

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2025, ТОМ 10, № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Глебович Васильев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наталья Рафаиловна Карелина — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский медико-социальный институт
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Мария Александровна Пахомова —
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Галина Александровна Афанасьева — д. м. н., профессор,
Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского
(г. Саратов, Российская Федерация)

Ирина Анатольевна Виноградова — д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Власова — д. м. н., профессор,
Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева
(г. Саранск, Российская Федерация)

Людмила Ивановна Герасимова-Мейгал — д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Евгений Владимирович Зиновьев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Михайлович Иванов — чл.-кор. РАН, д. м. н.,
профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Евгений Наумович Имянитов — чл.-кор. РАН, д. м. н.,
профессор, Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Кирилл Ленарович Козлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н. профессор,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александр Михайлович Королук — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Александрович Лытаев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Евгеньевна Максимович — д. м. н., профессор,
Гродненский государственный медицинский университет
(г. Гродно, Республика Беларусь)

Александр Тимурович Марьянович — д. б. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Станиславович Медведев — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии
и экологии человека Федерального медико-биологического
агентства (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Галина Львовна Микиртичан — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рецензируемый
научно-практический журнал

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 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 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).*

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

Электронная версия

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

Проект-макет: Титова Л.А.

Выпускающий редактор: Титова Л.А.

Технический редактор: Барышева А.Ю.

Корректор: Кривоносилова К.В.

Верстка: Варламова И.Н.

Адрес редакции:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55
E-mail: it2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

avas7@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,5. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.
Заказ 37. Дата выхода 25.04.2025.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письменного
разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Российские
биомедицинские исследования»
обязательна.

Александр Александрович Миронов — д. б. н., профессор,
Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК
(г. Милан, Италия)

Игорь Борисович Михайлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Валентин Иванович Николаев — д. м. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Оконенко — д. м. н., профессор,
Новгородский государственный университет
им. Ярослава Мудрого

(г. Великий Новгород, Российская Федерация)

Виктория Олеговна Полякова — профессор РАН, д. б. н.,
профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Геннадьевна Рукша — д. м. н., профессор,
Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

(г. Красноярск, Российская Федерация)

Алевтина Михайловна Савичева — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алла Борисовна Салмина — д. м. н., профессор,
Научный центр неврологии

(г. Москва, Российская Федерация)

Акмаль Абдикахарович Сыдилов — д. м. н., профессор,
ректор, Ферганский медицинский институт
общественного здравоохранения

(г. Фергана, Республика Узбекистан)

Мухиддин Сафарович Табаров — д. м. н., профессор,
Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино

(г. Душанбе, Республика Таджикистан)

Леонид Павлович Чурилов — к. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный
университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Петр Дмитриевич Шабанов — д. м. н., профессор,
Институт экспериментальной медицины

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2025, VOLUME 10, N 1

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

HEAD EDITOR

Andrey G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

HEAD EDITOR-IN-CHIEF

Natalia R. Karelina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Medical and Social Institute
(Saint Petersburg, Russian Federation)

TECHNICAL EDITOR

Maria A. Pahomova —
Saint Petersburg State Pediatric
Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Galina A. Afanasyeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(Saratov, Russian Federation)

Irina A. Vinogradova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Tatyana I. Vlasova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
National Research Mordovia State University
named after N.P. Ogarev
(Saransk, Russian Federation)

Lyudmila I. Gerasimova-Meigal — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Yevgeniy V. Zinoviev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Research Institute
of Emergency help
named after I.I. Dzhaneldze
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey M. Ivanov — Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Yevgeniy N. Imianitov — Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor,
National Medical Research Center of Oncology
named after N.N. Petrov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Kirill L. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexei S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexander M. Koroljuk — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey A. Lytaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalia E. Maksimovich — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Grodno State Medical University
(Grodno, Republic of Belarus)

Alexander T. Maryanovich — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology
and Human Ecology Federal Medical and Biological Agency
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Galina L. Mikirtichan — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Peer-reviewed scientific and practical journal
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

Founded in 2016 in Saint Petersburg.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric
Medical University" of the Ministry of Health
of the Russian Federation
(Address: 2 Lithuania, Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

NOI Foundation "Healthy Children —
the Future of the Country"
(Address: 31, bldg. 2, apt. 53 Parashyutnaya str.,
Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N ΦC77-74228 November 02, 2018.

*The Journal is in the List of the leading academic
journals and publications of the Supreme
Examination Board (VAK) publishing the results
of doctorate theses (Order N 435-r 15.11.2021).*

The journal is indexed in the Russian Science Citation
Index (RSCI). Agreement on inclusion of the journal
in the RSCI database: N 538-10/2016 dated 06.10.2016,
journal page in the Russian Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014

Electronic version
<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Layout project: Titova L.A.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivososikova K.V.

Layout: Varlamova I.N.

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100
Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Please send articles to:

avas7@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 13,5.
Circulation 100. Distributed for free.
The original layout is made Saint Petersburg State
Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg
194100, Russian Federation.
Order 37. Release date 25.04.2025.

**Full or partial reproduction of materials contained
in this publication is permitted only with
the written permission of the editors.
A reference to the journal
"Russian Biomedical Research" is required.**

Alexander A. Mironov — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Institute of Molecular Oncology at the FIRK Foundation
(Milan, Italy)

Igor B. Mihailov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana I. Okonenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Yaroslav the Wise Novgorod State University
(Velikiy Novgorod, Russian Federation)

Valentine I. Nikolaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Victoria O. Polyakova — Professor RAS, Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Saint Petersburg Research Institute of phthisiopulmonology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana G. Ruksha — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk
State Medical University
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

Alevtina M. Savicheva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
named after D.O. Ott

(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alla B. Salmina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Neuroscience Research Center
(Moscow, Russian Federation)

Akmal A. Sydikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Fergana Medical Institute of Public Health
(Fergana, Republic of Uzbekistan)

Mukhiddin S. Tabarov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino
(Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Leonid P. Churilov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Petr D. Shabanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.С. Некрасов, С.С. Пюрвеев, А.С. Некрасова,
И.И. Могилева, Ю.А. Константинова, Е.Ю. Бок,
В.А. Кузина, М.М. Забежинский, А.А. Кравцова,
К.В. Морозова, Р.И. Глушаков *
- Изучение нейротропных эффектов половых стероидов
на экспериментальной модели острого стресса 7
- В.О. Еркудов, Л.М. Рустамова,
М.С. Табаров, А.П. Пуговкин*
- Профиль соматотипа у молодых мужчин,
проживающих в различных регионах Республики
Таджикистан 16
- В.В. Кулаева, Е.А. Исеева, И.В. Леонтьева,
Н.Р. Карелина, Л.Ю. Артюх*
- Влияние пептидного морфогена гидры и циклофосфана
на морфометрические и гистохимические параметры
эпителия пищевода мышей 31
- И.В. Леонтьева, В.В. Кулаева, Е.А. Исеева,
Н.Р. Карелина, Л.Ю. Артюх, А.А. Леонтьева*
- Морфофункциональная характеристика
железистого эпителия слизистой оболочки полости рта
при введении цитостатика 38
- И.В. Митрофанова, Е.Д. Луцай*
- Показатели фетометрии при беременности
после экстракорпорального оплодотворения 43
- Н.К. Соколов, В.Н. Цыган, Е.В. Зиновьев,
А.Г. Баиндурашвили, А.В. Семиглазов,
А.В. Костякова, В.О. Сидельников фон Эссен*
- Оценка состояния гемодинамики у животных
с ожоговым шоком и синдромом длительного
сдавления тканей на фоне применения антигипоксантов 51

ОБЗОРЫ

- И.А. Баранов, Д.П. Гладин, В.В. Усиков, Н.С. Козлова*
- Остеосаркома позвоночника — современная классификация,
роль сигнального пути mTOR, перспективы терапии
(обзор литературы) 57

ORIGINAL PAPERS

- M.S. Nekrasov, S.S. Pyurveev, A.S. Nekrasova,
I.I. Mogileva, Yu.A. Konstantinova, E.Yu. Bok,
V.A. Kuzina, M.M. Zabezinsky, A.A. Kravtsova,
K.V. Morozova, R.I. Glushakov*
- Study of neurotropic effects of sex steroids on an experimental
model of acute stress 7
- V.O. Erkudov, L.M. Rustamova,
M.S. Tabarov, A.P. Pugovkin*
- Somatotype profile of young men living
in different regions
of the Republic of Tajikistan 16
- V.V. Kulaeva, Ye.A. Iseeva, I.V. Leontieva,
N.R. Karelina, L.Yu. Artyukh*
- Morphometric and histochemical characteristics
of the esophageal epithelium after administration
of morphogen and cytostatic drug 31
- I.V. Leontieva, V.V. Kulaeva, Ye.A. Iseeva,
N.R. Karelina, L.Yu. Artyukh, A.A. Leontieva*
- Morphofunctional characteristics
of the glandular epithelium of the oral mucosa
during cytostatic therapy 38
- I.V. Mitrofanova, E.D. Lutsai*
- Fetometry parameters
in pregnancy after *in vitro* fertilization 43
- N.K. Sokolov, V.N. Tsygan, E.V. Zinoviev,
A.G. Baindurashvili, A.V. Semiglazov,
A.V. Kostyakova, V.O. Sidelnikov von Essen*
- Assessment of hemodynamic status in animals
with burn shock and prolonged tissue compression syndrome
against the background of antihypoxant application 51

REVIEWS

- I.A. Baranov, D.P. Gladin, V.V. Usikov, N.S. Kozlova*
- Osteosarcoma of the spine — modern classification,
the role of the mTOR signaling pathway, prospects
for therapy (literature review) 57

<i>С.С. Пюрвеев, А.С. Оськина, С.В. Уланова</i>		<i>S.S. Pyurveev, A.S. Oskina, S.V. Ulanova</i>	
Нейропластичность лимбических структур: критические периоды для формирования когнитивных функций в онтогенезе	70	Neuroplasticity of limbic structures: critical periods for the formation of cognitive functions in ontogenesis	70
<i>А.А. Кучай, А.Н. Липин, К.Л. Козлов, Н.Н. Груздев, И.Д. Димов, Г.Ш. Кучай, А.А. Шугаров</i>		<i>A.A. Kuchay, A.N. Lipin, K.L. Kozlov, N.N. Gruzdev, I.D. Dimov, G.Sh. Kuchay, A.A. Shugarov</i>	
Хромота и подход к ее первичному лечению	86	Claudication and it's approach to primary management	86
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		 CLINICAL CASE	
<i>А.Н. Косова, А.Ю. Пырх</i>		<i>A.N. Kosova, A.Yu. Pyrkh</i>	
Эозинофильный эзофагит как редкое осложнение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. Клинический случай	99	Eosinophilic esophagitis as a rare complication of sublingual allergen-specific allergen immunotherapy. Clinical case	99
 ИНФОРМАЦИЯ		 INFORMATION	
Правила для авторов	104	Rules for authors	104

УДК 616.346.2-002
DOI: 10.56871/RBR.2025.18.29.001

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО СТРЕССА

© Михаил Сергеевич Некрасов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Альбина Сергеевна Некрасова¹, Ирина Ивановна Могилева¹, Юлия Абрамовна Константинова¹, Елена Юрьевна Бок¹, Вера Александровна Кузина¹, Михаил Маркович Забежинский¹, Алефтина Алексеевна Кравцова¹, Ксения Владимировна Морозова¹, Руслан Иванович Глушаков¹

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

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

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.
E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

Для цитирования: Некрасов М.С., Пюрвеев С.С., Некрасова А.С., Могилева И.И., Константинова Ю.А., Бок Е.Ю., Кузина В.А., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Морозова К.В., Глушаков Р.И. Изучение нейротропных эффектов половых стероидов на экспериментальной модели острого стресса. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):7–15.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.18.29.001>

Поступила: 28.01.2025

Одобрена: 04.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Психические расстройства, связанные с последствиями стрессоров, представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Нейростероиды, в том числе прогестерон и его метаболит алло-прегнаноолон, играют важную роль в регуляции эмоций и стрессовых реакций, что позволяет предположить их терапевтический потенциал в коррекции постстрессовых тревожных и депрессивных расстройств. **Целью** данного исследования было изучение стресс-протекторного действия прогестерона в животной модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), вызванного воздействием хищника. **Материалы и методы.** Сорок крыс-самцов были случайным образом разделены на четыре группы: контроль, стресс от хищника, стресс от хищника + прогестерон и стресс от хищника + сульпирид (антипсихотик). Поведение животных тестировалось в батарее поведенческих тестов с использованием «приподнятого крестообразного лабиринта», теста «открытое поле» и теста на принудительное плавание. **Результаты** показали, что введение прогестерона значительно снижало тревожность и депрессивно-подобное поведение по сравнению с группой переживших стресс предъявления хищника. Животные, получавшие прогестерон, демонстрировали повышенную локомоцию и исследовательское поведение в тесте «открытое поле», большее время нахождения в открытых руках в «приподнятом крестообразном лабиринте» и уменьшение времени неподвижности в тесте на принудительное плавание. Эти эффекты были сопоставимы с теми, что наблюдались при использовании сульпирида, что подчеркивает анксиолитические и антидепрессивные свойства прогестерона. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают возможность использования прогестерона в качестве терапевтического средства для лечения расстройств, связанных со стрессом, и подчеркивают его модулирующее воздействие на ГАМК-эргическую систему мозга. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов и оптимизации протоколов лечения.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, прогестерон, нейростероиды

DOI: 10.56871/RBR.2025.18.29.001

STUDY OF NEUROTROPIC EFFECTS OF SEX STEROIDS ON AN EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE STRESS

© Mikhail S. Nekrasov¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Albina S. Nekrasova¹, Irina I. Mogileva¹, Yulia A. Konstantinova¹, Elena Yu. Bok¹, Vera A. Kuzina¹, Michael M. Zabezhinsky¹, Aleftina A. Kravtsova¹, Ksenia V. Morozova¹, Ruslan I. Glushakov¹

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

² Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Sarng S. Pyurveev — Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology. E-mail: dr.pyurveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

For citation: Nekrasov MS, Pyurveev SS, Nekrasova AS, Mogileva II, Konstantinova YuA, Bok EYu, Kuzina VA, Zabezhinsky MM, Kravtsova AA, Morozova KV, Glushakov RI. Study of neurotropic effects of sex steroids on an experimental model of acute stress. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):7–15. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.18.29.001>

Received: 28.01.2025

Revised: 04.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Mental disorders associated with the consequences of stressors represent a serious healthcare problem. Neurosteroids, including progesterone and its metabolite allopregnanolone, play an important role in regulating emotions and stress responses. This suggests their therapeutic potential in correcting post-stress anxiety and depressive disorders. **The aim** of this study was to investigate the stress-protective effects of progesterone in an animal model of post-traumatic stress disorder (PTSD) induced by predator exposure. **Materials and methods.** Forty male rats were randomly divided into four groups: control, predator stress, predator stress + progesterone, and predator stress + sulpiride (an antipsychotic). The animals' behavior was tested using a battery of behavioral tests including the elevated plus maze, the open field test, and the forced swim test. **Results.** The results demonstrated that the administration of progesterone significantly reduced anxiety and depressive-like behavior compared to the group exposed to predator stress. Rats treated with progesterone showed increased locomotor and exploratory activity in the open field test, spent more time in the open arms of the elevated plus maze, and exhibited decreased immobility time in the forced swim test. These effects were comparable to those observed with sulpiride, highlighting the anxiolytic and antidepressant properties of progesterone. **Conclusion.** The results confirm the potential use of progesterone as a therapeutic agent in the treatment of stress-related disorders and emphasize its modulatory influence on the brain's GABAergic system. Further research is necessary to elucidate the underlying mechanisms and to optimize treatment protocols.

