать тромбообразование. Имеются свидетельства того, что снижение скорости кровотока способствует накоплению прокоагулянтных белков [4, 8]. Венозная гиперемия и гипоксия вызывают воспалительные изменения в эндотелии, высвобождение свободных форм кислорода и экспрессию молекул клеточной адгезии. Кроме того, гипоксия индуцирует целый комплекс изменений, ведущих к снижению синтеза оксида азота (NO). Однако, имея в виду, что активация тромбообразования в значительной степени происходит благодаря высвобождению тканевого фактора в результате грубого повреждения эндотелия сосудов, механизм образования фибрина при отсутствии повреждения эндотелия до конца трудно объяснить. Есть доказательства того, что при воздействии бактериальных токсинов, а также на эндотелии

сосудов злокачественных опухолей повышается экспрессия тканевого фактора [5]. Тем не менее, экспрессия тканевого фактора на эндотелии только при нарушениях микроциркуляции не выявлена [5, 36].

Важным фактором, влияющим на систему гемостаза, является беременность, при которой баланс гемостаза смещен в сторону физиологической гиперкоагуляции для предотвращения большой кровопотери в процессе родов [1, 2, 25]. У беременных повышается активность факторов свертывания, снижается уровень протеина S, формируется резистентность фактора V к протеину С [20]. Подавляется система фибринолиза за счет увеличения количества ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также появлением в крови ингибитора активатора плазминогена плацентарного генеза (ИАП-2) [8, 25]. Снижение количества тромбоцитов компенсируется их повышенной активностью. Похожие эффекты наблюдаются при приеме устаревших препаратов экзогенных половых стероидов с целью контрацепции, получения неконтрацептивных эффектов или в качестве перименопаузальной терапии. Повышается концентрация факторов свертывания, снижается количество антикоагулянтов, возникает приобретенная (или усиливается врожденная) резистентность фактора V к протеину С [3, 6].

В последнее время повысилось внимание исследователей к фактору фон Виллебранда (VWF) [4, 14, 22] (рис. 1), который усиливает фиксацию тромбоцитов на фибриновых нитях при нарушениях кровотока.

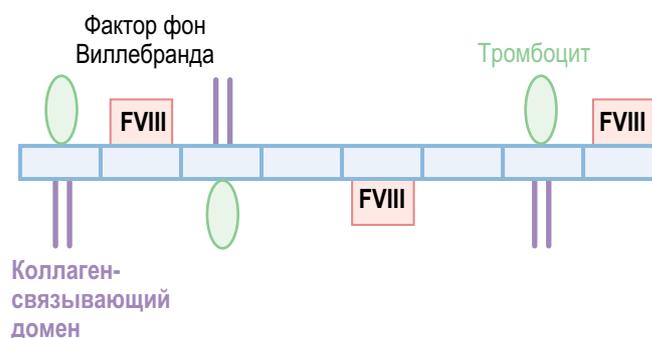


Рис. 1. Фактор фон Виллебранда усиливает фиксацию тромбоцитов на фибриновых нитях

Так или иначе, патогенетическая триада Вирхова неплохо описывает механизмы образования венозных тромбов, которые преимущественно состоят из фибрина и эритроцитов. В то же время при описании патогенеза артериальных тромбов триада Вирхова зачастую не упоминается в своем изначальном виде, либо ее трактовка отличается от первоначального варианта. Так, вместо термина «замедление кровотока» или «стаз» чаще используется более широкое понятие «нарушение кровотока» [13].

Следует иметь в виду, что схожие с артериальной триадой представления имелись еще задолго до ее современного описания: «В течение некоторого времени надеялись объяснить интересную связь между заболеваниями почек с одной стороны и повышением кровяного давления и артериолосклерозом с другой стороны недавно открытыми свойствами адреналина» [5, 27]. Уже более 100 лет назад специалисты отмечали связь между изменениями кровотока в результате спазма сосудов и тромбообразованием, а также развитием атеросклероза, который нередко ведет к образованию больших пристеночных тромбов [27]. Соответственно, учение об артериальной триаде тромбообразования не стоит считать уникальным и чем-то совершенно новым.

Гиперкоагуляция, как ни странно это может показаться, менее значима в механизме артериального тромбоза: например, мутация гена *20210A* не влияет на риск развития артериального тромбоза, но связана с риском развития острого инфаркта миокарда и осложнений беременности [9, 14]. В любом случае, гиперкоагуляция в том понимании, как ее трактует классическая триада Вирхова, имеет значительно меньшее влияние на образование артериальных тромбов.

В отличие от двух упомянутых факторов, скорость кровотока занимает первостепенное значение в патофизиологии артериального тромбоза. Влияние скорости кровотока оценивается двумя параметрами: *скорость сдвига* и *напряжение сдвига*.

Скорость сдвига — это скорость, с которой соседние слои жидкости перемещаются относительно друг друга. Показатель прямо пропорционален скорости кровотока и обратно пропорционален диаметру сосуда. Соответственно, чем выше скорость кровотока и меньше диаметр сосуда, тем больше значение скорости сдвига [5].

Напряжение сдвига — сила трения, образующаяся током крови вдоль эндотелия сосуда и направленная вдоль потока крови.

При сужении сосудов артериального типа и соответствующем возрастании скорости кровотока активируется тромбоцитарный гемостаз, который, в свою очередь, способствует образованию «белого» тромба. VWF, в норме циркулирующий в крови в глобулярной форме в виде огромных белков (более 20000 кДа), имеет уникальное свойство изменять свою геометрию при усилении скорости кровотока. Фактор из глобулярной формы расправляется и становится нитчатым, открывая в сотни раз больше сайтов для связывания с рецепторами тромбоцитов и их последующей активации и агрегации.

При высоких скоростях сдвига VWF способен к так называемой *самоассоциации* — мультимеры белка начинают связываться друг с другом вследствие раскрытия домена A2 [3, 5]. Самоассоциация приводит к образованию структур, похожих на сетку, что является отличным местом для прикрепления тромбоцитов и дальнейшего роста тромба.

Стоит добавить, что для торможения избыточной тромбоцитарной активности VWF разрезается ферментом ADAMTS-13 как раз в домене A2. При недостаточной активности фермента меньшее количество VWF подвергается его воздействию, что, опять же, ведет к повышению риска тромбообразования. В некоторых случаях возникает заболевание, называемое тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). ТТП является редким, острым и жизнеугрожающим состоянием, возникающим вследствие тромбоцитопении потребления в процессах диффузного тромбообразования в микрососудах. Вследствие механического внутрисосудистого гемолиза возникает неиммунная гемолитическая анемия, а также полиорганная недостаточность. Ключевым звеном патогенеза ТТП является врожденная или приобретенная недостаточность фермента ADAMTS-13 [13, 19, 28].