Keywords: post-traumatic stress disorder, progesterone, neurosteroids



INTRODUCTION

Psychogenic disorders, widespread in modern society, prove to become a significant burden on healthcare system, especially if people are present in dangerous zones of war action, local conflicts, natural and manmade disasters [1]. Meanwhile health conditions associated with psychological trauma, stress and anxiety are included in the number of the most prevalent mental disorders which result in a significant economic burden for the system of healthcare. WHO-sponsored studies have demonstrated that the spread of mood disorders has dramatically increased over the past decade: patients diagnosed with depression and anxiety account for 4.4% and 3.6% of the adult population [2]. Modern therapeutic approaches, including medication, are effective in relieving the symptoms of anxiety disorders and manifestations of post-traumatic stress disorder (PTSD) in a large proportion of patients [2]. However, the main problem of modern pharmacological correction of these disorders, alongside a significant number of side effects, is a marked reduce of the severity of special individual symptoms and of the clinical picture of a disease in general, but not the elimination of the cause of the disease [3]. With the awareness of the multidimensional and comorbid nature of mental illness it becomes evident that anxiety-phobic spectrum disorders are phenomena that exceed modern diagnostic potential and known pathophysiological mechanisms [4].

Sex steroid hormones play a basic role not only in reproductive biology, but also participate in maintaining the homeostasis of the nervous system, while many steroid hormones are also synthesized de novo in the central and peripheral nervous system out of cholesterol molecules by means of neuronal cells [5]. In the central nervous system, neurosteroids perform various functions: regulation and metabolism of GABA, glutamate and other mediators, certain stages of neurogenesis such as neuronal growth, formation and growth of dendrites, myelination, synapse formation and neurones survival. Thus, sex steroids are involved not only in the coordination of reproductive health, but also in the regulation of emotions, mood and social behavior [6].

Progesterone and its neuroactive metabolite allopregnanolone ((3 α ,5 α)-3-hydroxypregnan-20-one or 3 α ,5 α -THP) play

a key role in the response to stress action [7]. Several studies have demonstrated that depressive and anxious behavior is associated with changes in progesterone and/or allopregnanolone levels, with stated normalization of these neurosteroid levels when treated with anxiolytics or antidepressants [8]. The data obtained serve as the pathogenetic basis for the use of progesterone and its metabolites in the treatment of anxiety spectrum disorders. For example, brexanolone, being an analogue of endogenous allopregnanolone, was approved by the FDA in 2019 as a medication for the treatment of severe post-partum depression. However, it is suggested that the use of progesterone and its neuroactive metabolites has therapeutic potential and may be effective in the treatment of other mental disorders, regardless of gender [9].

THE AIM OF THE STUDY

To analyze the stress-protective properties of progesterone in an animal model of post-traumatic stress disorder.

MATERIALS AND METHODS

General experimental design

An experimental investigation was conducted to study the stress-protective effect of progesterone. To simulate a traumatic event, the classical method of imaging a predator was implemented. In our study, the tiger python (*Python molurus*) was used as a predator (stressor). Based on behavioral tests, a pronounced change in behavioral patterns was recorded in rats of each group: freezing, huddling, prolonged and altered grooming.

Maintenance of animals, formation of experimental groups and randomization

40 white mongrel male rats weighing 240–250 grams, from the Rappolovo laboratory animal nursery (Leningrad Region) were taken for the study. The animals were kept under standard vivarium conditions, 5 animals were placed in plastic cages with free access to water and granulated food. After a 14-day quarantine, the experimental animals were divided using a random number generator into 4 equal experimental equal groups (Table 1, 2):

Table 1

Description of experimental groups			
Group name	Group Description	Number of laboratory animals, n	Study drug/placebo
Con	Group of animals receiving intraperitoneal injection of solvent	10	0.9% NaCl
PS	Group of animals exposed to vital stress	10	0.9% NaCl
PS+P	Group of animals exposed to vital stress receiving progesterone	10	progesterone
PS+S	Group of animals exposed to vital stress receiving an antipsychotic drug	10	sulpiride

Table 2

Pharmacological agents used in the study

INN	Trade name, dosage form (manufacturer, country)	Method of administration, dose	
Progesterone	Prolutex, oil solution (Angelini, Switzerland)	Subcutaneously, 8 mg/kg	Within 10 days before the day of stress exposure
Sulpiride	Egnonyl, solution for injection (Sanofi-Aventis, France)	Intraperitoneal, 10 mg/kg	Once every 30 minutes. before stress

Table 3

Behavior of animals in the “Open field” test after exposure to vital stress

Index		Con	PS	PS+P	PS+S
Locomotion	n	20.5±3.5	16.40±4.2 *	21.2±3.2#	12.5±1.3 #
Sniffing	n	2.4±1.67	6.9±0.59*	3.3±0.9#	2.1±0.9
Movement in place	n	4.8±1.2	2.20±0.6*	3.4±1.2	2.6±1.2*
Grooming	n	2.9±1.5	5.5±1.9*	6.43±2.8*	1.9±0.9*#
Vertical racks	n	1.51±0.77	1.71±0.87	1.8±0.8	0.5±0.1*#
Racks With emphasis	n	7.00±0.7	6.2±1.87	8.1±1.5#	4.4±1.2*#
Mink research	n	7.60±1.45	16.40±1.3*	15.2±2.1*#	2.3±1.5 * #

Note. * $p \leq 0.05$ — significant differences compared to the control group; # $p \leq 0.05$ — significant differences compared to animals that experienced a traumatic event; n — number of acts, M±m.

Model of vital stress

Modeling of the stress effect was carried out by placing a group of rodents ($n=10$) into a transparent plastic container with a perforated cover this container was placed opposite the terrarium in which a food object (rat) was placed next to the tiger python; the process of the attack and consumption of the food object was observed by rats from the plastic container [1].

Behavioral tests

To record changes in emotional-motor patterns of the control and experimental groups, a battery of behavioral tests was used.

The “Elevated Crucified Maze” installation is designed to study the behavior of rodents under the conditions of variable stress (with a free choice of comfortable conditions) and allows to assess the level of anxiety of the animal (by preference for darkness/light, fear of highness, severity and dynamics of “peeking out” behavior).

Open field test. The technique makes it possible to record a whole range of behavioral components: the motor activity of rodents, level of anxiety, the degree of expression of indicative and exploratory behavior.

Forced swimming (behavioural despair, Porsolt test) is a universally recognized test for assessing depressive behavior in rodents. Mice or rats are used as experimental animals. Each animal, one at a time, is placed in a cylinder with water, with a diameter of 18 to 38 cm, 40 cm high, i.e. large enough for rats or mice to swim freely in it. The water temperature is maintained

within 22–23 °C. The time during which the animal hangs motionless in the water, i.e., demonstrates symptoms of depression, the duration of the first episode of active swimming, the total swimming time, and the number of dives are recorded. The longer time of immobility, the shorter the total swimming time and the duration of the first episode of active swimming, the higher the level of depression, and vice versa. Testing time is 6 minutes.

Ethical rules and regulations

The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the Basel Declaration (signed in Basel on November 30, 2010), the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local ethical committee.

Statistical data processing

Descriptive statistics methods for quantitative characteristics included estimation of the mean ($\bar{x}$), standard error of the mean (SE) and root mean square error (m), median (Me), and confidence interval boundaries. Data are presented as arithmetic mean $\pm$ standard error of the mean or median with confidence interval boundaries. The distribution of the trait in the group was performed based on Monte Carlo methods. To compare the control and experimental groups with a regular distribution, the student's test was used. The statistical significance of differences was assessed using the GraphPad Prism 8.0 software package.



Table 4

Behavior of animals in the elevated plus maze test and the Porsolt test after exposure to vital stress

Index		Experimental group			
		Con	PS	PS+P	PS+S
Behavior of animals in the elevated plus maze test after exposure to vital stress					
Time is up your sleeve	t	87.86±3.12	10.14±0.93*	26.57±0.71 #	22.57±1.28 #
Time on your sleeve	t	202.3±3.04	286.7±0.86 *	268.4±0.71 #	273.6±1.67 #
Behavior of animals in the Porsolt test after exposure to vital stress					
Active swimming	t	242.8±6.21	201.3±9.39*	251.5±5.93 #	190.8±6.70
Passive swimming	t	72.33±0.98	91.83±1.74*	76.17±2.78 #	64.17±1.40 #
Immobilization	t	44.33±5.64	67.00±8.72*	36.67±5.36 #	105.0±6.39 #

Note. * $p \leq 0.05$ — significant differences compared to the control group; # $p \leq 0.05$ — significant differences compared to animals that experienced a traumatic event; t — time of act (seconds); M±m.

Of the nonparametric tests, the Kruskal–Wallis's test was also used to compare the groups. The critical level of significance of the null statistical hypothesis (about the absence of significant differences or factor influences) was taken equal to 0.05.

RESULTS

Our study was carried out in two stages: at the first stage, changes in emotional and exploratory behavior were recorded between intact control ($n=10$) and animals that were exposed to vital stress; at the second stage, the influence of pharmacological agents on emotional — exploratory behavior and on animals that had experienced the effects of vital stress was analysed.

After exposure to vital stress, a number of patterns of emotional, exploratory and motor behavior was recorded in the Open Field test. The behavior of the studied animals was characterized by a significant ($p \leq 0.05$) decrease in the number of sniffs in animals that had experienced vital stress, which is assessed as a manifestation of exploratory behavior and a decrease in the negative emotionality of the “novelty” of the open field (Table 3). In animals of the experimental group, the “Open Field” test recorded a significant decrease in locomotion time ($p \leq 0.05$) relative to the control group of animals, which was assessed as a decrease in locomotor behavior. However, in animals that survived the effect of a vital stress, a significant increase of acts of grooming and exploration of minks, which characterizes an increase of exploratory behavior was observed.

Important data were obtained after administering progesterone and sulpiride to animals that had survived a traumatic event. Intraperitoneal administration of sulpiride significantly reduced the following behavioral acts: locomotion and movement on a place, as well as the number of acts of grooming and exploration of minks, both in the control group and in the group of animals that survived exposure to vital stress ($p \leq 0.05$). Changes in behavioral patterns were also observed after intraperitoneal administration of progesterone to animals that had experienced a traumatic event. A positive effect on the “emotionality” zone was characterized by

a significant increase in sniffing ($p \leq 0.05$), an increase in locomotor activity was also observed ($p \leq 0.05$). Also attracts attention that a simultaneous increase in the reaction of exploration of minks, both relative to the control and relative to animals that experienced a traumatic event, and a decrease in acts of grooming, may indicate the controversial effect of intraperitoneal administration of progesterone on the areas of “exploratory” behavior.

When analyzing the influence of a traumatic event in the “Elevated Cruciform Maze” test, experimental animals showed a significant increase ($p \leq 0.05$) in the time spent in the closed arm of the device, which indicates an increase in the level of anxiety in comparison with the control group of animals.

Intraperitoneal administration of the studied pharmacological agents demonstrated the tranquilizing (anxiolytic) effect of both the oil solution of progesterone and the reference drug, sulpiride. The tranquilizing effect consisted of reducing the time the experimental animals spent in the closed arm of the installation and, accordingly, increasing the time the animals spent in the open arm, which may indicate a decrease in the level of anxiety (Table 4).

When analyzing the influence of a traumatic event by the Porsolt test, experimental animals showed increased depression compared to animals in the control group. In animals that survived an encounter with a predator, there was a statistically significant increase in the time of immobilization ($p \leq 0.05$) compared to the control group.

THE DISCUSSION OF THE RESULTS

The antidepressant effect of progesterone is to normalize the time of behavioral patterns in animals that have experienced stressors, while the use of the drug compared has shown its more pronounced tranquilizing effect, since the time of immobilization, i.e., immobility of animals increased 2 times relative to intact control and 1.5 times relative to animals that experienced stress ($p \leq 0.05$). The introduction of progesterone had a milder effect (Table 4).

Progesterone and its metabolites act on target cells through 2 signaling pathways: classical (canonical, genomic pathway)

and non-classical (non-canonical, non-genomic pathway). In the classical signaling pathway, both progesterone and 5 α -dihydroprogesterone (5 α -DHP) bind with intracellular progesterone receptors (PR), which dimerize and translocate to the nucleus, where they regulate the expression of certain genes [10]. Non-genomic pathway regulation involves activation of membrane progesterone, G protein-coupled receptors (mPR) and membrane progesterone receptor component 1 (PGRMC1), which leads to activation of the MAPK signaling pathway, protein kinase C (PKC) pathway and PI3K/Akt. Unlike other progesterone metabolites, allopregnanolone is a positive modulator of γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors and is also a ligand for mPR [11].

Due to its small size and lipid solubility, circulating progesterone easily crosses the blood-brain barrier (BBB) by free transmembrane transport and diffuses throughout the nervous tissue. The work of Pardridge W.M., Mietus L.J. demonstrated that 83% of 3 h — labeled progesterone was found in the ipsilateral hemisphere of the rat brain 15 seconds after its administration in an aqueous solution into the common carotid artery. These data serve as justification for the intraperitoneal method of administering progesterone [12].

Progesterone is a neurosteroid because it can be synthesized locally in the nervous system by almost all types of neuronal cells [13]. Also, progesterone received from the systemic circulation can be sequentially metabolized into its neuroactive 5 α -reduced metabolites: 5 α -reductase metabolizes to 5 α -dihydroprogesterone (5 α -DHPROG), 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) to 3 α -5 α -THPROG. Thus, the pool of progesterone and its metabolites in the central nervous system depends on (1) its peripheral synthesis, absorption and accumulation in the brain; (2) its local synthesis; and (3) metabolic features [5].

Depending on its level of concentration in the brain, progesterone can differently activate certain receptors: higher doses of progesterone can saturate nuclear receptors (PRs) while activating membrane mPRs. However, high doses may also cause receptor desensitization or decrease in their expression, saturation of pathways leading to neuroactive metabolites, or induction of inactivating metabolic pathways.

Progesterone and its metabolites are involved in neurohumoral regulation during the body's response to acute stress. Droogleever Fortuyn et al demonstrated that in situations of acute stress the adrenal glands secrete much more allopregnanolone, while its synthesis in brain structures also increases [14].

Currently, accurate data on the mechanism of the neuroprotective action of progestogens are at the stage of accumulating scientific knowledge. Data on the systemic anti-inflammatory effect of progestogens, for example, in patients with rheumatoid arthritis have been accumulated. It has been stated that long-term administration of progesterone leads to activation of the expression of some tissue-specific anti-inflammatory genes. An increase in BDNF expression in the hippocampus in response to allopregnanolone administration has also been described. However, most likely the main contribution to the neuro- and stress-protective effects of progestogens is realized through non-genomic mediated actions [10]. Neurosteroids affect the excitability of nerve cells by

increasing the permeability of ion channels through membrane ionotropic receptors such as GABA_A and NMDA receptors, and the stereoselectivity of steroids plays a decisive role in binding with both receptors [15].

Thus, progestogens primarily exert proGABAergic effects with insignificant involvement in the metabolic process of other neurotransmitters and demonstrate sedative, hypnotic, anesthetic, anxiolytic and anticonvulsant properties [3]. We obtained similar pharmacological effects in the results of our work in the model of acute stress of predator presentation. The neuroprotective effects of progesterone have also been studied in models of traumatic brain injury, the therapeutic effects being a reduction in cerebral edema, neuroinflammation and BBB dysfunction, which promoted neuronal survival and functional recovery [16]. An effective cerebroprotective dose of progesterone (8 mg/kg) used in rodent models of both traumatic brain injury and stroke results in plasma progesterone concentrations of 150 nM, a similar dose that we have used in our work [17]. In experimental models of stroke, progesterone levels in brain structures reached 100 nM 2 hours after the last administration of progesterone; these levels are compatible with the activation of progesterone receptors. In our future work, we also plan to determine the levels of progesterone and its metabolites in brain structures (K_d=1 nM) [18, 19].

The neuroprotective effects of progesterone and its derivatives have been studied in various experimental models of neurodegenerative diseases. Brinton laboratory et al Researchers from Briton laboratory treated ovariectomized female 3xTg-AD mice (a model of Alzheimer's disease) with progesterone alone or in combination with estradiol for 3 months, which specifically attenuated Tau hyperphosphorylation [20–22]. Researchers have demonstrated that neuroactive progesterone derivatives enhance neurogenesis, improve cognitive functions and memory, reduce neuroinflammation and levels of beta-amyloid accumulation in 3xTgAD mice. However, an increasing number of publications demonstrate great importance of allopregnanolone in the processes of neurogenesis [23]. At the cellular level, allopregnanolone reduced the severity of NMDA-mediated excitotoxicity and, in general, reduced presynaptic glutamate release and Ca²⁺ influx through activation of GABA receptors in response to activating stimuli. At the tissue level, this progesterone metabolite activated the induction of proliferation of neural progenitor cells, increasing the survival of newly formed neurons; decreased amyloid generation and microglial activation, increased oligodendrogenesis [24].

Thus, our data confirm that despite the evidence for the neuroprotective effects of allopregnanolone, our experimental findings support the possibility of using progesterone as a stress-preventive drug. Subsequent clinical tasks include specifying the indications, determining the dose, duration and timing of progesterone administration.

CONCLUSIONS

1. Long-term introduction of progesterone (8 mg/kg) for 10 days before exposure to stressor has pronounced anxiolytic,

antidepressant effects according to the results of a series of behavioral tests in the predator presentation stress model.

2. These effects appear to be associated with the action of progesterone and its neuroactive metabolites on the GABA system of brain of the experimental animals.

3. Progesterone and its metabolites may provide an alternative direction of research to explore potential methods of treatments of anxiety and depression in patients who had experienced psychotraumatic events.

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.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

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.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Некрасова А.С., Брус Т.В., Лебедев А.А., Лавров Н.В., Подрезова А.В., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(1):69–78. DOI: 10.17816/RCF21169-78.
2. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В., Зун С.А. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023;1:68–77. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77.
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., Крицкая Д.В., Лебедев А.А., Тиссен И.Ю., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс. Педиатр. 2021;12(6):35–42. DOI: 10.17816/PED12635-42.
4. Кожадей Е.В., Васильев А.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами: дефиниции, современные представления, патофизиологические механизмы, факторы риска, диагностика. Российские биомедицинские исследования. 2023;8(4):74–84. DOI: 10.56871/RBR.2023.84.68.009.
5. Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E. et al. Allopregnanolone: an overview on its synthesis and effects. J Neuroendocrinol. 2022;34(2):e12996. DOI: 10.1111/jne.12996.
6. Johann S., Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. J Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013;137:71–81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.006.
7. Pisu M.G., Concas L., Siddi C. et al. The allopregnanolone response to acute stress in females: preclinical and clinical studies. Biomolecules. 2022;8(12(9)):1262. DOI: 10.3390/biom12091262.
8. Chen S., Gao L., Li X., Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. Pharmacol Res. 2021;169:105682. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105682.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):65–75. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75.
10. Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Василенко Л.М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(5):129–137. DOI: 10.17116/jnevro201811851129.
11. Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G. et al. Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABAA receptors. J Neurosci. 2011;31:18198–18210.
12. Pardridge W.M., Mietus L.J. Effects of progesterone-binding globulin versus a progesterone antiserum on steroid hormone transport through the blood-brain barrier. Endocrinology. 1980;106(4):1137–1141. DOI: 10.1210/endo-106-4-1137.
13. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M.C. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. J Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015;146:48–61. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001.
14. Droogleever Fortuyn H.A., van Broekhoven F., Span P.N. et al. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. Psychoneuroendocrinology. 2004;29:1341–1344. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2004.02.003.

15. Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., Лебедев В.А., Казаков С.В., Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д. Анксиолитическое действие аналогов ксиспептина у *Danio rerio*. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(2):159–169. DOI: 10.17816/RCF321976.
16. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Лизунов А.В., Бычков Е.Р., Лукашева В.В., Евдокимова Н.Р., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Снижение компульсивного поведения у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(3):255–262. DOI: 10.17816/RCF562841.
17. Frechou M., Zhang S., Liere P. et al. Intranasal delivery of progesterone after transient ischemic stroke decreases mortality and provides neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2015;97:394–403. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.06.002.
18. Hu J., Tan X., Wang D. et al. A stepwise-targeting strategy for the treatment of cerebral ischemic stroke. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(19(1)):371. DOI: 10.1186/s12951-021-01118-6.
19. Kolatorova L., Vitku J., Suchopar J. et al. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;20(23(14)):7989. DOI: 10.3390/ijms23147989.
20. Wang T., Yao J., Chen S. et al. Allopregnanolone Reverses Bioenergetic Deficits in Female Triple Transgenic Alzheimer's Mouse Model. *Neurotherapeutics*. 2020;17:178–188. DOI: 10.1007/s13311-019-00793-6.
21. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Российские биомедицинские исследования. 2021;6(2):27–37.
22. Оппедизано М.Д., Артюх Л.Ю. Адаптация человека к экстремальным условиям деятельности. Физиологические механизмы (структурный след адаптации). *Forcipe*. 2021;4(4):18–25.
23. Irwin R.W., Brinton R.D. Allopregnanolone as a regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: Translational development and clinical promise. *Prog. Neurobiol*. 2014;113:40–55. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.08.004.
24. Irwin R.W., Wang J.M., Chen S., Brinton R.D. Neuroregenerative mechanisms of allopregnanolone in Alzheimer's disease. *Front. Endocrinol*. 2011;2:117. DOI: 10.3389/fendo.2011.00117.
- Problems of Safety in Emergency Situations. 2023;1:68–77. (In Russian). DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77.
3. Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G., Krytskaya D.V., Lebedev A.A., Tissen I.Y., Pyurveev S.S., Shabanov P.D. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatr*. 2021;12(6):35–42. (In Russian). DOI: 10.17816/PED12635-42.
4. Kozhadey E.V., Vasilyev A.G. Post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth: definitions, modern concepts, pathophysiological mechanisms, risk factors, diagnosis. *Russian Biomedical Research*. 2023;8(4):74–84. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2023.84.68.009.
5. Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E. et al. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):e12996. DOI: 10.1111/jne.12996.
6. Johann S., Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2013;137:71–81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.006.
7. Pisu M.G., Concas L., Siddi C. et al. The allopregnanolone response to acute stress in females: preclinical and clinical studies. *Biomolecules*. 2022;8(12(9)):1262. DOI: 10.3390/biom12091262.
8. Chen S., Gao L., Li X., Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. *Pharmacol Res*. 2021;169:105682. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105682.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapiłskaya N.I., Galustyan A. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(6):65–75. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75.
10. Ivanova G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):129–137. (In Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811851129.
11. Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G. et al. Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABAA receptors. *J Neurosci*. 2011;31:18198–18210.
12. Pardridge W.M., Mietus L.J. Effects of progesterone-binding globulin versus a progesterone antiserum on steroid hormone transport through the blood-brain barrier. *Endocrinology*. 1980;106(4):1137–1141. DOI: 10.1210/endo-106-4-1137.
13. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M.C. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2015;146:48–61. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001.
14. Droogleever Fortuyn H.A., van Broekhoven F., Span P.N. et al. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:1341–1344. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2004.02.003.
15. Goltz V.A., Lebedev A.A., Blazhenko A.A., Lebedev V.A., Kazakov S.V., Bayramov A.A., Khokhlov P.P., Bychkov E.R., Pyur-

REFERENCES

1. Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S., Nekrasova A.S., Brus T.V., Lebedev A.A., Lavrov N.V., Podrezova A.V., Glushakov R.I., Shabanov P.D. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF21169-78.
2. Shamrey V.K., Lytkin V.M., Barazenko K.V., Zun S.A. PTSD development and dynamics. *Medico-Biological and Socio-Psychological*



- veev S.S., Shabanov P.D. Study of the effects of kisspeptin analogs on the behavior of *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. (In Russian). 2023;21(2):159–169. DOI: 10.17816/RCF321976.
16. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D., Lizunov A.V., Bychkov E.R., Lukashova V.V., Evdokimova N.R., Netesa M.A., Lebedev V.A., Shabanov P.D. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF562841.
17. Frechou M., Zhang S., Liere P. et al. Intranasal delivery of progesterone after transient ischemic stroke decreases mortality and provides neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2015;97:394–403. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.06.002.
18. Hu J., Tan X., Wang D. et al. A stepwise-targeting strategy for the treatment of cerebral ischemic stroke. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(19(1)):371. DOI: 10.1186/s12951-021-01118-6.
19. Kolatorova L., Vitku J., Suchopar J. et al. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;20(23(14)):7989. DOI: 10.3390/ijms23147989.
20. Wang T., Yao J., Chen S. et al. Allopregnanolone Reverses Bioenergetic Deficits in Female Triple Transgenic Alzheimer's Mouse Model. *Neurotherapeutics*. 2020;17:178–188. DOI: 10.1007/s13311-019-00793-6.
21. Balakina M.E., Degtyareva E. V., Nekrasov M.S., Brus T.V., Purveev S.S. The effect of early postnatal stress on the psychoemotional state and the development of a tendency to excessive consumption of high-carbohydrate foods in rats. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):27–37. (In Russian).
22. Oppedizano M.D., Artyukh L.Y. Human adaptation to extreme conditions of activity. Physiological mechanisms (structural trace of adaptation). *Forcipe*. 2021;4(4):18–25. (In Russian).
23. Irwin R.W., Brinton R.D. Allopregnanolone as a regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: Translational development and clinical promise. *Prog. Neurobiol*. 2014;113:40–55. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.08.004.
24. Irwin R.W., Wang J.M., Chen S., Brinton R.D. Neuroregenerative mechanisms of allopregnanolone in Alzheimer's disease. *Front. Endocrinol*. 2011;2:117. DOI: 10.3389/fendo.2011.00117.

УДК 611.01(575.3-25)+616-071.2+572.02/.5
DOI: 10.56871/RBR.2025.33.54.002

ПРОФИЛЬ СОМАТОТИПА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

© Валерий Олегович Еркудов¹, Лоджувар Мамадербековна Рустамова²,
Муриддин Сафарович Табаров², Андрей Петрович Пуговкин³

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

² Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино. 34003, г. Душанбе, ул. Сино, д. 29–31, Республика Таджикистан

³ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, Российская Федерация

Контактная информация: Валерий Олегович Еркудов — к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной физиологии.
E-mail: verkudov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-0405> SPIN: 5155-2173

Для цитирования: Еркудов В.О., Рустамова Л.М., Табаров М.С., Пуговкин А.П. Профиль соматотипа у молодых мужчин, проживающих в различных регионах Республики Таджикистан. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):16–30.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.33.54.002>

Поступила: 14.01.2025

Одобрена: 28.02.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Определение типа телосложения открывает возможность создания подходов к персонализированному мониторингу состояния здоровья различных групп населения. **Цель работы** — провести сравнительный анализ и определить распространенность экто-, мезо- и эндоморфных соматотипов у жителей регионов Таджикистана с различными условиями окружающей среды. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 701 мужчина-доброволец в возрасте от 19 до 22 лет, 400 субъектов проживали в г. Душанбе, 301 студент — в Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО). Для определения соматотипа по методу Хит–Картер всем добровольцам измеряли длину и массу тела, ширину колена и локтя, окружность плеча и голени и кожно-жировые складки на плече, спине, животе, голени. На основании этих антропометрических параметров производили расчет экто-, мезо- и эндоморфного компонента соматотипа, используя общеизвестную формулу. Для сравнения полученных данных использовали U-критерий Манна–Уитни и тест χ^2 Пирсона. **Результаты.** Молодые мужчины, с рождения проживающие в г. Душанбе, превосходят своих сверстников из ГБАО, имеют большую длину и массу тела, массивность костей, определяемую по ширине крупных суставов, толщину кожно-жировой складки. У 72% жителей столицы имел место высокий вклад эндоморфного и низкий — мезо- (4%) и эктоморфного (2%) компонентов соматотипа. Субъекты из ГБАО отличались высоким вкладом мезо- (36%), экто- (15%) и эндоморфного (16%) типов телосложения. У 35% добровольцев из Душанбе и всего у 2% испытуемых из ГБАО определен избыток массы тела. Дефицит массы тела выявлен всего у 11% добровольцев из Душанбе и у 61% испытуемых из ГБАО. **Выводы.** Антропометрический профиль и конституциональное разнообразие молодых мужчин — жителей Республики Таджикистан зависит от региона их постоянного проживания и условий окружающей среды.