Условия образования тромбов в артериальных сосудах не имеют абсолютного соответствия триаде Вирхова в ее классической трактовке. В описании патогенеза артериального тромбоза были предложены несколько иные компоненты: 1) стеноз сосуда, 2) повреждение эндотелия, 3) протромботические процессы (активация VWF и тромбоцитов, снижение активности ADAMTS-13) [6, 21, 28]. Можно сказать, что с классической триадой Вирхова эта концепция имеет связь только в плане признания значения повреждения эндотелия. Тромбоцитарная реакция, несомненно, является одним из элементов артериального тромбогенеза и в какой-то степени эквивалентна наличию гиперкоагуляции в триаде Вирхова (рис. 2). В отличие от венозного тромбоза, для образования артериальных тромбов наличие изначально высокой активности тромбоцитов не обязательно.

Рассматривая именно артериальное тромбообразование, следует принимать во внимание активацию тромбоцитов при повышении скорости кровотока в стенозированных сосудах, а также разнообразные виды патологии эритроцитарного звена, в частности при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [30], в том числе возможных осложнениях, возникающих при профилактической вакцинации от нее [31] (табл. 1). Имеют место патологические реакции, возникающие после введения рекомбинантных аденовирусных векторных [32, 39] и мРНК-вакцин [33, 34]. К этим реакциям исследователи относят тромбоцитопению, тромбозы, геморагии, связывая их с полом и возрастом, анамнезом жизни, введенной вакциной и сопутствующим применением иных лекарственных средств. Чаще всего тромбы локализуются в венозной системе головного мозга, при этом наиболее часто поражаются женщины [37]. Основными факторами риска являются антикоагулянтная терапия, беременность, инфекции головного мозга, травмы головы и применение лекар-

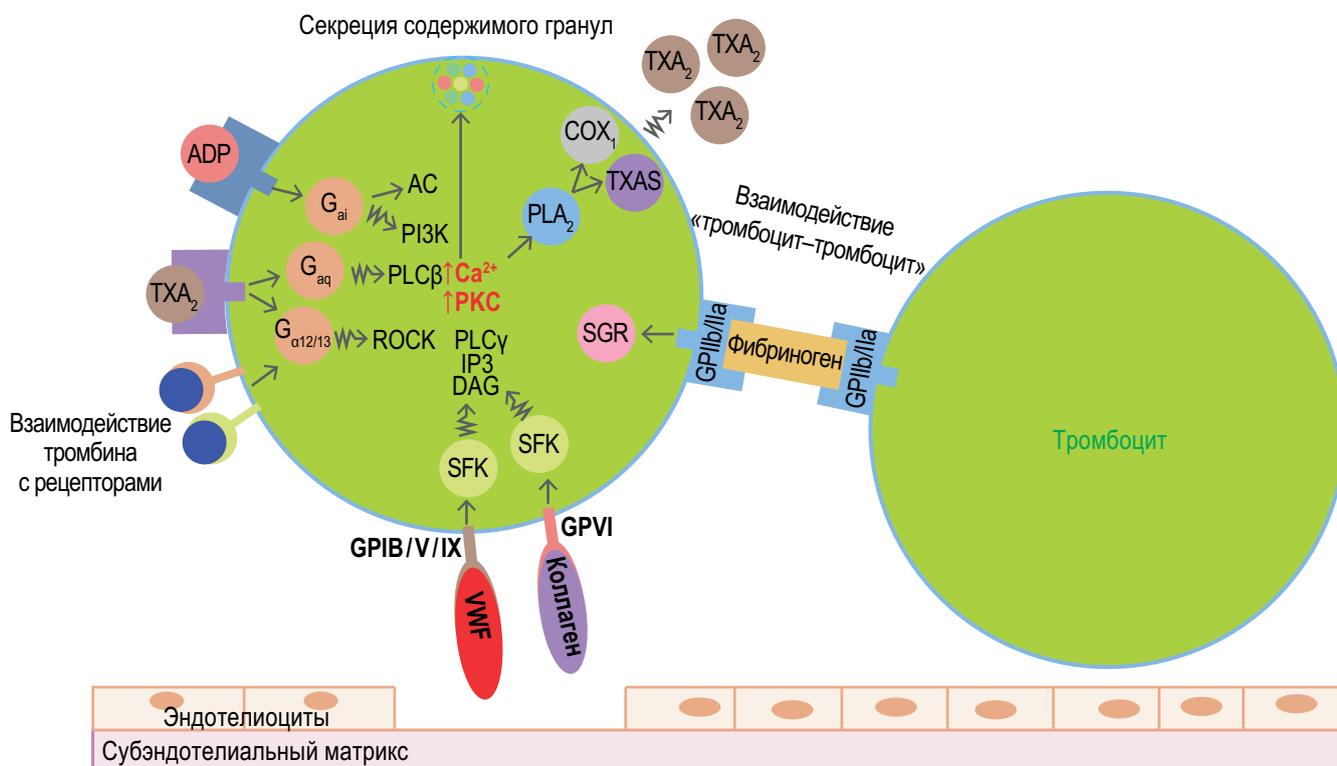


Рис. 2. Схема тромбоцитарной активации. ADP — аденозиндифосфат; TXA_2 — тромбоксан A_2 ; $\text{G}_{\alpha\text{i}}$ — α -субъединица G-белка; $\text{G}_{\alpha\text{q}}$ — αq -субъединица G-белка; $\text{G}_{\alpha12/13}$ — $\alpha12/13$ -субъединицы G-белка; AC — аденилатциклаза; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; PLC β — фосфолипаза C β ; PLC γ — фосфолипаза C γ ; PLA $_2$ — фосфолипаза A $_2$; ROCK — Rho-ассоциированная протеинкиназа; IP3 — инозитол-3-фосфат; DAG — диацилглицерол; SFK — Src-семейство киназ; GP (Ib, IIa, IIb V, VI, IX) — гликопротеины; VWF — фактор фон Виллебранда; SGR — малый регулятор G-белка; COX $_1$ — субъединица 1 цитохромоксидазы; TXAS — тромбоксан А-синтаза.

Таблица 1

Связь тромбообразования с вакцинацией от COVID-19

Вакцина	Количество пациентов	Тип вакцины	Возраст	Женщины, %	Тромбоз венозных синусов, %	Смертность, %
Astrazeneca [32]	11	Векторная	22–49	18%	82%	55%
Moderna [33]	23	мРНК	21–77	61%	57%	30%
Pfizer [34]	19	мРНК	20–89	63%	58%	5%

ственных контрацептивов. В связи с этим было временно ограничено применение вакцины Astrazeneca в европейских странах [38, 39].

В клинической практике важность понимания патогенеза для выбора вида лечения и для профилактики артериальных и венозных тромбозов стала особенно серьезной после возникновения пандемии COVID-19, продлившейся, по данным ВОЗ, с 30 января 2020 года до 5 мая 2023 года. По разным данным, острые тромбозы как осложнения коронавирусной инфекции встречались с частотой от 0,39% до 11,1% [7, 18, 24, 35].

Открытие тропности вируса SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов [11, 12, 20] радикально изменило подход к терапии этой инфекции. В целом, при анализе литературных данных за

2020–2021 гг., выявляется связь частоты тромбообразования как осложнения COVID-19 с полом и возрастом: значительно выше подвержены тромбообразованию мужчины старше 50 лет, но при этом смертность в разы, а иногда в десятки раз [7, 17, 23, 29, 37] в результате острых тромбозов выше у женщин.