Ключевые слова: антропометрический профиль, соматотип, Хит–Картер, Таджикистан, Душанбе, Горно-Бадахшанская автономная область

DOI: 10.56871/RBR.2025.33.54.002

SOMATOTYPE PROFILE OF YOUNG MEN LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

© Valerii O. Erkudov¹, Lojuvar M. Rustamova²,
Muhiddin S. Tabarov², Andrey P. Pugovkin³

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

² Avicenna Tajik State Medical University. 29–31 Sino str., Dushanbe 34003 Republic of Tajikistan

³ Saint Petersburg Electrotechnical University. 5 Professor Popov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Valery O. Erkudov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Normal Physiology. E-mail: verkudov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-0405> SPIN: 5155-2173

For citation: Erkudov VO, Rustamova LM, Tabarov MS, Pugovkin AP. Somatotype profile of young men living in different regions of the Republic of Tajikistan. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):16–30. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.33.54.002>

Received: 14.01.2025

Revised: 28.02.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Determination of somatotype opens up the possibility of creating approaches to personalized monitoring of health status of various population groups. The aim of this work is a comparative analysis and determination of prevalence of ecto-, meso- and endomorphic somatotypes in residents of regions of Tajikistan with different environmental conditions. **Materials and methods.** The study involved 701 male volunteers aged 19 to 22 years, 400 subjects lived in Dushanbe, 301 students — in Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast (GBAO). Somatotyping was carried out using the Heath–Carter method. All volunteers were determined by body length and weight, knee and elbow breadth, shoulder and calf circumference, triceps, subscapular, suprailiac, calf skinfolds were measured. Based on the measured anthropometric parameters, the ecto-, meso- and endomorphic components of the somatotype were calculated using a Heath–Carter formula. The obtained data were compared using the Mann–Whitney U-test and the Pearson χ^2 test. **Results.** Young men who have lived in Dushanbe since birth surpass their peers from GBAO in having greater body length and weight, massive bones determined by the breadth of large joints, and the thickness of the skinfat folds. 72% of the capital's residents had a high contribution of endomorphic and a low contribution of meso- (4%) and ectomorphic (2%) components of the somatotype. Subjects from GBAO were distinguished by a high contribution of meso- (36%), ectomorphic (15%), and endomorphic (16%) body types. Overweight was determined in 35% of volunteers from Dushanbe and only 2% of subjects from GBAO. Underweight was detected in only 11% of volunteers from Dushanbe and 61% of subjects from GBAO. **Conclusions.** The anthropometric profile and constitutional diversity of young male residents of the Republic of Tajikistan depends on the region of their permanent residence and environmental conditions.

Keywords: anthropometric profile, somatotype, Heath–Carter, Tajikistan, Dushanbe, Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast

ВВЕДЕНИЕ

Тип телосложения — устойчивый антропометрический показатель у взрослых, связанный с мышечной силой и выносливостью [1–4], двигательными навыками [5, 6], спортивными результатами [7, 8] как у спортсменов различных специализаций, так и неспортивных субъектов. Определение соматотипов также используется в комплексной оценке антропометрических особенностей, их связи с моторными навыками и мышечной производительностью у детей [9, 10]. Принадлежность кандидата к «доминирующему» в данном виде спорта соматотипу увеличивает шанс быть отобранным в элитные команды [4, 11]. Тип телосложения может являться предиктором как недостатка веса [12, 13], так и ожирения [14–19], а также исхода некоторых заболеваний [20–23]. Кроме того, он может быть связан с некоторыми морфофункциональными особенностями организма, к примеру, с размерами внутренних органов [12, 15], клеточным составом крови [24–26], вегетативным статусом [27, 28]. Сведения о конституциональных особенностях пациентов помогают в реализации подходов к организации правильного питания [29] и назначения программ адаптивной физической культуры [30].

Исходя из сказанного, включение методик соматотипирования в непосредственное обследование здоровых спортсменов, детей и взрослых, а также больных открывает возможность реализации подходов к персонифицированному

мониторингу их здоровья. В научной печати задокументированы популяционные исследования по определению распространенности соматотипов у российской [15, 31–33], польской [34], португальской [35], китайской [18, 36], корейской [37], японской [19], чилийской [38] когорт. В то же время наблюдается недостаток исследований с привлечением испытуемых из Центральной Азии. Имеется ограниченный объем публикаций с описанием конституциональных особенностей жителей Узбекистана [39–41], Казахстана [42], Киргизии [43, 44] и Таджикистана [45–47].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель статьи — провести сравнительный анализ и определить распространенность экзо-, мезо- и эндоморфных соматотипов, определенных по методу Хит–Картер у жителей двух регионов Таджикистана с различными условиями среды: г. Душанбе и Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО). Эта работа необходима для расширения представлений о конституциональных особенностях жителей Центральной Азии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 701 здоровый мужчина-доброволец в возрасте от 19 до 22 лет, студенты Таджикского

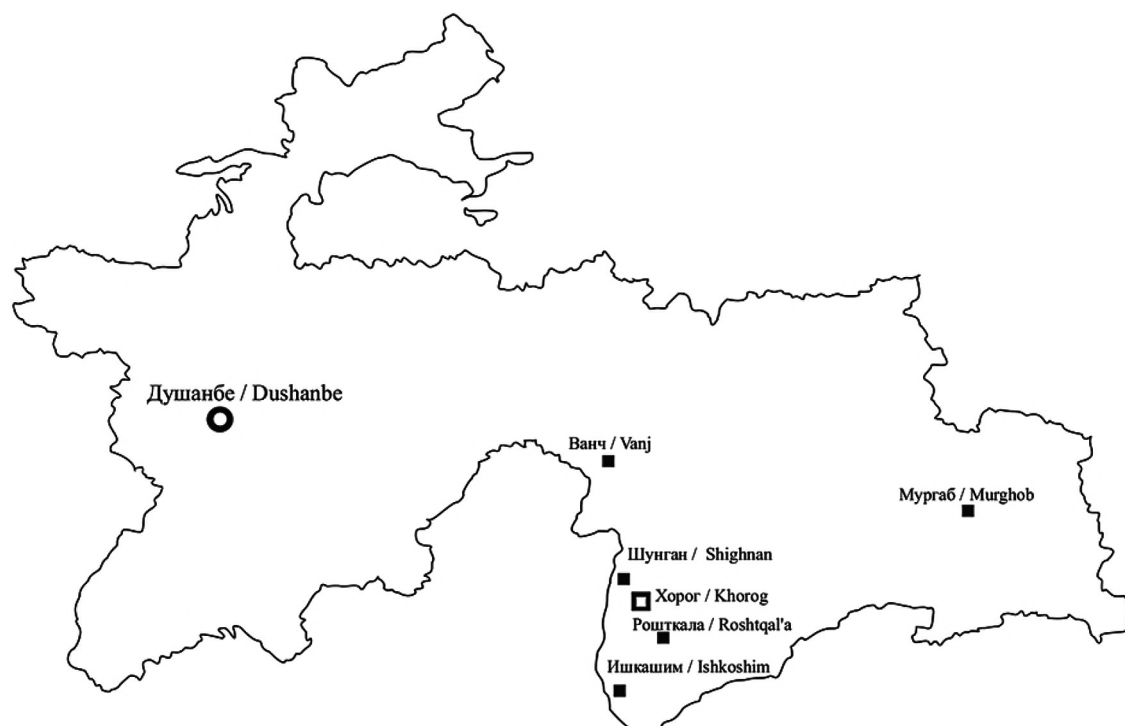


Рис. 1. Область исследования. ○ — столица Республики Таджикистан; □ — административный центр Горно-Бадахшанской автономной области; ■ — населенные пункты Горно-Бадахшанской автономной области

Fig. 1. Study area. ○ — capital of the Republic of Tajikistan; □ — administrative center of Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast; ■ — settlements of Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast

государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. Из них 400 субъектов с рождения проживали в г. Душанбе, столице республики, и 301 студент — в Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО): поселки Ванч, Ишкашим, Рошткала, Шугнан, Мургаб, город Хорог (рис. 1). Для определения соматотипа по методу Хит–Картер всем испытуемым производили измерение верхушечной длины тела (ДТ) с применением медицинского ростомера МР-01/С (Московский весовой завод «МИДЛ»), массы тела (МТ) с использованием весов медицинских ВМЭН-150-50/100-И-Д1-А (АО «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС»). Измеряли также ширину колена (ШК) и ширину локтя (ШЛ), используя скользящий циркуль («КАФА», Россия). Неэластичную эргономичную рулетку (SECA 203, Германия) применяли для измерения окружности плеча (ОкрП) и голени (ОкрГ) с точностью до 0,01 см. Толщину кожно-жировых складок (КЖС) измеряли с помощью профессионального калипера ET MEASURE модель SK-101 (Китай), с пружиной, откалиброванной для создания одинакового давления (0,01 кг/мм²) по обе стороны складки, точность измерения составляла 0,2 мм. КЖС измеряли в четырех местах: на задней поверхности плеча в области трицепса (КЖС трицепс), на спине в области лопатки (КЖС спина), на животе над гребнем подвздошной кости (КЖС надостная) и на задней поверхности голени (КЖС голени). Все антропометрические измерения производили согласно современным рекомендациям [48].

В 1960 году Барбара Хит и Линдси Картер предложили подход, основанный на серии уравнений, требующих указанных выше измерений антропометрических параметров, который позволяет рассчитать степень выраженности эктоморфного (ЭКТО (1)), мезоморфного (МЕЗО (2)) и эндоморфного (ЭНДО (3)) компонентов в соматотипе конкретного субъекта [49].

$$\text{ЭКТО (ДТ/МТ, соотношение длины и массы тела)} = \frac{\text{ДТ, см}}{\sqrt[3]{\text{МТ, кг}}}, \quad (1)$$

Если ДТ/МТ $\geq 40,75$, значит ЭКТО = $0,732 \cdot \text{ДТ/МТ} - 28,58$.

Если ДТ/МТ от 38,25 до 40,75, значит ЭКТО = $0,463 \cdot \text{ДТ/МТ} - 17,63$.

Если ДТ/МТ $\leq 38,25$, значит ЭКТО = 0,5.

$$\text{МЕЗО} = (0,858 \cdot \text{ШЛ, см} + 0,601 \cdot \text{ШК, см} + 0,188 \cdot (\text{ОкрП, см} - \frac{\text{КЖС плечо, мм}}{10} + 0,161 \cdot (\text{ОкрГ, см} - \frac{\text{КЖС голени, мм}}{10}) - (0,131 \cdot \text{ДТ, см}) + 4,5; \quad (2)$$

$$\text{ЭНДО} = -0,7182 + 0,1451 \cdot X - 0,00068 \cdot X^2 + 0,0000014 \cdot X^3. \quad (3)$$

$$X = (\text{КЖС плечо, мм} + \text{КЖС спина, мм} + \text{КЖС надостная, мм}) \cdot \left(\frac{170,18}{\text{ДТ, см}} \right)$$

Оценка вклада каждого компонента производилась с учетом рекомендаций, опубликованных J.E.L. Carter, B.H. Heath [49]. Значение ЭКТО, МЕЗО и ЭНДО от 0,5 до 2,5 расценивалось как низкий вклад; от 2,6 до 5,5 — как умеренный, от 5,6 до 7 — как высокий, 7,1 и выше — как очень высокий вклад.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле (4). Отклонения массы тела оценивали с учетом рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1995 года для азиатской когорты испытуемых [50]: ИМТ $< 18,5$ — дефицит массы тела; ИМТ от 18,6 до 22,9 — нормальная масса тела; ИМТ от 23,0 до 27,4 — избыточная масса тела; $> 27,5$ — ожирение.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{МТ, кг}}{\text{ДТ}^2, \text{ м}}. \quad (4)$$

Сравнение антропометрических параметров и количественного вклада экто-, мезо- и эндоморфии у жителей г. Душанбе и ГБАО проводили U-критерием Манна–Уитни. Решение об использовании непараметрического теста было принято после проверки данных с применением критерия Шапиро–Уилка, который указал на отклонение от нормального распределения. Категориальные переменные, численное отношение распределения вклада различных компонентов соматотипов и отклонений массы тела анализировались с применением теста χ^2 Пирсона для таблиц сопряжения признаков 4×2 .

Расчеты проводились с использованием программного обеспечения для статистической обработки данных Past версии 2.17, Норвегия, Осло (2012), алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с пакетом программного обеспечения Cytel Studio версии 8.0.0. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Все непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического и 95% доверительных интервалов (ДИ). Категориальные данные представлены в виде долей с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в таблице 1, у жителей г. Душанбе по сравнению с их сверстниками из ГБАО обнаружены статистически значимо большие значения длины и массы тела, ширины крупных суставов, размеров всех кожно-жировых складок и эндоморфии в сочетании с меньшими значениями мезо- и эктоморфии. Значения окружности голени и плеча не имели статистической значимости (табл. 1).

Анализ данных показал, что распределение вкладов экто-, мезо- и эндоморфии разной степени (низкий, умеренный, высокий, очень высокий) неоднородно и статистически значимо отличаются у добровольцев из г. Душанбе и ГБАО (табл. 2, рис. 2). Следовательно, степень экто-, мезо- и эндоморфизации зависит от региона проживания.

Распределение отклонений массы тела, определяемых по ИМТ, неоднородно и статистически значимо отличается у юношей, проживающих в г. Душанбе и ГБАО (табл. 3). Таким образом, наличие дефицита массы тела, нормальной или избыточной массы тела, а также ожирения зависит от региона проживания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Насколько нам известно, это первое исследование, где произведено сравнение конституциональных и антропометрических

Таблица 1

Сопоставление антропометрических параметров и вклада экто-, эндо- и мезоморфного компонента соматотипа у молодых мужчин, проживающих в различных регионах Республики Таджикистан

Table 1

Comparison of anthropometric parameters and ecto-, endo- and mesomorphic somatotype components contributions in young men living in different regions of the Republic of Tajikistan

Параметр / Parameter	Душанбе / Dushanbe	ГБАО / GBAO	p-значения / p-value
Длина тела, см / Height, cm	171,18 (170,32; 172,04)	156,45 (155,31; 157,60)	$1,19 \times 10^{-61}$
Масса тела, кг / Body mass, kg	64,88 (63,75; 65,97)	44,23 (43,45; 45,02)	$1,87 \times 10^{-94}$
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	22,08 (21,76; 22,39)	18,04 (17,80; 18,28)	$1,47 \times 10^{-61}$
Ширина колена, см / Knee breadth, cm	6,38 (6,32; 6,45)	7,04 (6,91; 7,16)	$3,27 \times 10^{-15}$
Ширина локтя, см / Elbow breadth, cm	5,44 (5,40; 5,48)	5,74 (5,67; 5,82)	$1,10 \times 10^{-8}$
Окружность голени, см / Calf circumference, cm	36,88 (36,46; 37,30)	37,16 (36,67; 37,66)	0,409
Окружность плеча, см / Upper arm circumference, cm	32,40 (31,94; 32,87)	31,92 (31,40; 32,44)	0,1868
Кожно-жировая складка плеча, см / Upper arm skinfold, cm	3,09 (2,99; 3,18)	1,28 (1,23; 1,33)	$3,49 \times 10^{-99}$
Кожно-жировая складка под лопаткой, см / Subscapular skinfold, cm	2,55 (2,44; 2,69)	1,72 (1,66; 1,78)	$1,71 \times 10^{-19}$
Кожно-жировая складка голени, см / Calf skinfold, cm	0,67 (0,65; 0,68)	0,16 (0,16; 0,16)	$5,54 \times 10^{-114}$
Кожно-жировая складка надостная, см / Suprailiac skinfold, cm	1,87 (1,76; 1,98)	1,41 (1,35; 1,47)	$1,51 \times 10^{-6}$
Эктоморфия, усл. ед. / Ectomorphy, conv. units	2,76 (2,61; 2,91)	3,91 (3,74; 4,08)	$7,64 \times 10^{-19}$
Мезоморфия, усл. ед. / Mesomorphy, conv. units	1,92 (1,75; 2,10)	4,88 (4,64; 5,11)	$1,86 \times 10^{-58}$
Эндоморфия, усл. ед. / Endomorphy, conv. units	6,69 (6,51; 6,85)	4,42 (4,31; 4,54)	$3,06 \times 10^{-60}$

Таблица 2

Распределение вкладов различных компонентов соматотипов у молодых мужчин, проживающих в г. Душанбе и Горно-Бадахшанской автономной области

Table 2

Prevalence of various components of somatotypes contributions in young men living in Dushanbe and Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast

Вклад / Contribution	Душанбе / Dushanbe	ГБАО / GBAO
Эктоморфия / Ectomorphy*		
Низкий / Low	0,42 (0,36; 0,48)	0,23 (0,17; 0,29)
Умеренный / Moderate	0,56 (0,50; 0,62)	0,62 (0,55; 0,69)
Высокий / High	0,02 (0,01; 0,04)	0,14 (0,10; 0,20)
Очень высокий / Very high	0 (0; 0,01)	0,01 (0,002; 0,03)
Мезоморфия / Mesomorphy**		
Низкий / Low	0,65 (0,59; 0,71)	0,13 (0,09; 0,18)
Умеренный / Moderate	0,32 (0,26; 0,38)	0,52 (0,44; 0,59)
Высокий / High	0,03 (0,01; 0,05)	0,23 (0,17; 0,29)
Очень высокий / Very high	0,01 (0,0004; 0,02)	0,13 (0,09; 0,18)
Эндоморфия / Endomorphy***		
Низкий / Low	0 (0; 0,01)	0,01 (0,002; 0,03)
Умеренный / Moderate	0,29 (0,23; 0,35)	0,83 (0,77; 0,88)
Высокий / High	0,31 (0,25; 0,37)	0,15 (0,10; 0,21)
Очень высокий / Very high	0,41 (0,34; 0,47)	0,01 (0,001; 0,03)

Примечание: / Note: * $p=3,69 \times 10^{-55}$; ** $p=1,13 \times 10^{-53}$; *** $p=2,76 \times 10^{-14}$.

Таблица 3

Распределение отклонений массы тела у молодых мужчин, проживающих в г. Душанбе и Горно-Бадахшанской автономной области

Table 3

Distribution of body weight deviations in young men living in Dushanbe and Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast

Вклад / Contribution	Душанбе / Dushanbe	ГБАО / GBAO
Дефицит массы тела / Underweight	0,11 (0,07; 0,15)	0,61 (0,54; 0,68)
Нормальная масса тела / Normal body weight	0,55 (0,48; 0,61)	0,37 (0,30; 0,44)
Избыточная масса тела / Overweight	0,28 (0,22; 0,34)	0,02 (0,01; 0,05)
Ожирение / Obesity	0,07 (0,04; 0,10)	0,00 (0,00; 0,02)

Примечание: / Note: $p=1,607 \times 10^{-9}$.

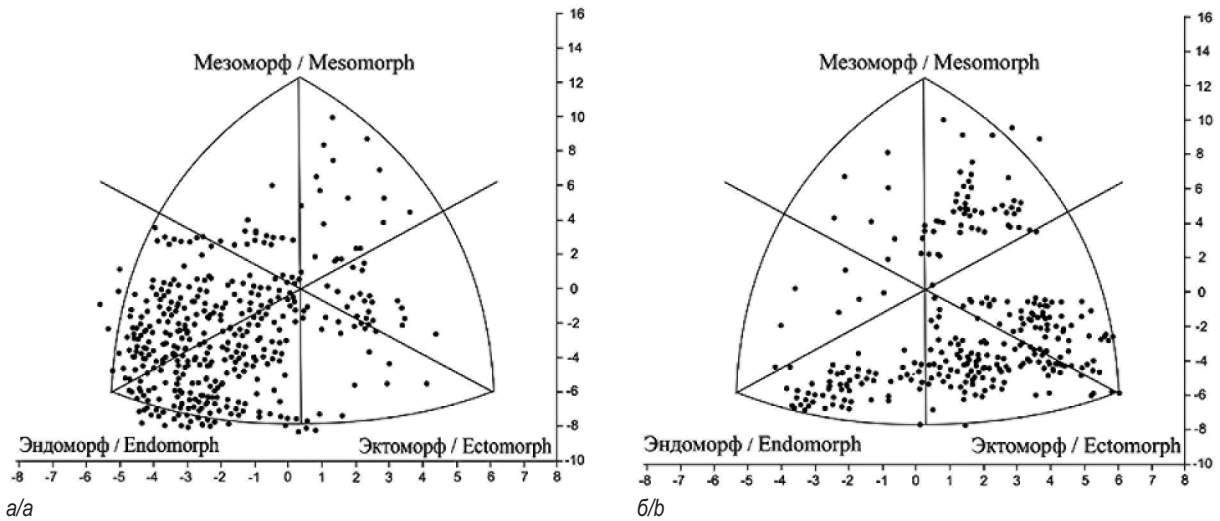


Рис. 2. Распределение профиля соматотипов у молодых мужчин, проживающих в г. Душанбе (а) и Горно-Бадахшанской автономной области (б)

Fig. 2. Distribution of somatotype profiles in young men living in Dushanbe (a) and Gorno-Badakhshan Autonomous Oblast (b)

особенностей у молодых мужчин, проживающих в г. Душанбе и ГБАО. Другие работы с похожей задачей выполнены с участием детей, молодых женщин и не учитывали территориальное распределение испытуемых [45, 47, 51]. Субъекты из г. Душанбе превосходили своих сверстников из ГБАО практически по всем антропометрическим параметрам: они высокорослые, тяжелые с большим количеством подкожного жира и высокой массивностью костей (табл. 1). Также 72% жителей столицы демонстрируют высокий и очень высокий вклад эндоморфного компонента соматотипа (табл. 2, рис. 2). У 35% из них выявлен избыток массы тела и ожирения (табл. 3). В то же время субъекты из ГБАО отличались высоким и очень высоким вкладом мезоморфного (36%) компонента соматотипа в сочетании с дефицитом массы тела у 61% испытуемых. Для жителей г. Душанбе эти показатели регистрировались на уровне 4, 2 и 11% соответственно (табл. 2, 3, рис. 2). Высокий и очень высокий вклад экто- и эндоморфного соматотипа среди жителей ГБАО был примерно равнозначен — 15 и 16% соответственно.

В недавних работах при обследовании более 1000 субъектов разного пола и возраста установлено, что распростра-

ненность избыточной массы тела и ожирения среди жителей столицы Таджикистана составляет 20–25% [52, 53]. Это в целом соответствует полученной 35% распространенности данных нарушений в нашей работе и результатам других исследований с участием взрослых [54] и детей [55].

Отмечается, что основной причиной роста метаболических нарушений является формирование у населения неправильных пищевых стереотипов и двигательного поведения [51]. Недавние опросы показали возрастание общего объема потребляемой пищи в сочетании со снижением двигательной активности у городских жителей Таджикистана [51, 53, 54]. Более 95% опрошенных регулярно употребляли мучные изделия, до 30% респондентов указали предпочтение к фастфуду и регулярному его употреблению 1–2 раза в неделю [51, 53], при этом 63% респондентов не использовали в пищу достаточное количество овощей и фруктов [56]. Из более 1000 опрошенных только 8% заявили о регулярном занятии физическими упражнениями [51]. Предполагается также высокая роль лептинорезистентности [57] и инсулинорезистентности [58, 59] в развитии метаболических нарушений

у жителей Таджикистана. Несмотря на врожденную детерминированность типов телосложения [60], факторы окружающей среды и образ жизни могут влиять на выраженность того или иного компонента соматотипа [40, 61]. К примеру, эндоморфия показывает сильную положительную корреляцию с толщиной кожно-жировых складок [62]. Таким образом, эндоморфизация телосложения у жителей Душанбе может быть объяснена распространенностью избыточной массы тела, что также показано в данной работе. Душанбе является крупнейшим городом, столицей Таджикистана с распространенной сетью заведений общественного питания, предоставляющих высококалорийное питание с быстрым обслуживанием и развитой сетью общественного транспорта, исключающей необходимость пешеходного передвижения на длинные дистанции [63]. ГБАО, напротив, является сельским регионом, экономика домохозяйств которого держится на исключительно аграрном секторе, что вынуждает более 70% его жителей ежедневно трудиться на собственных участках, расходуя большое количество энергии [53]. В этом регионе не распространены заведения фастфуда, социальноэкономические условия проживания населения также невысокие [63]. В данной работе выявлен дефицит массы тела у 60% обследованных молодых мужчин из ГБАО. Таким образом, мы предполагаем, что трудоемкий физический труд в сочетании с отрицательным энергетическим балансом у большинства жителей ГБАО может являться причиной увеличения экто- и мезоморфного компонента телосложения (табл. 2, рис. 2). Необходимо отметить, что полученные результаты частично противоречат данным литературы, где сообщается что распространенность избыточной массы тела у жителей ГБАО высока. По нашим данным, всего 2% добровольцев из ГБАО имели избыток массы тела (табл. 3), и при этом 16% имели эндоморфный соматотип (табл. 2). Это, вероятнее всего, возможно объяснить широким диапазоном возраста обследованных и ограниченной областью наблюдений [56]. Наши результаты частично совпадают с данными, опубликованными по результатам исследований, проведенных в 2000–2008 годах с участием новорожденных детей из ГБАО [64]. Следует подчеркнуть, что возраст участников данного исследования предполагает их рождение в 2000–2002 годах.

В статье производилось сравнение антропометрических параметров у жителей равнинной местности из города Душанбе (706 м над уровнем моря) и добровольцев, с рождения проживающих в условиях высоты, — поселков городского типа Ванч (1722 м над уровнем моря), Рошткала (2696 м над уровнем моря), Ишкашим (3037 м над уровнем моря), Шугнан (2287 м над уровнем моря), Мургаб (3618 м над уровнем моря), города Хорог (2123 м), находящихся в ГБАО. Многочисленные исследования документируют влияние высотных условий проживания на физическое развитие взрослых и детей. Andrade и соавт. (2023) сообщили о доминирующем мезоморфном типе телосложения у детей препубертатного возраста, проживающих в высокогорных районах Аргентины [65], что согласуется с результатами обследования жителей ГБАО

в данной работе. Обсервационные исследования, выполненные с участием Непальской [66], Эфиопской [67], Тибетской [68], Шри-Ланкийской [69], Перуанской [70, 71], Колумбийской [72, 78], Индийской [36] когорты, выявили дефицит линейного роста у детей, проживающих в условиях высокогорья. В нашем исследовании жители высокогорных районов также отставали от своих сверстников из г. Душанбе по показателю верхушечной длины тела (табл. 1). Некоторые авторы полагают, что внутриутробная гипоксия может стать причиной задержки роста плода и новорожденных из высокогорных регионов [73]. Антропометрический дефицит и малый размер легких [74], а также генетический полиморфизм регуляторов клеточного цикла и сигнальных молекул, участвующих в трансдукции ключевого механизма удлинения костей [75] — инсулиноподобного фактора роста 1 [76], вероятно, являются механизмами ограничения скорости «догоняющего» роста во время пубертатного спурта [72, 77] у детей с низкорослостью вследствие влияния высокогорья. По мнению J.I. Martínez и соавт. (2021), материнская низкорослость, вызванная высокогорьем и гипоксией, может передаваться следующим поколениям [78]. Необходимо также отметить, что с эктоморфией положительно связан полиморфизм гена аденорецептора *ADRB3* rs4994 генотип Trp64Arg [79], гена альфа-актина-3 *ACTN3* RX [80], нейротрофического фактора мозга *BDNF* вариант rs925946, нейрексина-3-альфа *NRXN3* вариант rs10146997, гена, ассоциированного с ожирением *FTO* вариант rs9939609 и гена протеинкиназы *MAP2K5* rs4776970 [17]; с мезоморфией связаны *NRXN3* вариант rs10146997, *FTO* вариант rs9939609 [17]; с эндоморфией — *ADRB3* rs4994 генотип Trp64Trp [79], полиморфизм *KLF14* [81], *BDNF* вариант rs925946, *NRXN3* вариант rs10146997 [17]. Выявление генетического детерминирования формы тела и его влияния на моторные функции и выносливость у жителей ГБАО могут стать предметом будущих исследований.

Выявленная в статье высокая распространенность дефицита массы тела в сочетании с мезо- и эктоморфией у жителей высотных районов Таджикистана также соответствует литературным данным. Несколько независимых исследований подтвердили снижение риска избытка массы тела и ожирения у жителей горных районов Непала [81], Тибета [82] и США [83].

Сильными сторонами данной работы является попытка создания прогностической модели персонифицированного подхода к мониторингу состояния здоровья жителей Республики Таджикистан в связи с территорией их проживания и особенностями окружающей среды. Так, эндоморфный соматотип, выявленный у мужчин из г. Душанбе, в случае несоблюдения ими принципов здорового питания и образа жизни может быть предиктором метаболических нарушений и ассоциированных с этим функциональных нарушений. У больных из Таджикистана, страдающих ожирением, выявлен высокий уровень окислительного стресса [84], инсулинорезистентность [58, 59], нарушение работы щитовидной железы [85].

Экто- и мезоморфизация телосложения, обнаруженная у жителей горных районов республики, может объяснить раз-

витие дефицита массы тела при неправильном питании и нарушении работы желудочно-кишечного тракта. Недоедание и задержка роста является фактором риска развития когнитивных нарушений [86, 87], снижения моторных функций [88], дефицита микроэлементов [89], повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям из-за снижения иммунитета [90, 91]. Однако в литературе не сообщается о распространении заболеваний, связанных с задержкой роста и низким весом у жителей ГБАО. На этом основании можно предположить, что у молодых мужчин имеет место компенсированная форма дефицита массы тела. Распространение мезо- и эктоморфного типа телосложения имеет «положительную» сторону. Как говорилось ранее, именно эти варианты соматотипа положительно связаны с развитием двигательных навыков и выносливости у спортсменов [9, 10, 92, 93]. Таким образом, здоровые мужчины-спортсмены из ГБАО могут получить биологическое преимущество для достижения максимальной эффективности спортивных тренировок и вероятности отбора в профессиональные команды [4, 11, 94].