Зависимость риска тромбообразования от тяжести течения болезни остается предметом дискуссий и сейчас. По многочисленным данным [18, 25, 29], тромбозы чаще развиваются при среднем и тяжелом течении инфекции, однако некоторые источники сообщают о возникновении тромбозов и при легком течении COVID-19 [28]. Критерии оценки тяжести могут различаться не только по странам, но и в зависимости от самих врачей. Вполне возможно, что тромбозы при легком

течении инфекции были скорее единичными явлениями и не имели достоверной связи с тяжестью течения. Кроме того, у лиц на амбулаторном лечении нет достоверно выявленных случаев тромбоза — это, в свою очередь, можно связать с различными факторами: смерть пациентов от иных причин, развитие острых тромбозов как ятрогенных осложнений (которые чаще возникают при стационарном лечении, а не при амбулаторном), а также бессимптомное течение и спонтанное разрешение тромбозов в процессе саногенеза. В целом развитие коагулопатий при любой тяжести течения коронавирусной инфекции связано со значительным повышением уровня D-димера [15, 18, 24]. При этом исследования уровня тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) и протромбиновое время (ПТВ) не выявили статистически значимых изменений, что говорит об ином механизме COVID-ассоциированных коагулопатий.

Существуют данные о том, что частицы SARS-CoV-2 способны к адгезии на клетки-предшественники эритропоэза [7, 28, 35]. Эритроидные клетки демонстрировали значительную экспрессию ангиотензиновых рецепторов и активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на эндотелий. Вирус способен проникать в эритроциты, оставляя на их поверхности спайк-белки S1, рецепторы CD147 и трансмембранные белки полосы 3. В целом эти изменения ведут к снижению активности эритроцитарной АТФ, нарушению деформируемости эритро-

цитов и, как следствие, к гипоксии тканей, которая в частности может приводить к *гиперкоагуляции*. Повышается напряжение сдвига, увеличивается активность VWF, что, как уже было описано выше, еще сильнее усиливает тромбообразование. В итоге повышается адгезия эритроцитов к эндотелию, происходит прикрепление огромных мультимеров VWF, что инициирует стаз крови [10, 14].

Анализируя данные о венозных и артериальных тромбозах, а также выделяя их как осложнения новой коронавирусной инфекции, стоит выдвинуть вопрос, а не являются ли тромбозы при осложненном течении COVID-19 новой формой патологических процессов, объединяющих как компоненты триады Вирхова, так и артериальной триады? Возможно, имеет смысл даже выделить новую патогенетическую цепь тромбообразования — не триаду, а тетраду, включающую гиперкоагуляцию, снижение или увеличение скорости кровотока, повреждение эндотелия, тромбоцитарную активацию, которую мы бы предложили обозначить как «тетрада Вирхова» (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, новая трактовка патофизиологических закономерностей тромбообразования позволит клиницистам более пристально взглянуть на тактику лечения артериальных тромбозов,

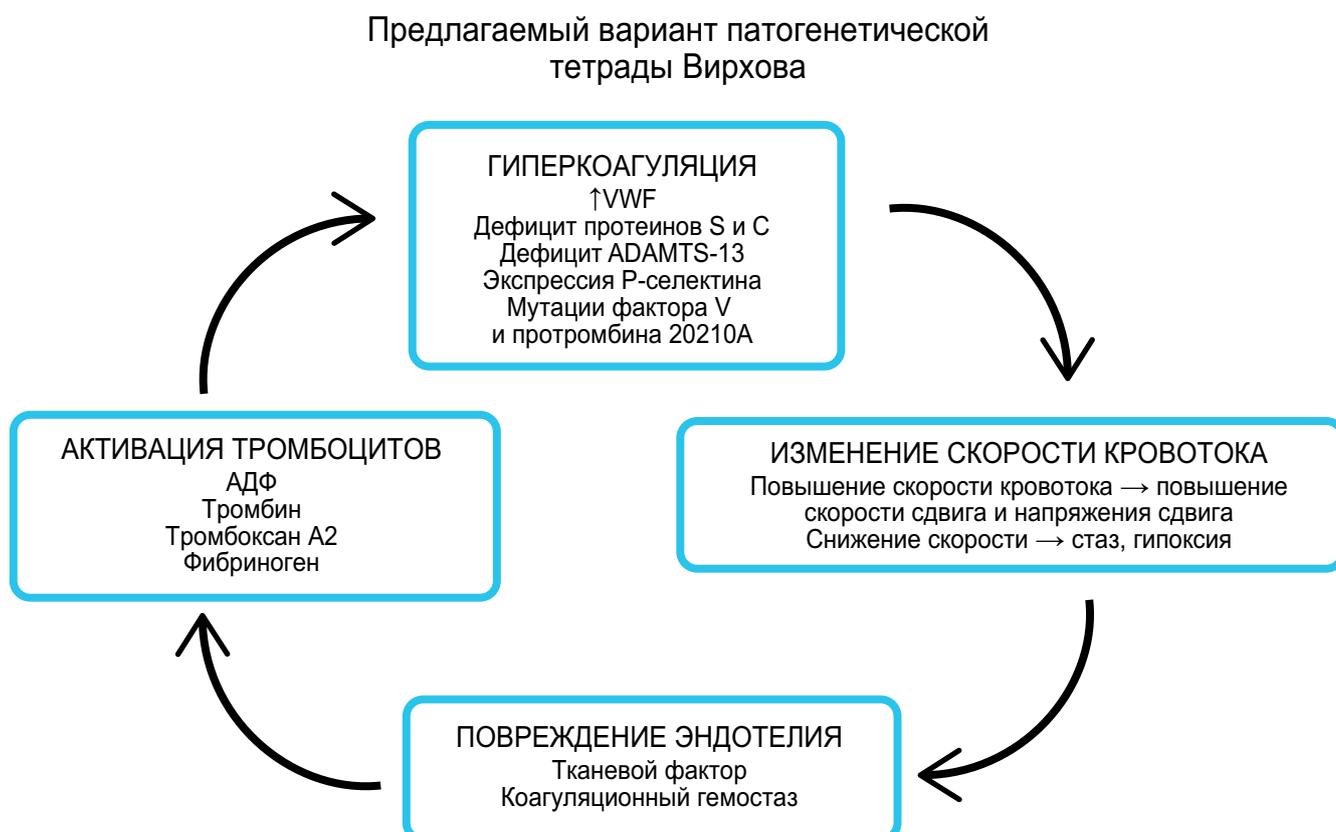


Рис. 3. Гипотетический вариант схемы тромбообразования в рамках патогенетической «тетрады»

в том числе при COVID-19. В любом случае, введение понятия «артериальная триада» в дополнение к «триаде Вирхова» или «тетраде» вместо нее позволит патофизиологам лучше разделить патогенетические особенности артериальных и венозных тромбозов, а для клиницистов — профилактику и терапию этих состояний в отдельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. 4(33): 183–186.
2. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017; 23(2): 88–102.
3. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2): 76–84.
4. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(1): 78–86.
5. Гагун В.Э., Лукьянов Н.Г., Османов З.А. Ретроспективный анализ частоты артериальных тромбозов, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2. Известия Российской военно-медицинской академии. 2022; 41(S2): 103–107.
6. Дутова Т.И., Банин И.Н., Сазонов И.Э. и др. Генетически детерминированная предрасположенность к развитию сосудистой катастрофы: есть ли связь с тяжелым течением новой корона-

вирусной инфекции COVID-19? Тромбоз, гемостаз и реология. 2023; 1: 12–22.

7. Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Атеросклероз. 2023; 19(1): 35–46.
8. Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П. и др. Клинический случай острой ишемии нижних конечностей, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Джанелидзеовские чтения — 2023: Сборник научных трудов научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 01–03 марта 2023 года. Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2023. 103–105.
9. Муканова А.Д., Муканова А.Д., Ерекеш А.А. и др. D-димер — потенциальный биомаркер тяжести COVID-19. Фармация Казахстана. 2021; 5: 17–21.
10. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012. 4(45): 30–33.
11. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., Артеменко М.Р., Печатникова В.А., Гуменная М.А. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017. 8(4): 78–85.
12. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015. 6(2): 71–77.
13. Abou-Ismael M.Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. Thromb Res. 2020; 192: 40–51.
14. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. Sci Prog. 2021; 104(2): DOI: 10.1177/00368504211025927.
15. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M. et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. J Cell Mol Med. 2022; 26(3): 636–653.
16. Ali MAM, Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021; 31(3): 143–160.
17. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. Archives of Internal Medicine. 2004; 164(17): 1932–1937. DOI: 10.1001/archinte.164.17.
18. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003; (3): 79–84.
19. Bennett P.C., Silverman S.H., Gill P.S. et al. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. Thrombosis and Haemostasis. 2009; 101(6): 1032–1040. doi: 10.1160/TH08-08-0518
20. Brill A. Multiple Facets of Venous Thrombosis. Int J Mol Sci. 2021; 22(8): 3853



21. Bilotta C., Perrone G., Adelfio V. et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12:729251. DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251.
22. Bjarne Osterud, Eirik Bjorklid. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition).* 2012; 4(1): 289–299. DOI: 10.2741/e376.
23. Dr. Adolf Strumpell, Lehrbuch der speciel'en Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Neunzehnte vielvach cerbesserte und vermehrte Auflage. Erster Band. Leipzig. 1914.
24. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke.* 2021; 52(7): 2478–2482. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
25. Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed).* 2021; 156(3): 112–117.
26. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092–2101.
27. Malik B., Kalantary A., Rikabi K. et al. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports.* 2021; 14(7): e243975. Published 2021 Jul 14. DOI: 10.1136/bcr-2021-243975.
28. Iba T., Levy J.H. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med.* 2022; 32(5): 249–256.
29. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2022; 58(5): 1613–1622.
30. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–1188.
31. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res.* 2022; (212): 51–57.
32. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 1164–1170.
33. Scully M., Singh D., Lown R. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(23): 2202–2211.
34. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood.* 2003; 101(7): 2637–45.
35. Silvis S.M., de Sousa D.A., Ferro J.M. et al. Cerebral venous thrombosis. *Nature Reviews. Neurology.* 2017; 13(9): 555–565. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.104.
36. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine.* 2019; 13(4): 420–426.
37. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020; 69: 85–88.
38. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349(13): 1227–1235. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
39. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88(1): 15–27.

REFERENCES

1. Vasil'ev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaza. [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis] *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii im. I.I. Mechnikova.* 2009; 4(33): 183–186. (in Russian).
2. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishhev N.N. Funktsional'naya geterogenost' e'ndoteliya (obzor) [Functional heterogeneity of the endothelium (review)]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2017; 23(2): 88–102. (in Russian).
3. Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Disfunktsiya endoteliya. Pravil'no li my` ponimaem e'tot termin? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020; 17(2): 76–84.
4. Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial'nye i venoznye trombozy. Vsegda li primenima triada Virhova? [Arterial and venous thromboses. Is Virchow's triad always applicable?]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция.* 2022; 21(1): 78–86. (in Russian).
5. Gagun V.E., Luk'janov N.G., Osmanov Z.A. Retrospektivnyj analiz chastoty arterial'nyh trombozov, associirovannyh s virusom SARS-CoV-2. [Retrospective analysis of the frequency of arterial thrombosis associated with the SARS-CoV-2 virus]. *Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2022; 41(2): 103–107. (in Russian).
6. Dutova T.I., Banin I.N., Sazonov I.E. i dr. Geneticheski determinirovannaja predispozitsionnost' k razvitiyu sosudistoj katastrofy: est' li svjaz' s tjazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19? [Genetically determined predisposition to the development of vascular catastrophe: is there a connection with the severe course of the new coronavirus infection COVID-19?]. *Tromboz, gemostaz i reologija.* 2023; 1: 12–22. (in Russian).
7. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. Izmeneniya kletok krasnoj krvi, svjazannye s razvitiem serdechno-sosudistyh oslozhnenij, u pacientov s koronavirusnoj infekciej COVID-19. [Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with coronavirus infection COVID-19]. *Ateroskleroz.* 2023; 19(1): 35–46. (in Russian).
8. Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Noxrin S.P. i dr. Klinicheskij sluchaj ostroj ishemii nizhnih konechnostej, associirovannoj s novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19. [A clinical case of acute ischemia of the lower extremities associated with a new coronavirus infection COVID-19]. *Dzhanelidzevskie chteniya — 2023: Sbornik nauchny'kh trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 01–03 marta 2023 goda.* Sankt-Peterburg: Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie «Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij institut skoroy pomoschi im. I.I. Dzhaneldize», 2023; 103–105. (in Russian).