Описанные закономерности являются результатом реализации пилотного проекта, поэтому это исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, работа не предполагала определения функциональных, гематологических, генетических, биохимических особенностей жителей Таджикистана и их корреляции с соматотипом. Во-вторых, эти результаты требуют воспроизводимости в других группах сравнения (женщины, дети). В-третьих, необходимо обследовать выборку из других районов, сфокусировавшись на влиянии факторов среды, высокогорья, проживания в сельских и городских регионах Таджикистана на антропометрические особенности жителей республики.

ВЫВОДЫ

1. Антропометрический профиль и конституциональное разнообразие молодых мужчин — жителей Республики Таджикистан зависят от региона их постоянного проживания.

2. Город Душанбе, столица республики, характеризуется высокой урбанизацией, которая привела к созданию условий, повлиявших на уровень двигательной активности и питание молодежи. Субъекты из г. Душанбе отличаются высокорослостью, высокой толщиной подкожного жира, массивными костями, эндоморфизацией телосложения, а также распространением избытка массы тела и ожирения.

3. Их сверстники из ГБАО, региона с аграрной экономикой домохозяйств, требующей энергозатратного ручного труда, характеризовались антропометрическим дефицитом линейного роста, веса, массы костей, толщины подкожного жира в сочетании с преимущественной мезоморфностью соматотипа и высокой распространенностью дефицита питания.

Полученные результаты открывают возможность внедрения элементов персонализированного подхода к мониторингу здоровья жителей Таджикистана, выраженного в создании прогностических моделей нарушения нутритивного статуса и

связанных с ним патологий. Они также могут быть полезны для реализации программ спортивного отбора, основанных на анализе физического развития.

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. Buško K., Pastuszak A., Lipińska M., Lipińska M., Gryko K. Somatotype variables related to strength and power output in male basketball players. *Acta Bioeng Biomech.* 2017;19(2):161–167.
2. Ryan-Stewart H., Faulkner J., Jobson S. The influence of somatotype on anaerobic performance. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197761.
3. Sterkowicz-Przybycień K., Sterkowicz S., Biskup L., Żarów R., Kryst Ł., Ozimek M. Somatotype, body composition, and physical fitness in artistic gymnasts depending on age and preferred event. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211533.
4. Terzi E., Kalkavan A. To what extent do somatotype structures affect athletic performance in professional athletes? *J Sports Med Phys Fitness.* 2024;64(7):650–660.
5. Cinarli F.S., Buyukcelebi H., Esen O., Barasinska M., Cepicka L., Gabrys T., Nalbant U., Karayigit R. Does Dominant Somatotype Differentiate Performance of Jumping and Sprinting Variables in Young Healthy Adults? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):11873.

6. González Macías M.E., Flores J. Somatotype, anthropometric characteristics, body composition, and global flexibility range in artistic gymnasts and sport hoop athletes. *PLoS One*. 2024;19(10):e0312555.
7. Cárdenas-Fernández V., Chinchilla-Minguet J.L., Castillo-Rodríguez A. Somatotype and Body Composition in Young Soccer Players According to the Playing Position and Sport Success. *J Strength Cond Res*. 2019;33(7):1904–1911.
8. Pezelj L., Milavić B., Milić M. Anthropometric and Somatotype Profile of Elite Finn Class Sailors. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024;9(3):121.
9. Ciftci R., Kurtoglu A. Examination of the Effect of Somatotype Profiles on Athletic Performance Indicators in Children Aged 48-72 Months. *Cureus*. 2023;15(9):e45430.
10. Kubo A., Murata S., Abiko T., Tanaka S. The relationship between children's somatotypes, motor examination results, and motor skills: assessing 6- to 10-year-olds. *J Phys Ther Sci*. 2022;34(7):492–496.
11. Peña-González I., Fernández-Fernández J., Moya-Ramón M., Cervelló E. Relative Age Effect, Biological Maturation, and Coaches' Efficacy Expectations in Young Male Soccer Players. *Res Q Exerc Sport*. 2018;89(3):373–379.
12. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Гендерные различия размеров внутренних органов у 17-летних подростков с различными соматотипами. *Педиатр*. 2017;5(8):67–73.
13. Еркудов В.О., Скрипченко Н.В., Заславский Д.В. и др. Значение конституциональных факторов в развитии дефицита и избытка массы тела у подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(4):21–29.
14. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Роль конституции человека в формировании дефицита и избытка массы тела у детей различного возраста. *Педиатр*. 2020;1(2):33–42.
15. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Конституциональное разнообразие размеров внутренних органов у подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;2(64):94–99.
16. Galić B.S., Pavlica T., Udicki M., Stokić E., Mikalački M., Korovljev D., Čokorilo N., Drvendžija Z., Adamović D. Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(1):60–65.
17. Ibáñez-Zamacona M.E., Poveda A., Rebato E. Contribution of obesity associated genetic variants to anthropometric somatotype components. *Anthropol Anz*. 2019;76(2):101–111.
18. Liu X., Li W., Wen Y., Xu G., Zhou G., Qu Q., Hu Y., Saitierding Y., Mohetaer M., Buerlan Y., Zhong X., Xi H. Obesity and Heath-Carter Somatotyping of 3438 Adults in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China by Multivariate Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:659–670.
19. Yasuda T. Anthropometric, body composition, and somatotype characteristics of Japanese young women: Implications for normal-weight obesity syndrome and sarcopenia diagnosis criteria. *Interv Med Appl Sci*. 2019;11(2):117–121.
20. Browning D.J., Lee C. Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:811–818.
21. Çiftçi R. Evaluation of the effects of somatotype profiles on pain, proprioception, isokinetic muscle strength and kinesiophobia in patients with meniscopathy. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2023;36(6):1461–1468.
22. Divo M.J., Marin Oto M., Casanova Macario C., Cabrera Lopez C., de-Torres J.P., Marin Trigo J.M., Hersh C.P., Ezponda Casajús A., Maguire C., Pinto-Plata V.M., Polverino F., Ross J.C., DeMeo D., Bastarrika G., Silverman E.K., Celli B.R. Somatotypes trajectories during adulthood and their association with COPD phenotypes. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00122.
23. Ulubaba H.E., Cinarli F.S., Ciftci R., Ulutas O. Investigation of Kidney Morphology and Somatotype Components in Early-Stage Kidney Patients. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2023;57(3):353–358.
24. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Конституциональные особенности клеточного состава крови у подростков и юношей. *Морфология*. 2018;5(154):50–56.
25. Казакова Т.В., Николаев В.Г. Закономерности конституциональной изменчивости морфофункциональных показателей лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови. *Морфология*. 2009;1(135):49–52.
26. Christakoudi S., Tsilidis K.K., Evangelou E., Riboli E. Associations of obesity and body shape with erythrocyte and reticulocyte parameters in the UK Biobank cohort. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):161.
27. Казакова Т.В., Николаев В.Г. Физический статус и структура вегетативного тонуса юношей разных соматотипов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;41(4):74–77.
28. Subramanian S.K., Sharma V.K., Rajendran R. Assessment of heart rate variability for different somatotype category among adolescents. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(3).
29. Baranauskas M., Kupčiūnaitė I., Lieponienė J., Stukas R. Dominant Somatotype Development in Relation to Body Composition and Dietary Macronutrient Intake among High-Performance Athletes in Water, Cycling and Combat Sports. *Nutrients*. 2024;16(10):1493.
30. Irandoust K., Taheri M., Mirmoezzi M., H'mida C., Chtourou H., Trabelsi K., Ammar A., Nikolaidis P.T., Rosemann T., Knechtle B. The Effect of Aquatic Exercise on Postural Mobility of Healthy Older Adults with Endomorphic Somatotype. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4387.
31. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб.: Фолиант; 1998. EDN: VAJKDL
32. Колесников В.А., Руднев С.Г., Николаев Д.В. и др. О новом протоколе оценки соматотипа по схеме Хит-Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора состава тела. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2016;4:4–13.
33. Санчат Н.О., Курганская Т.М., Грицинская В.Л. Оценка и само-оценка физического развития у старших школьников в Республике Тыва. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):182–191. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.25.29.015.
34. Krzykała M., Karpowicz M., Strzelczyk R., Pluta B., Podciechowska K., Karpowicz K. Morphological asymmetry, sex and dominant somatotype among Polish youth. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238706.



35. Pereira S., Katzmarzyk P.T., Gomes T.N., Souza M., Chaves R.N., Santos F.K.D., Santos D., Hedeker D., Maia J.A.R. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Ann Hum Biol.* 2017;44(4):316–324.
36. Yang W.C., Fu C.M., Su B.W., Ouyang C.M., Yang K.C. Child Growth Curves in High-Altitude Ladakh: Results from a Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3652.
37. Her E.S., Park J.K., Oh Y.K. Influence of body shape on health-related quality of life in Korean adults: The mediating effect of self-rated health. *PLoS One.* 2023;18(10):e0293286.
38. Lizana P.A., González S., Lera L., Leyton B. Association between body composition, somatotype and socioeconomic status in Chilean children and adolescents at different school levels. *J Biosoc Sci.* 2018;50(1):53–69.
39. Розумбетов К.У., Ибраимова А.К. Определение ИМТ и телосложения девушек, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья. *Бюллетень науки и практики.* 2021;7(6):191–199.
40. Erkudov V.O., Rozumbetov K.U., González-Fernández F.T., Pugovkin A.P., Nazhimov I.I., Matchanov A.T., Ceylan H.İ. The Effect of Environmental Disasters on Endocrine Status, Hematology Parameters, Body Composition, and Physical Performance in Young Soccer Players: A Case Study of the Aral Sea Region. *Life.* 2023;13(7):1503.
41. Rozumbetov K.U., Matchanov A.T., Esemuratova S.P., Nisanova S.N. Characteristics of the distribution of somatotypes and assessment of physical development in girls living in the Republic of Karakalpakstan. *Theoretical & Applied Science.* 2021;6:130–134.
42. Абдрахманова Ш.З., Слажнева Т.И., Адаева А.А., Имашева Б.С., Арингазина А.М., Акимбаева А.А., Сулейманова Н.А. Антропометрические показатели недостаточной и избыточной массы тела детей младшего школьного возраста в Республике Казахстан. *Наука и Здравоохранение.* 2021;6(23):76–87.
43. Кононец И.Е., Адаева А.М., Уралиева Ч.К. Особенности вегетативного гомеостаза и физического развития подростков, проживающих в условиях низкогогорья Кыргызстана. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина».* 2021;6(53):155–161.
44. Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. *Педиатр.* 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52.
45. Комилова Б.И., Фозилов Н.С. Сравнительная оценка физического развития юношей и девушек Таджикистана. *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(2):73–79.
46. Николаева В.В., Шукуров Ф.А., Ашуrow А.Т. Этнические особенности роста и веса девушек Гиссарской Долины Таджикистана. *Электронный научный журнал «Биологии и интегративная медицина».* 2020;6(46):23–30.
47. Халимова Ф.Т., Назаров Дж.Т., Иргашева Дж. Индивидуально-типологическая характеристика студентов по их соматотипу. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина».* 2023;2(61):5–16.
48. Негашева М.А. Основы антропометрии: учебное пособие для обучающихся в образовательных организациях высшего образования по направлению 03.06.01 «Биология». М.: Экон-Информ; 2017.
49. Carter J.E.L., Heath B.H. Somatotyping. Development and Applications; Cambridge University Press: Cambridge, UK; 1990.
50. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5–99.
51. Сазонова О.В., Дабуров К.Н., Горбачев Д.О., Бородина Л.М., Гаврюшин М.Ю., Шарифов Р.Н., Рахмоналиев О.Б. Изучение соблюдения принципов рационального питания различными профессиональными группами, проживающими в Российской Федерации и Республике Таджикистан. *Наука и инновации в медицине.* 2020;5(3):154–158.
52. Абдуллозода С.М. Распространенность ожирения среди взрослого населения Таджикистана. *Вестник Авиценны.* 2022;24(1):1928.
53. Абдуллозода С.М., Усманова Г.М. Скрининг ожирения среди взрослого населения Таджикистана (на примере пилотных районов). *Вестник Авиценны.* 2023;25(3):356–369.
54. Пирматова М.А., Пирматова Т. Факторы риска избыточного веса и ожирения среди молодежи Таджикистана. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2021;4-2(106):185–187.
55. Абдуллаева Н.Ш., Олимова К.С. Особенности физического развития детей раннего возраста г. Душанбе. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* 2018;8(2).
56. Гулов М.К., Абдуллоев С.М., Гулбекова З.А., Махмудов Х.Р. Скрининг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди населения высокогорной местности Таджикистана. *Вестник Авиценны.* 2020;22(2):209–221.
57. Абдуллозода С.М., Усманова Г.М., Кобилов К.К., Умарова З.А. Содержание лептина у взрослого населения Республики Таджикистан с различным индексом массы тела. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.* 2023d;3:5–12.
58. Абдуллозода С.М. Эпидемиология сахарного диабета среди взрослого населения Таджикистана. *Здравоохранение Таджикистана.* 2021;4:11–23.
59. Matthys B., Steinmann P., Karimova G., Tagoev T., Abdurahmonov A., Costa J., Kasimova S.J., Wyss K. Prevalence of impaired glucose metabolism and potential predictors: a rapid appraisal among ≥45 years old residents of southern Tajikistan. *J Diabetes.* 2015;7(4):540–547.
60. Valente-dos-Santos J., Coelho-e-Silva M.J., Simões F., Figueiredo A.J., Leite N., Elferink-Gemser M.T., Malina R.M., Sherar L. Modeling developmental changes in functional capacities and soccer-specific skills in male players aged 11–17 years. *Pediatr Exerc Sci.* 2012;24(4):603–621.
61. Slimani M., Nikolaidis P.T. Anthropometric and physiological characteristics of male soccer players according to their competitive level, playing position and age group: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019;59(1):141–163.