9. Mukanova A.D., Mukanova A.D., Erekesheva A. A. i dr. D-dimer — potencial'nyj biomarker tiazhesti COVID-19. [D-dimer is a potential biomarker for COVID-19 severity]. *Farmacija Kazahstana*. 2021; 5: 17–21. (in Russian).
10. Tagirov N.S., Nazarov T.X., Vasil'ev A.G., Lichtschanghof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Ahmedov M.A. Opy't primeneniya chreskozhoj nefrolitotripsii i kontaktoj ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamenoj bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2012; 4(45): 30–33. (in Russian).
11. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'ev A.G., Artemenko M.R., Pechatnikova V.A., Gumennaya M.A. Bioximicheskij profil' kry's s nealkogol'noj zhirovoj bolezny'u pecheni razlichnoj stepeni tyazhesti i ego korrekciya preparatom Remaksol. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian).
12. Hajcev N.V., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Vliyanie vozrasta i pola na harakter otvety'h reakcij bel'y'h kry's pri dejstvii hronicheskoy gipoksicheskoj gipoksii [Influence of age and sex on the nature of response reactions of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–77. (in Russian).
13. Abou-Ismaïl M.Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020; 192: 40–51.
14. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. *Sci Prog*. 2021; 104(2): DOI: 10.1177/00368504211025927.
15. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M. et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2022; 26(3): 636–653.
16. Ali MAM, Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021; 31(3): 143–160.
17. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(17): 1932–1937. DOI: 10.1001/archinte.164.17.
18. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003; (3): 79–84.
19. Bennett P.C., Silverman S.H., Gill P.S. et al. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(6): 1032–1040. DOI: 10.1160/TH08-08-0518.
20. Brill A. Multiple Facets of Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 3853.
21. Bilotta C., Perrone G., Adelfio V. et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol*. 2021; 12:729251. DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251.
22. Bjarne Osterud, Eirik Bjorklid. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. 2012; 4(1): 289–299. DOI: 10.2741/e376.
23. Dr. Adolf Strumpell, *Lehrbuch der speciel'en Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*. Neunzehnte vielvach cerbesserte und vermehrte Auflage. Erster Band. Leipzig. 1914.
24. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021; 52(7): 2478–2482. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
25. Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021; 156(3): 112–117.
26. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22): 2092–2101.
27. Malik B., Kalantary A., Rikabi K. et al. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports*. 2021; 14(7): e243975. Published 2021 Jul 14. DOI: 10.1136/bcr-2021-243975.
28. Iba T., Levy J.H. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022; 32(5): 249–256.
29. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58(5): 1613–1622.
30. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130(10): 1181–1188.
31. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022; (212): 51–57.
32. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1164–1170.
33. Scully M., Singh D., Lown R. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(23): 2202–2211. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.
34. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood*. 2003; 101(7): 2637–45.
35. Silvis S.M., de Sousa D.A., Ferro J.M. et al. Cerebral venous thrombosis. *Nature Reviews. Neurology*. 2017; 13(9): 555–565. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.104.
36. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine*. 2019. 13(4): 420–426.
37. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg*. 2020; 69: 85–88. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.07.013.
38. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(13): 1227–1235. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
39. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021; 88(1): 15–27.



УДК 617.58-005.4-036.11-089.844+616.98+616.13-008.64+615.273.53+578.834.1
DOI: 10.56871/RBR.2023.44.71.009

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Аршед Ахмад Кучай^{1,2}, Александр Николаевич Липин^{2,3}, Наталья Рафаиловна Карелина¹, Никита Николаевич Груздев², Кирилл Александрович Атмадзас², Линард Юрьевич Артюх¹, Ольга Юрьевна Смирнова¹, Анна Валерьевна Зайцева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Городская больница № 14. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Аршед Ахмад Кучай — врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь Городского центра спасения конечностей, старший преподаватель кафедры анатомии человека СПбГПМУ. E-mail: drarshedcvs@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7974-9369

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Карелина Н.Р., Груздев Н.Н., Атмадзас К.А., Артюх Л.Ю., Смирнова О.Ю., Зайцева А.В. COVID-19 у пациентов с острой ишемией конечностей // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.44.71.009>

Поступила: 19.05.2023

Одобрена: 06.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Острую ишемию конечностей можно определить как резкое снижение артериальной перфузии конечности с угрозой ее жизнеспособности. Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) вызвана тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2. Она объявлена Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией. Было показано, что инфекция SARS-CoV-2 имеет широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомного течения у большого процента пациентов до легочной недостаточности, сепсиса и смерти. Пациенты с COVID-19 имеют нарушения показателей свертываемости крови и склонны к тромбозам-болическим осложнениям. Это состояние гиперкоагуляции, вызванное COVID-19, в основном проявляется как венозная тромбоземболия. Поражение периферических артерий встречается реже. Представляем три случая спонтанной острой ишемии конечностей у пациента с COVID-19.

Ключевые слова: острая ишемия конечностей; коронавирусная болезнь 2019; низкомолекулярный гепарин; коронавирус-2 с тяжелым острым респираторным синдромом; тромбэктомия; нефракционированный гепарин.

COVID-19 IN PATIENTS WITH ACUTE LIMB ISCHEMIA

© Arshed A. Kuchay^{1,2}, Alexander N. Lipin^{2,3}, Natalia R. Karelina¹, Nikita N. Gruzdev², Kirill A. Atmatzas², Linard Yu. Artyukh¹, Olga Yu. Smirnowa¹, Anna V. Zaicheva¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Limb Salvage Center, City Hospital № 14. Kosinova str., 19/9, Saint Petersburg, Russian Federation, 198099

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Arshed A. Kuchay — cardiovascular surgeon, clinical researcher of the City Limb Salvage Center, Senior lecturer at the department of human anatomy SPbSPMU. E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-7974-9369

For citation: Kuchay AA, Lipin AN, Karelina NR, Gruzdev NN, Atmatzas KA, Artyukh LYu., Smirnowa OYu, Zaicheva AV. COVID-19 in patients with acute limb ischemia // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 69-75. DOI: <https://doi.org/0000000000000000>

Received: 19.05.2023

Revised: 06.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Introduction. Acute limb ischemia (ALI) is defined as an abrupt decrease in arterial perfusion of a limb with a threat to viability of the limb. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, and has been declared as a global pandemic by the World Health Organization. Infection with SARS-CoV-2 has been shown

to have a wide range of clinical presentations from asymptomatic in a large percentage of patients to devastating pulmonary failure, sepsis, and death. Patients with COVID-19 have deranged blood coagulation parameters and are prone to thromboembolic events. This hypercoagulable state caused by COVID-19 mainly manifests as venous thromboembolism. Peripheral arterial involvement is less frequent. We present 3 cases of a spontaneous ALI in a COVID-19 patient. **Case.** A 62-year-old man with an insignificant past medical history presented with ALI 12 days after an initial diagnosis of COVID-19. He was on therapeutic doses of low molecular weight heparin when ischemic symptoms developed. A surgical thrombectomy was unsuccessful. He partially benefited from intravenous unfractionated heparin and iloprost infusions. He was discharged home on postoperative day 14, and is scheduled to have an amputation of the 1st toe. **Conclusions.** COVID-19 infection is associated with an increased incidence of thromboembolic events, including ALI. Even young and otherwise healthy patients may develop ALI despite the use of prophylactic anticoagulation. Management of ALI in COVID-19 patients might be harder than expected, due to the hypercoagulable state. Patients may benefit from prolonged post-operative unfractionated heparin administration.

Key words: acute limb ischemia; coronavirus disease 2019; low molecular weight heparin; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; thrombectomy; unfractionated heparin.

INTRODUCTION

Acute limb ischemia (ALI) is defined as an abrupt decrease in arterial perfusion of a limb with a threat to viability of the limb [1]. The clinical presentation is considered to be acute if symptom duration is less than 2 weeks [1]. The most common causes include embolism from cardiac chambers mainly associated with atrial fibrillation or acute myocardial infarction, embolism from arterial aneurysms, thrombosis of native limb arteries or vascular grafts, iatrogenic thromboembolism during vascular interventions, aortic dissection, and traumatic vascular injuries [1].

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and has been declared as a global pandemic by the World Health Organization [2]. Several reports revealed that patients with COVID-19 have deranged blood coagulation parameters and are prone to thromboembolic events [2–5]. This hypercoagulable state caused by COVID-19 is associated with poor overall prognosis, and mainly manifests as venous thromboembolism (VTE) [4, 5]. Peripheral arterial involvement is less frequent [2, 5].

Herein we present 3 cases of a spontaneous ALI in a COVID-19 patient.

CLINICAL CASE 1

A 62-year-old man presented to the emergency room with complaints of fever, nausea, fatigue and muscle aches. His past medical history was insignificant. Body temperature was 36.7 °C, pulse rate 82 beats per minute, respiratory rate 24 breathes per minute, blood pressure 125/72 mmHg, and oxygen saturation 95%. There were bilateral diffuse fine crackles on auscultation. Laboratory findings were normal except for a D-dimer level of 670 ng/ml (normal range < 500 ng/ml) (Table 1). A computed tomography (CT) scan of the chest revealed bilateral ground-glass opacities (Fig. 1). A swab test result came back positive for COVID-19, and the patient was discharged home

on favipiravir, hydroxychloroquine and low-dose subcutaneous enoxaparin.

Five days later, he was hospitalized for worsening of respiratory symptoms. He appeared severely tachypneic with a respiratory rate of 40 breathes per minute, and dyspneic with an oxygen

Table 1

Laboratory findings at initial diagnosis (day 0), hospitalization (day 5), discharge (day 10), re-hospitalization for acute limb ischemia (day 12)

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований при первоначальном диагнозе (0-й день), госпитализации (5-й день), выписке (10-й день), повторной госпитализации при острой ишемии конечностей (12-й день)

Parameters	Day 0	Day 5	Day 10	Day 12	Normal range
White blood cell, 10 ³ /μL	12.4	16	19.6	20.5	4–11
Neutrophil count, 10 ³ /μL	10.2	12.6	15.2	16.4	2–7
Lymphocyte count, 10 ³ /μL	1.2	1.4	1.6	2.5	1–3
Platelet count, 10 ³ /μL	269	306	422	374	100–450
Hemoglobin, g/dL	13.7	14	13.3	11	14–18
Prothrombin time, seconds	15.5	15.1	12.5	12.6	11.5–15.5
Partial thromboplastin time, seconds	23.1	26.2	23.2	22.8	23.5–35
C-reactive protein, mg/dl	0.78	15.4	7.34	13.38	<0.5
D-dimer, ng/mL	670	950	590	–	< 500
Fibrinogen, mg/dL	280	315	172	–	200–400
Lactate dehydrogenase, IU/L	109	1276	1045	–	0–250
Creatine kinase, IU/L	22	386	103	398	30–200
Serum creatinine, mg/dL	1.14	1.39	1.34	3.54	0.67–1.17

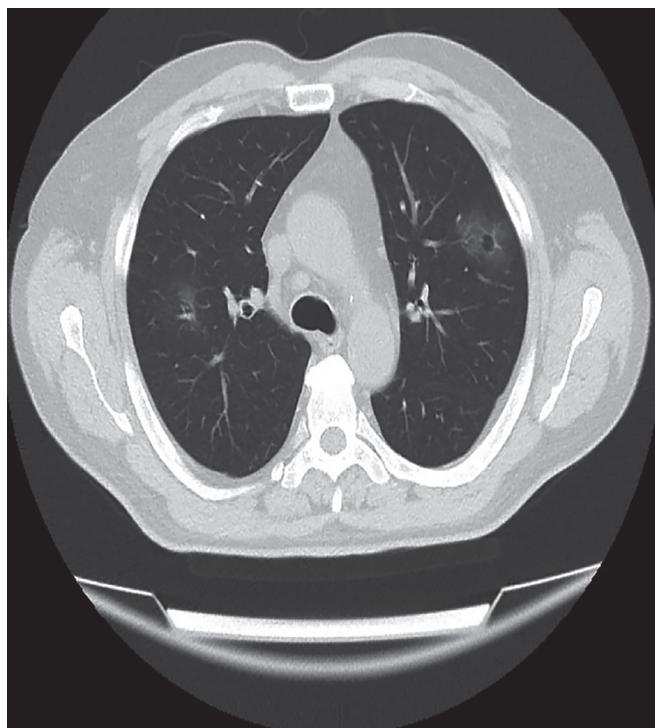
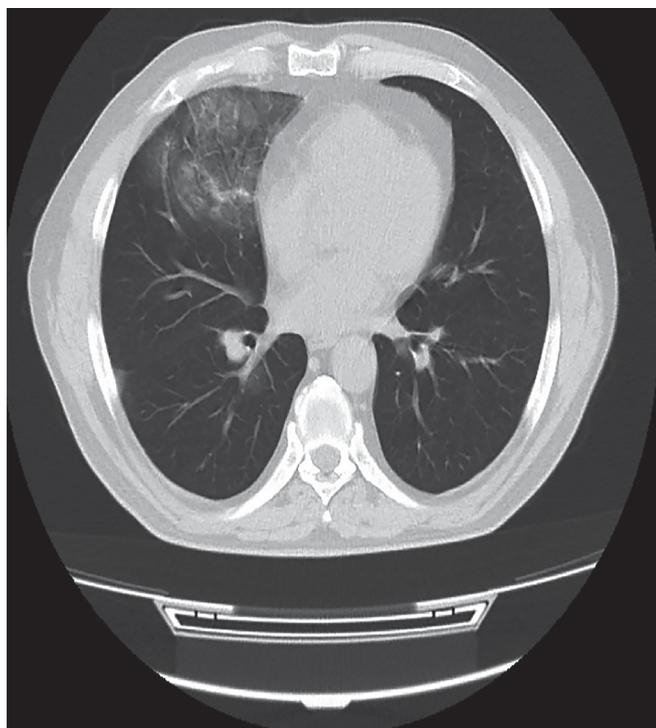


Fig. 1. Computed tomography scan of the chest demonstrating bilateral ground-glass opacities
Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки, демонстрирующая двустороннее просвечивание

saturation of 82% on ambient air. D-dimer level was elevated to 950 ng/ml. Low molecular weight heparin dosage was increased to therapeutic doses (enoxaparin 8000 IU twice daily). The patient was discharged home 5 days after his hospitalization with complete resolution of symptoms.

However, 2 days later, he presented to emergency room with a cold, cyanotic and painful left foot. Left pedal pulses were absent with minimal sensory loss and normal motor function. A CT angiography of the lower extremities revealed occlusion of left tibial arteries (Fig. 2). The arterial tree was free of atherosclerotic plaques, and there were no collateral vessels, suggesting an acute occlusion. Transthoracic echocardiography and thoraco-abdominal aortic imaging were negative for proximal sources of thromboembolism. 5000 IU unfractionated heparin (UFH) bolus was administered intravenously. Patient was transferred to the operating theatre for surgical intervention. Popliteal trifurcation was explored through medial infragenicular approach under local anesthesia. Popliteal artery and all of its branches appeared healthy without any atherosclerotic plaques. A longitudinal arteriotomy revealed excellent antegrade blood flow with absent retrograde flow. An attempt was made to remove the thrombus using 2 and 3F Fogarty catheters. However, the thrombus was densely organized and catheters could not be passed across the occluded segment. We did not perform thrombolysis due to organized nature of the thrombus. The arteriotomy was closed with patch plasty. Patient was transferred toward. Intravenous UFH and iloprost infusions were started. Heparin dose was adjusted to maintain an activated clotting time (ACT) of 200–250 seconds. Continuous iloprost infusion was maintained until discharge. The ischemic foot improved significantly with systemic