62. Pastuszek A., Gajewski J., Buško K. The impact of skinfolds measurement on somatotype determination in Heath-Carter method. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222100.
63. Sousa S., Morais I.L., Albuquerque G., Gelormini M., Casal S., Pinho O., Motta C., Damasceno A., Moreira P., Breda J., Lunet N., Padrão P. A Cross-Sectional Study of the Street Foods Purchased by Customers in Urban Areas of Central Asia. *Nutrients*. 2021;13(10):3651.
64. Каюмов А.К. Ватанбекова Г.С. Влияние высокогорья и среднегорья на антропометрические показатели мальчиков в возрасте до трех лет. *Вестник Авиценны*. 2009;4(41):103–106.
65. Andrade L.D., Vilca N.G., Figueroa M.I., Martínez J.I., Alfaro Gómez E.L., Dipierri J.E. Somatotype altitudinal variation and its relationship with the nutritional status of children in the Jujuy province, Argentina. *Am J Hum Biol*. 2023;35(9):e23910.
66. Quinn E.A., Sangmo J., Burack S., Childs G. Childhood growth and education migration among ethnic Tibetan children from Nepal. *Am J Biol Anthropol*. 2023;180(3):427–441.
67. Baye K., Hirvonen K. Evaluation of Linear Growth at Higher Altitudes. *JAMA Pediatr*. 2020;174(10):977–984.
68. Dang S., Yan H., Yamamoto S. High altitude and early childhood growth retardation: new evidence from Tibet. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(3):342–348.
69. Rannan-Eliya R.P., Hossain S.M., Anuranga C., Wickramasinghe R., Jayatissa R., Abeykoon A.T. Trends and determinants of childhood stunting and underweight in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013;58(1):10–18.
70. Bustamante A., Santos C., Pereira S., Freitas D., Katzmarzyk P.T., Maia J. Regional variation in growth status. The Peruvian health and optimist growth study. *Am J Hum Biol*. 2022;34(5):e23704.
71. Sanchez-Macedo L., Vidal-Espinoza R., Minango-Negrete J., Ronque E.V., Campos L.F.C.C., Fuentes-López J., Vargas-Ramos E., Rivera-Portugal M., Cossio-Bolaños M., Gomez-Campos R. Parameters of pubertal growth spurt in children and adolescents living at high altitude in Peru. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(2):189–195.
72. Cossio-Bolaños M.A., Vidal-Espinoza R., Minango-Negrete J., Olivares P.R., Urzua-Alul L., de Campos L.F.C.C., Fuentes-López J., Sanchez-Macedo L., Diaz-Bonilla E., Torres-Galvis C., Gomez-Campos R. Estimation of Pubertal Growth Spurt Parameters in Children and Adolescents Living at Moderate Altitude in Colombia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:718292.
73. Dolma P., Angchuk P.T., Jain V., Dadhwal V., Kular D., Williams D.J., Montgomery H.E., Hillman S.L. High-altitude population neonatal and maternal phenotypes associated with birthweight protection. *Pediatr Res*. 2022;91(1):137–142.
74. Weitz C.A., Garruto R.M. Stunting and the Prediction of Lung Volumes Among Tibetan Children and Adolescents at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2015;16(4):306–317.
75. Racine H.L., Serrat M.A. The Actions of IGF-1 in the Growth Plate and Its Role in Postnatal Bone Elongation. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):210–227.
76. Sharma V., Varshney R., Sethy N.K. Human adaptation to high altitude: a review of convergence between genomic and proteomic signatures. *Hum Genomics*. 2022;16(1):21.
77. Santos C., Bustamante A., Katzmarzyk P.T., Vasconcelos O., Garganta R., Freitas D., Mirzaei-Salehabadi S., Maia J. Growth velocity curves and pubertal spurt parameters of Peruvian children and adolescents living at different altitudes. The Peruvian health and optimist growth study. *Am J Hum Biol*. 2019;31(6):e23301.
78. Martínez J.I., Figueroa M.I., Alfaro Gómez E.L., Dipierri J.E. New-born anthropometry, maternal capital, and altitude in the highland population from the province of Jujuy, Argentina. *Am J Phys Anthropol*. 2021;175(1):25–35.
79. Potocka N., Skrzypa M., Zadarko-Domaradzka M., Barabasz Z., Penar-Zadarko B., Sakowicz A., Zadarko E., Zawlik I. Effects of the Trp64Arg Polymorphism in the *ADRB3* Gene on Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Physical Activity in Healthy Adults. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1541.
80. Potocka N., Penar-Zadarko B., Skrzypa M., Braun M., Zadarko-Domaradzka M., Ozimek M., Nizioł-Babiarz E., Barabasz Z., Zawlik I., Zadarko E. Association of *ACTN3* Polymorphism with Body Somatotype and Cardiorespiratory Fitness in Young Healthy Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1489.
81. Mehata S., Shrestha N., Ghimire S., Atkins E., Karki D.K., Mishra S.R. Association of altitude and urbanization with hypertension and obesity: analysis of the Nepal Demographic and Health Survey 2016. *Int Health*. 2021;13(2):151–160.
82. Li X., Li Y., Xing X., Liu Y., Zhou Z., Liu S., Tian Y., Nima Q., Yin L., Yu B. Urban-rural disparities in the association between long-term exposure to high altitude and malnutrition among children under 5 years old: evidence from a cross-sectional study in Tibet. *Public Health Nutr*. 2023;26(4):844–853.
83. Maxfield A., Hadley C., Hruschka D.J. The relationship between altitude and BMI varies across low- and middle-income countries. *Am J Hum Biol*. 2024;36(5):e24036.
84. Абдуллозода С.М., Усманова Г.М., Гулбекова З.А. Маркеры окислительного стресса и антиоксидантной защиты при ожирении. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2023b;3:5–13.
85. Абдуллозода С.М., Усманова Г.М., Кобилов К.К., Умарова З.А. Особенности обмена тиреоидных гормонов при ожирении. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2023c;2:5–12.
86. Deshpande A., Ramachandran R. Early childhood stunting and later life outcomes: A longitudinal analysis. *Econ Hum Biol*. 2022;44:101099.
87. Robinson J.A., Dinh P.T.T. High doses of a national preschool program are associated with the long-term mitigation of adverse outcomes in cognitive development and life satisfaction among children who experience early stunting: a multi-site longitudinal study in Vietnam. *Front Public Health*. 2023;11:1087349.
88. Kulkarni S., Ramakrishnan U., Dearden K.A., Marsh D.R., Ha T.T., Tran T.D., Pachón H. Greater length-for-age increases the odds of attaining motor milestones in Vietnamese children aged 5-18 months. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):241–246.
89. Tan S.Y., Poh B.K., Sekartini R., Rojroongwasinkul N., Tran T.N., Wong J.E., Novita Chandra D., Pongcharoen T., Tran K.V., Actis-Goretti L., Vonk M.M., Ng S.A., Parikh P., Khouw I.,



- SEANUTS II Study Group. South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS) II — a multi-country evaluation of nutrition and lifestyle indicators in children aged 12 years and below: rationale and design. *Public Health Nutr.* 2024;27(1):e150.
90. Caulfield L.E., de Onis M., Blössner M., Black R.E. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):193–198.
 91. Müller O., Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ.* 2005;173(3):279–286.
 92. Yang L.T., Wang N., Li Z.X., Liu C., He X., Zhang J.F., Han H., Wen Y.F., Qian Y.H., Xi H.J. Study on the adult physique with the Heath-Carter anthropometric somatotype in the Han of Xi'an, China. *Anat Sci Int.* 2016;91(2):180–187.
 93. Sánchez-Macedo L., Vidal-Espinoza R., Gómez-Campos R., Díaz-Bonilla E., Torres-Galvis C.L., Urzua-Alul L., Castelli-Correia de Campos L.F., Sulla Torres J., Lee-Andruske C., Cossio Bolaños M. Physical growth of children and adolescents living at a moderate altitude: proposed percentiles based on age and sex. *Nutr Hosp.* 2021;38(6):1238–1247.
 94. Wu S., Hsu L.A., Teng M.S., Chou H.H., Ko Y.L. Differential Genetic and Epigenetic Effects of the KLF14 Gene on Body Shape Indices and Metabolic Traits. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4165.
 10. Kubo A., Murata S., Abiko T., Tanaka S. The relationship between children's somatotypes, motor examination results, and motor skills: assessing 6- to 10-year-olds. *J Phys Ther Sci.* 2022;34(7):492–496.
 11. Peña-González I., Fernández-Fernández J., Moya-Ramón M., Cervelló E. Relative Age Effect, Biological Maturation, and Coaches' Efficacy Expectations in Young Male Soccer Players. *Res Q Exerc Sport.* 2018;89(3):373–379.
 12. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya et al. Gender differences in the size of internal organs in 17-year-old adolescents with different somatotypes. *Pediatr.* 2017;5(8):67–73. (In Russian).
 13. Erkudov V.O., Skripchenko N.V., Zaslavsky D.V. et al. Significance of constitutional factors in the development of body weight deficiency and excess in adolescents. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019;14(4):21–29. (In Russian).
 14. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. et al. The role of human constitution in the formation of deficit and excess body weight in children of different ages. *Pediatr.* 2020;1(2):33–42. (In Russian).
 15. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. et al. Constitutional diversity of internal organ sizes in adolescents. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019;2(64):94–99. (In Russian).
 16. Galić B.S., Pavlica T., Udicki M., Stokić E., Mikalački M., Korovljev D., Čokorilo N., Drvendžija Z., Adamović D. Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(1):60–65.
 17. Ibáñez-Zamacona M.E., Poveda A., Rebato E. Contribution of obesity associated genetic variants to anthropometric somatotype components. *Anthropol Anz.* 2019;76(2):101–111.
 18. Liu X., Li W., Wen Y., Xu G., Zhou G., Qu Q., Hu Y., Saitierding Y., Mohtaer M., Buerlan Y., Zhong X., Xi H. Obesity and Heath-Carter Somatotyping of 3438 Adults in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China by Multivariate Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:659–670.
 19. Yasuda T. Anthropometric, body composition, and somatotype characteristics of Japanese young women: Implications for normal-weight obesity syndrome and sarcopenia diagnosis criteria. *Interv Med Appl Sci.* 2019;11(2):117–121.
 20. Browning D.J., Lee C. Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:811–818.
 21. Çiftçi R. Evaluation of the effects of somatotype profiles on pain, proprioception, isokinetic muscle strength and kinesiophobia in patients with meniscopathy. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023;36(6):1461–1468.
 22. Divo M.J., Marin Oto M., Casanova Macario C., Cabrera Lopez C., de-Torres J.P., Marin Trigo J.M., Hersh C.P., Ezponda Casajús A., Maguire C., Pinto-Plata V.M., Polverino F., Ross J.C., DeMeo D., Bastarrika G., Silverman E.K., Celli B.R. Somatotypes trajectories during adulthood and their association with COPD phenotypes. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00122.
 23. Ulubaba H.E., Cinarli F.S., Ciftci R., Ulutas O. Investigation of Kidney Morphology and Somatotype Components in Early-Stage Kidney Patients. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023;57(3):353–358.
 24. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. et al. Constitutional features of blood cellular composition in adolescents and young men. *Morfologiya.* 2018;5(154):50–56. (In Russian).

REFERENCES

1. Buško K., Pastuszak A., Lipińska M., Lipińska M., Gryko K. Somatotype variables related to strength and power output in male basketball players. *Acta Bioeng Biomech.* 2017;19(2):161–167.
2. Ryan-Stewart H., Faulkner J., Jobson S. The influence of somatotype on anaerobic performance. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197761.
3. Sterkowicz-Przybycień K., Sterkowicz S., Biskup L., Żarów R., Kryst Ł., Ozimek M. Somatotype, body composition, and physical fitness in artistic gymnasts depending on age and preferred event. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211533.
4. Terzi E., Kalkavan A. To what extent do somatotype structures affect athletic performance in professional athletes? *J Sports Med Phys Fitness.* 2024;64(7):650–660.
5. Cinarli F.S., Buyukcelebi H., Esen O., Barasinska M., Cepicka L., Gabrys T., Nalbant U., Karayigit R. Does Dominant Somatotype Differentiate Performance of Jumping and Sprinting Variables in Young Healthy Adults? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):11873.
6. González Macías M.E., Flores J. Somatotype, anthropometric characteristics, body composition, and global flexibility range in artistic gymnasts and sport hoop athletes. *PLoS One.* 2024;19(10):e0312555.
7. Cárdenas-Fernández V., Chinchilla-Minguet J.L., Castillo-Rodríguez A. Somatotype and Body Composition in Young Soccer Players According to the Playing Position and Sport Success. *J Strength Cond Res.* 2019;33(7):1904–1911.
8. Pezelj L., Milavić B., Milić M. Anthropometric and Somatotype Profile of Elite Finn Class Sailors. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2024;9(3):121.
9. Ciftci R., Kurtoglu A. Examination of the Effect of Somatotype Profiles on Athletic Performance Indicators in Children Aged 48–72 Months. *Cureus.* 2023;15(9):e45430.