Fig. 2. Computed tomography angiography of the left lower extremity demonstrating occlusion of left tibial arteries, 3-dimensional reconstruction
Рис. 2. Компьютерная томография ангиографии левой нижней конечности, демонстрирующая окклюзию левой большеберцовой артерии, трехмерная реконструкция

anticoagulation, and posterior tibial and dorsalis pedis arterial Doppler signals became audible on postoperative 2nd day. However, 1st and 2nd toes and medial aspect of the foot became cyanotic again on postoperative day 5, while the ACT was within the target range (Fig. 3). Posterior tibial artery pulse was once again absent. A more than two fold increase of serum creatinine was observed following the initial CT angiography therefore a repeat angiography was not performed (Table 1). A duplex ultrasound of the lower leg performed prior to discharge revealed biphasic flow pattern in anterior tibial artery, and no flow in peroneal and posterior tibial arteries. The patient was discharged home with dry gangrene of the 1st toe on postoperative day 14 on enoxaparin 8000 IU twice daily and dual anti-platelet therapy with aspirin and clopidogrel. His condition remains stable 1 month after discharge, and a digital amputation is scheduled.

CLINICAL CASE 2

Patient G., 79 years old. Admitted with pain at rest in the left lower limb, with the presence of necrotic ulcer of the 1st finger of the left foot.

Anamnesis: Considers herself ill from more than a year, when pain first appeared in the left lower limb, an ulcer formed in the area of the first finger of the left foot. The patient received conservative treatment, no effect. Worsening in late March 2023, increasing pain syndrome, progressing necrosis of the 1st finger of the left foot.

Date of admission in the hospital: 29.03.2023. The patient was investigated. CT-angiography reports shows: occlusion of tibial arteries of the left lower limb (Fig. 4).

18.04.2023 — Balloon angioplasty of the tibial arteries of the left lower limb (Fig.5).

CLINICAL CASE 3

Patient S., 90 years old. Admitted with pain at rest in the right lower limb, with the presence of black necrosis on the fingers of the right foot.

Anamnesis: The patient has been ill from the last two months, when these complaints came in. She approached to clinic affiliated with her residence, she got treatment by conservative therapy. The conservative therapy was without effect.

Date of admission in the hospital: 20.03.2023. The patient was investigated. CT-angiography report shows: occlusion of SFA from proximal/3, Pop artery stenosis 75%, the distal/3 part of Pop artery is occlusive, anterior tibial artery is occlusive, peroneal artery, posterior tibial artery with CTO stenoses up to 90% in right lower limb (Fig. 6).

04.04.2023 — Balloon angioplasty of arteries in right lower limb (Fig. 7).

DISCUSSION

Present report describes a case of ALI in a patient with confirmed COVID-19 infection. The patient was otherwise healthy and did not have any conventional risk factors for ALI. However, his condition was resistant to treatment, and tended to recur. This finding is in correlation with reports by others [2, 6–8]. Bellosta and colleagues [6] described 20 patients (18 men) with COVID-19-associated ALI



Fig. 3. Recurrent ischemia of the left foot
Рис. 3. Рецидивирующая ишемия левой ноги



Fig. 4. Initial (before operation)
Рис. 4. Исходная картина

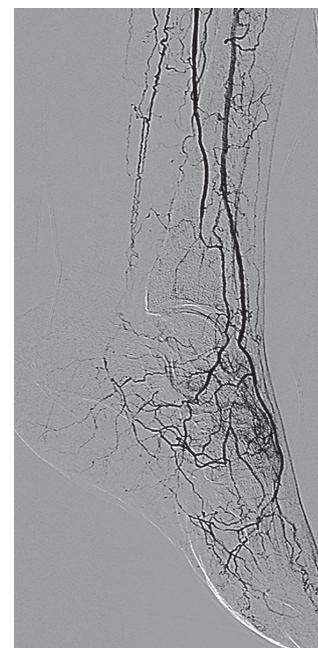


Fig. 5. Control angiography after TBA
Рис. 5. Контрольная ангиография после ТЛБА

over a period of 3 months. Seventeen patients underwent surgical treatment with a successful revascularization in only 12 (70.6%). Authors argued that this lower-than-expected success rate was due to a COVID-19-related hypercoagulable state [6]. They also reported that prolonged use of systemic heparin was associated with better outcomes in this subset of patients [6]. Perini and colleagues [7] reported 4 patients presenting with ALI caused by COVID-19. Two of their patients did not have any comorbidities, were relatively young, and receiving prophylactic doses of LMWH at presentation. One of them, a 53-year-old man, died on postoperative day 2 due



Fig. 6. Initial (before operation)
Рис. 6. Исходная картина

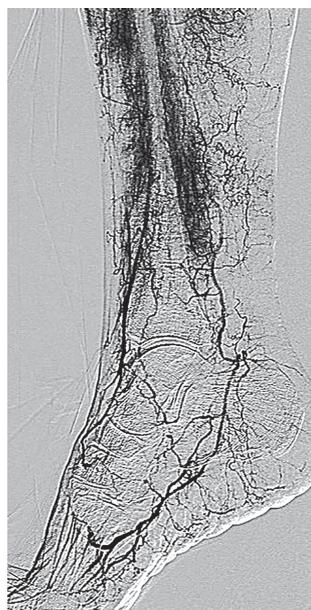


Fig. 7. Control angiography
after TBA
Рис. 7. Контрольная ангио-
графия после ТЛБА

to a recurrent aortoiliac occlusion. The other patient, a man aged 37 years with upper extremity thrombosis was successfully managed with UFH administration [7]. Baccellieri and colleagues [8] reported a patient who developed COVID-19-associated ALI while under prophylactic LMWH. The 67-year-old man with no relevant medical history was successfully treated with surgical intervention for simultaneous lower and upper limb ischemia [8].

Thromboembolic events associated with COVID-19 mainly manifest as VTE [5]. This is reasonable since COVID-19 exposes patients to all 3 components of Virchow's triad: (1) there is direct viral infection of endothelial cells [9]; (2) patients are frequently hospitalized and immobilized; (3) blood coagulation parameters are deranged representing a hypercoagulable state [3, 4]. Bilaloglu and colleagues [5] reported less than 1% incidence of ALI in their analysis of 3334 patients hospitalized with COVID-19. Of note, although not as frequent as VTE, incidence of ALI is increased during the COVID-19 pandemic [6].

Evidence from early experience suggests that pathogenesis of arterial thrombosis in COVID-19 patients differs from that of classical arterial thrombosis [10–16]. In-situ arterial thrombosis mainly occurs due to plaque breakdown or reduced perfusion through an atherosclerotic lesion, or stent or graft [14, 17, 18]. However, such as in the present case and others, COVID-19 patients may exhibit acute thrombosis of non-atherosclerotic native arteries [2]. Various mechanisms have been proposed to explain this phenomenon. A dysregulated hyperinflammatory response is thought to be responsible for arterial and venous thromboembolic events seen in patients with COVID-19 [11, 12, 19, 20]. Increased levels of D-dimer, fibrinogen, coagulation factors, acquired anti-phospholipid antibodies, and decreased levels of protein C, pro-

tein S, antithrombin, and hyperactivation of platelets and neutrophils are observed [10]. A consumption coagulopathy similar to sepsis-associated disseminated intravascular coagulopathy (DIC) is seen in COVID-19 patients. However, thrombotic component is more predominant than hemorrhagic component when compared with DIC [11, 12, 21]. It has been also speculated that direct viral infection of endothelial cells through the angiotensin-converting enzyme 2 receptor may be the cause of arterial thrombosis in patients with COVID-19 [9–11]. It is possible that a combination of these mechanisms, but not one, is responsible for increased rate of arterial thromboembolic events in COVID-19 patients.

CONCLUSION

COVID-19 infection is associated with an increased incidence of thromboembolic events, including ALI. Even young and otherwise healthy patients may develop ALI despite the use of prophylactic anticoagulation. SARS-CoV-2 infection is associated with a high thrombotic risk probably by promoting a systematic inflammatory response and a hypercoagulable state. COVID-associated ALI usually presents in patients with low number of comorbidities, and it is associated with a high mortality and amputation risk. Mortality risk seems to be greater with conservative treatment compared with any intervention, although the amputation risk is similar. Management of ALI in COVID-19 patients might be harder than expected, due to the hypercoagulable state. Patients may benefit from prolonged postoperative UFH administration.

Future studies should focus on identifying optimal medical treatment for these patients as well as potential prognostic factors for mortality and amputation risks.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorck M., Earnshaw J.J., Acosta S. et al. J.C. Van Den Berg, Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of acute limb ischaemia, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020; 59(2): 173–218.
2. Gomez-Arbelaiz D., Ibarra-Sanchez G., Garcia-Gutierrez A. et al. COVID-19-related aortic thrombosis: a report of four cases, *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 67: 10–3.
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1116–20.
4. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J. Thromb. Haemostasis.* 2020;18(4): 844–7.
5. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city Health system, *JAMA.* 2020; 324(8): 799–801.
6. Bellosto R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
7. Perini P., Nabulsi B., Massoni C.B. et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19, *Lancet.* 2020; 395(10236): 1546.
8. Baccellieri D., Bilman V., Apruzzi L. et al. A case of COVID-19 patient with acute limb ischemia and heparin resistance, *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 68: 88–92.
9. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–8.
10. Piazza G., Morrow D.A. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19, *JAMA.* 2020; 324 (24): 2548–9.
11. Imdes J.E., Koleilat I., Hatch A.N. et al. Early experience with arterial thromboembolic complications in patients with COVID-19, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
12. Shalhub S. The mystery of COVID-19-associated arterial thrombosis, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
13. Obara H., Matsubara K., Kitagawa Y. Acute limb ischemia, *Ann. Vasc. Dis.* 2018; 11 (4): 443–7.
14. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance.* 2022; 10(S3): 187–9. EDN IWSMIP.
15. Кучай А.А., Липин А.Н., Карелина Н.П., Артюх Л.Ю. Реваскуляризация нижней конечности на основе концепции ангиосомы с ранней локальной реконструкцией лоскута (клинический случай). *Forcipe.* 2022; 5(4): 29–35.

16. Кучай А.А., Липин А.Н., Карелина Н.П. и др. Реваскуляризация при протяженных окклюзиях поверхностной части бедренной артерии и многоэтажных поражениях артерий нижней конечности. *Forcipe.* 2022; 5(3): 4–14.
17. Кучай А.А., Липин А.Н., Антропов А.В. и др. Гибридный подход в лечении протяженных окклюзий артерий нижних конечностей при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019; 25(2): 260–264.
18. Кучай А.А., Липин А.Н., Антропов А.В. и др. Лечение многоэтажных поражений артерий нижних конечностей при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2021; 27(2): 410–412.
19. Кучай А.А., Липин А.Н., Антропов А.В. и др. Концепция «ДИСТАЛЬНОГО ГИБРИДА» при протяженных окклюзиях поверхностной бедренной артерии с тяжелым поражением путей оттока при критической ишемии нижних конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2022; 28(S1): 157–161.
20. Кучай А.А., Липин А.Н., Антропов А.В. и др. Гибридный подход к протяженным окклюзиям ПБА при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2022; 28 (S1): 161–163.
21. Курьянов П., Липин А., Антропов А. и др. Ангиопластика подколенной артерии при хронических тотальных окклюзиях с дистальной посадочной зоной и без нее. *Annals of vascular surgery;* 2020; 62 (68): 417–425.

REFERENCES

1. Bjorck M., Earnshaw J.J., Acosta S. et al. J.C. Van Den Berg, Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of acute limb ischaemia, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020; 59(2): 173–218.
2. Gomez-Arbelaiz D., Ibarra-Sanchez G., Garcia-Gutierrez A. et al. COVID-19-related aortic thrombosis: a report of four cases, *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 67: 10–3.
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1116–20.
4. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J. Thromb. Haemostasis.* 2020;18(4): 844–7.
5. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city Health system, *JAMA.* 2020; 324(8): 799–801.
6. Bellosto R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
7. Perini P., Nabulsi B., Massoni C.B. et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19, *Lancet.* 2020; 395(10236): 1546.
8. Baccellieri D., Bilman V., Apruzzi L. et al. A case of COVID-19 patient with acute limb ischemia and heparin resistance, *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 68: 88–92.
9. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–8.



10. Piazza G., Morrow D.A. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19, *JAMA*. 2020; 324 (24): 2548–9.
11. Imdes J.E., Koleilat I., Hatch A.N. et al. Early experience with arterial thromboembolic complications in patients with COVID-19, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
12. Shalhub S. The mystery of COVID-19-associated arterial thrombosis, *J. Vasc. Surg.* 2020. (article in press).
13. Obara H., Matsubara K., Kitagawa Y. Acute limb ischemia, *Ann. Vasc. Dis.* 2018; 11 (4): 443–7.
14. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance*. 2022; 10(S3): 187–9. EDN IWSMIP.
15. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (A CASE REPORT). *Forcipe*. 2022; 5(4): 29–35.
16. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. *Forcipe*. 2022; 5(3): 4–14.
17. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach in treatment of extended occlusive arteries of the lower extremities in CLTI. *Angiology and vascular surgery*; 2019; 25(S2): 260–4.
18. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Treatment for multi-storey lesions of lower extremities in CLTI. *Angiology and vascular surgery*; 2021; 27(S2): 410–2.
19. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Concept of a «DISTAL HYBRID» for long occlusions of the superficial femoral artery with severe damage to the outflow pathways at critical ischemia of the lower extremity. *Angiology and vascular surgery*. 2022; 28(S1): 157–61.
20. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach to long occlusion of SFA with CLTI. *Angiology and vascular surgery*. 2022; 28(S1): 161–3.
21. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Annals of vascular surgery*; 2020; 62(68): 417–25.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srcrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется

при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на ри-

сунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общепотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном

виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место



издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G.

Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perioneology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofidi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме

любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.