25. Kazakova T.V., Nikolaev V.G. Regularities of constitutional variability of morphofunctional parameters of lymphocytes and neutrophilic granulocytes of blood. *Morfologija*. 2009;1(135):49–52. (In Russian).
26. Christakoudi S., Tsilidis K.K., Evangelou E., Riboli E. Associations of obesity and body shape with erythrocyte and reticulocyte parameters in the UK Biobank cohort. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):161.
27. Kazakova T.V., Nikolaev V.G. Physical status and structure of vegetative tone of young men of different somatotypes. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2006;41(4):74–77. (In Russian).
28. Subramanian S.K., Sharma V.K., Rajendran R. Assessment of heart rate variability for different somatotype category among adolescents. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(3).
29. Baranauskas M., Kupčiūnaitė I., Lieponienė J., Stukas R. Dominant Somatotype Development in Relation to Body Composition and Dietary Macronutrient Intake among High-Performance Athletes in Water, Cycling and Combat Sports. *Nutrients*. 2024;16(10):1493.
30. Irandoust K., Taheri M., Mirmoezzi M., H'mida C., Chtourou H., Trabelsi K., Ammar A., Nikolaidis P.T., Rosemann T., Knechtle B. The Effect of Aquatic Exercise on Postural Mobility of Healthy Older Adults with Endomorphic Somatotype. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4387.
31. Voroncov I.M., Fateeva E.M. Natural feeding of children. Its significance and support. Saint Petersburg: Foliant; 1998. (In Russian). EDN: VAJKDL.
32. Kolesnikov V.A., Rudnev S.G., Nikolaev D.V. et al. On a new protocol for assessing somatotype by Heath-Carter scheme in the software of bioimpedance body composition analyzer. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologija*. 2016;4:4–13. (In Russian).
33. Sanchat N.O., Kurganskaya T.M., Gricinskaya V.L. Assessment and self-assessment of physical development among senior schoolchildren in the Republic of Tuva. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):182–191. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2024.25.29.015.
34. Krzykała M., Karpowicz M., Strzelczyk R., Pluta B., Podciechowska K., Karpowicz K. Morphological asymmetry, sex and dominant somatotype among Polish youth. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238706.
35. Pereira S., Katzmarzyk P.T., Gomes T.N., Souza M., Chaves R.N., Santos F.K.D., Santos D., Hedeker D., Maia J.A.R. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Ann Hum Biol*. 2017;44(4):316–324.
36. Yang W.C., Fu C.M., Su B.W., Ouyang C.M., Yang K.C. Child Growth Curves in High-Altitude Ladakh: Results from a Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3652.
37. Her E.S., Park J.K., Oh Y.K. Influence of body shape on health-related quality of life in Korean adults: The mediating effect of self-rated health. *PLoS One*. 2023;18(10):e0293286.
38. Lizana P.A., González S., Lera L., Leyton B. Association between body composition, somatotype and socioeconomic status in Chilean children and adolescents at different school levels. *J Biosoc Sci*. 2018;50(1):53–69.
39. Rozumbetov K.U., Ibraimova A.K. Determination of BMI and physique of girls living in ecologically unfavorable conditions of the Aral Sea region. *Bjulleten' nauki i praktiki*. 2021;7(6):191–199. (In Russian).
40. Erkudov V.O., Rozumbetov K.U., González-Fernández F.T., Pugovkin A.P., Nazhimov I.I., Matchanov A.T., Ceylan H.İ. The Effect of Environmental Disasters on Endocrine Status, Hematology Parameters, Body Composition, and Physical Performance in Young Soccer Players: A Case Study of the Aral Sea Region. *Life*. 2023;13(7):1503.
41. Rozumbetov K.U., Matchanov A.T., Esemuratova S.P., Nisanova S.N. Characteristics of the distribution of somatotypes and assessment of physical development in girls living in the Republic of Karakalpakstan. *Theoretical & Applied Science*. 2021;6:130–134.
42. Abdrakhmanova Sh.Z., Slazhneva T.I., Adaeva A.A., Imasheva B.S., Aringazina A.M., Akimbayeva A.A., Suleimanova N.A. Anthropometric indicators of underweight and overweight of children of primary school age in the Republic of Kazakhstan. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2021;6(23):76–87. (In Russian).
43. Kononets I.E., Adaeva A.M., Uralieva Ch.K. Features of vegetative homeostasis and physical development of adolescents living in the low mountains of Kyrgyzstan. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal "Biologija i integrativnaja medicina"*. 2021;6(53):155–161. (In Russian).
44. Sattarov A.E., Karelina N.R. Features of growth processes in boys and boys of different proportions and physique living in the southern part of Kyrgyzstan. *Pediatr*. 2018;9(5):47–52. (In Russian). DOI: 10.17816/PED9547-52.
45. Komilova B.I., Fozilov N.S. Comparative assessment of physical development of young men and girls in Tajikistan. *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(2):73–79. (In Russian).
46. Nikolaeva V.V., Shukurov F.A., Ashurov A.T. Ethnic peculiarities of growth and weight of girls of the Hissar Valley of Tajikistan. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal "Biologii i integrativnaja medicina"*. 2020;6(46):23–30. (In Russian).
47. Khalimova F.T., Nazarov J.T., Irgasheva J. Individual-typological characterization of students by their somatotype. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal "Biologija i integrativnaja medicina"*. 2023;2(61):5–16. (In Russian).
48. Negasheva M.A. Fundamentals of anthropometry: textbook for students in educational organizations of higher education in the direction 03.06.01 "Biology". Moscow: Econ-Inform; 2017. (In Russian).
49. Carter J.E.L., Heath B.H. Somatotyping. Development and Applications; Cambridge University Press: Cambridge, UK; 1990.
50. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary clinical recommendations "Treatment of obesity and comorbid diseases". *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(1):5–99. (In Russian).
51. Sazonova O.V., Daburov K.N., Gorbachev D.O., Borodina L.M., Gavryushin M.Y., Sharifov R.N., Rakhmonaliev O.B. Study of adherence to the principles of rational nutrition by different professional groups living in the Russian Federation and the Republic of Tajikistan. *Nauka i innovacii v medicine*. 2020;5(3):154–158. (In Russian).



52. Abdullozoda S.M. Prevalence of obesity among the adult population of Tajikistan. *Vestnik Avicenny*. 2022;24(1):1928. (In Russian).
53. Abdullozoda S.M., Usmanova G.M. Screening of obesity among the adult population of Tajikistan (on the example of pilot districts). *Vestnik Avicenny*. 2023;25(3):356–369. (In Russian).
54. Pirmatova M.A., Pirmatova T. Risk factors of overweight and obesity among young people of Tajikistan. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2021;4-2(106):185–187. (In Russian).
55. Abdullaeva N.Sh., Olimova K.S. Features of physical development of children of early age in Dushanbe. *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana*. 2018;8(2). (In Russian).
56. Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov H.R. Screening of risk factors for chronic non-infectious diseases among the population of high mountainous areas of Tajikistan. *Vestnik Avicenny*. 2020;22(2):209–221. (In Russian).
57. Abdullozoda S.M., Usmanova G.M., Kobilov K.K., Umarova Z.A. Leptin content in the adult population of the Republic of Tajikistan with different body mass index. *Medicinskij vestnik Nacional'noj akademii nauk Tadjikistana*. 2023d;3:5–12. (In Russian).
58. Abdullozoda S.M. Epidemiology of diabetes mellitus among the adult population of Tajikistan. *Zdravoohranenie Tadjikistana*. 2021;4:11–23. (In Russian).
59. Matthys B., Steinmann P., Karimova G., Tagoev T., Abdurahmonov A., Costa J., Kasimova S.J., Wyss K. Prevalence of impaired glucose metabolism and potential predictors: a rapid appraisal among ≥ 45 years old residents of southern Tajikistan. *J Diabetes*. 2015;7(4):540–547.
60. Valente-dos-Santos J., Coelho-e-Silva M.J., Simões F., Figueiredo A.J., Leite N., Elferink-Gemser M.T., Malina R.M., Sherar L. Modeling developmental changes in functional capacities and soccer-specific skills in male players aged 11–17 years. *Pediatr Exerc Sci*. 2012;24(4):603–621.
61. Slimani M., Nikolaidis P.T. Anthropometric and physiological characteristics of male soccer players according to their competitive level, playing position and age group: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(1):141–163.
62. Pastuszak A., Gajewski J., Buško K. The impact of skinfolds measurement on somatotype determination in Heath-Carter method. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222100.
63. Sousa S., Morais I.L., Albuquerque G., Gelormini M., Casal S., Pinho O., Motta C., Damasceno A., Moreira P., Breda J., Lunet N., Padrão P. A Cross-Sectional Study of the Street Foods Purchased by Customers in Urban Areas of Central Asia. *Nutrients*. 2021;13(10):3651.
64. Kayumov A.K., Vatanbekova G.S. Influence of high and middle mountains on anthropometric indices of boys aged up to three years. *Vestnik Avicenny*. 2009;4(41):103–106. (In Russian).
65. Andrade L.D., Vilca N.G., Figueroa M.I., Martínez J.I., Alfaro Gómez E.L., Dipierri J.E. Somatotype altitudinal variation and its relationship with the nutritional status of children in the Jujuy province, Argentina. *Am J Hum Biol*. 2023;35(9):e23910.
66. Quinn E.A., Sangmo J., Burack S., Childs G. Childhood growth and education migration among ethnic Tibetan children from Nepal. *Am J Biol Anthropol*. 2023;180(3):427–441.
67. Baye K., Hirvonen K. Evaluation of Linear Growth at Higher Altitudes. *JAMA Pediatr*. 2020;174(10):977–984.
68. Dang S., Yan H., Yamamoto S. High altitude and early childhood growth retardation: new evidence from Tibet. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(3):342–348.
69. Rannan-Eliya R.P., Hossain S.M., Anuranga C., Wickramasinghe R., Jayatissa R., Abeykoon A.T. Trends and determinants of childhood stunting and underweight in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013;58(1):10–18.
70. Bustamante A., Santos C., Pereira S., Freitas D., Katzmarzyk P.T., Maia J. Regional variation in growth status. The Peruvian health and optimism growth study. *Am J Hum Biol*. 2022;34(5):e23704.
71. Sanchez-Macedo L., Vidal-Espinoza R., Minango-Negrete J., Ronque E.V., Campos L.F.C.C., Fuentes-López J., Vargas-Ramos E., Rivera-Portugal M., Cossio-Bolaños M., Gomez-Campos R. Parameters of pubertal growth spurt in children and adolescents living at high altitude in Peru. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(2):189–195.
72. Cossio-Bolaños M.A., Vidal-Espinoza R., Minango-Negrete J., Olivares P.R., Urzua-Alul L., de Campos L.F.C.C., Fuentes-López J., Sanchez-Macedo L., Diaz-Bonilla E., Torres-Galvis C., Gomez-Campos R. Estimation of Pubertal Growth Spurt Parameters in Children and Adolescents Living at Moderate Altitude in Colombia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:718292.
73. Dolma P., Angchuk P.T., Jain V., Dadhwal V., Kular D., Williams D.J., Montgomery H.E., Hillman S.L. High-altitude population neonatal and maternal phenotypes associated with birthweight protection. *Pediatr Res*. 2022;91(1):137–142.
74. Weitz C.A., Garruto R.M. Stunting and the Prediction of Lung Volumes Among Tibetan Children and Adolescents at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2015;16(4):306–317.
75. Racine H.L., Serrat M.A. The Actions of IGF-1 in the Growth Plate and Its Role in Postnatal Bone Elongation. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):210–227.
76. Sharma V., Varshney R., Sethy N.K. Human adaptation to high altitude: a review of convergence between genomic and proteomic signatures. *Hum Genomics*. 2022;16(1):21.
77. Santos C., Bustamante A., Katzmarzyk P.T., Vasconcelos O., Garganta R., Freitas D., Mirzaei-Salehabadi S., Maia J. Growth velocity curves and pubertal spurt parameters of Peruvian children and adolescents living at different altitudes. The Peruvian health and optimism growth study. *Am J Hum Biol*. 2019;31(6):e23301.
78. Martínez J.I., Figueroa M.I., Alfaro Gómez E.L., Dipierri J.E. New-born anthropometry, maternal capital, and altitude in the highland population from the province of Jujuy, Argentina. *Am J Phys Anthropol*. 2021;175(1):25–35.
79. Potocka N., Skrzypa M., Zadarko-Domaradzka M., Barabasz Z., Penar-Zadarko B., Sakowicz A., Zadarko E., Zawlik I. Effects of the Trp64Arg Polymorphism in the ADRB3 Gene on Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Physical Activity in Healthy Adults. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1541.
80. Potocka N., Penar-Zadarko B., Skrzypa M., Braun M., Zadarko-Domaradzka M., Ozimek M., Nizioł-Babiarz E., Barabasz Z., Zawlik I., Zadarko E. Association of ACTN3 Polymorphism with Body

- Somatotype and Cardiorespiratory Fitness in Young Healthy Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1489.
81. Mehata S., Shrestha N., Ghimire S., Atkins E., Karki D.K., Mishra S.R. Association of altitude and urbanization with hypertension and obesity: analysis of the Nepal Demographic and Health Survey 2016. *Int Health*. 2021;13(2):151–160.
 82. Li X., Li Y., Xing X., Liu Y., Zhou Z., Liu S., Tian Y., Nima Q., Yin L., Yu B. Urban-rural disparities in the association between long-term exposure to high altitude and malnutrition among children under 5 years old: evidence from a cross-sectional study in Tibet. *Public Health Nutr*. 2023;26(4):844–853.
 83. Maxfield A., Hadley C., Hruschka D.J. The relationship between altitude and BMI varies across low- and middle-income countries. *Am J Hum Biol*. 2024;36(5):e24036.
 84. Abdullozoda S.M., Usmanova G.M., Gulbekova Z.A. Markers of oxidative stress and antioxidant defense in obesity. *Vestnik posle-diplomnogo obrazovanija v sfere zdravoozhenija*. 2023b;3:5–13. (In Russian).
 85. Abdullozoda S.M., Usmanova G.M., Kobilov K.K., Umarova Z.A. Features of thyroid hormone metabolism in obesity. *Vestnik posle-diplomnogo obrazovanija v sfere zdravoozhenija*. 2023c;2:5–12. (In Russian).
 86. Deshpande A., Ramachandran R. Early childhood stunting and later life outcomes: A longitudinal analysis. *Econ Hum Biol*. 2022;44:101099.
 87. Robinson J.A., Dinh P.T.T. High doses of a national preschool program are associated with the long-term mitigation of adverse outcomes in cognitive development and life satisfaction among children who experience early stunting: a multi-site longitudinal study in Vietnam. *Front Public Health*. 2023;11:1087349.
 88. Kulkarni S., Ramakrishnan U., Dearden K.A., Marsh D.R., Ha T.T., Tran T.D., Pachón H. Greater length-for-age increases the odds of attaining motor milestones in Vietnamese children aged 5–18 months. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):241–246.
 89. Tan S.Y., Poh B.K., Sekartini R., Rojroongwasinkul N., Tran T.N., Wong J.E., Novita Chandra D., Pongcharoen T., Tran K.V., Actis-Goretta L., Vonk M.M., Ng S.A., Parikh P., Khouw I., SEANUTS II Study Group. South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS) II — a multi-country evaluation of nutrition and lifestyle indicators in children aged 12 years and below: rationale and design. *Public Health Nutr*. 2024;27(1):e150.
 90. Caulfield L.E., de Onis M., Blössner M., Black R.E. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):193–198.
 91. Müller O., Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ*. 2005;173(3):279–286.
 92. Yang L.T., Wang N., Li Z.X., Liu C., He X., Zhang J.F., Han H., Wen Y.F., Qian Y.H., Xi H.J. Study on the adult physique with the Heath-Carter anthropometric somatotype in the Han of Xi'an, China. *Anat Sci Int*. 2016;91(2):180–187.
 93. Sánchez-Macedo L., Vidal-Espinoza R., Gómez-Campos R., Díaz-Bonilla E., Torres-Galvis C.L., Urzua-Alul L., Castelli-Correia de Campos L.F., Sulla Torres J., Lee-Andruske C., Cossio Bolaños M. Physical growth of children and adolescents living at a moderate altitude: proposed percentiles based on age and sex. *Nutr Hosp*. 2021;38(6):1238–1247.
 94. Wu S., Hsu L.A., Teng M.S., Chou H.H., Ko Y.L. Differential Genetic and Epigenetic Effects of the KLF14 Gene on Body Shape Indices and Metabolic Traits. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4165.

УДК 611.313.018.7:599.323.4
DOI: 10.56871/RBR.2025.36.39.003

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОГО МОРФОГЕНА ГИДРЫ И ЦИКЛОФОСФАНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭПИТЕЛИЯ ПИЩЕВОДА МЫШЕЙ

© Виолетта Валерьевна Кулаева¹, Елена Анатольевна Исеева¹, Ирина Валерьевна Леонтьева¹, Наталья Рафаиловна Карелина², Линард Юрьевич Артюх³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195272, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72А, Российская Федерация

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Ирина Валерьевна Леонтьева — к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

Для цитирования: Кулаева В.В., Исеева Е.А., Леонтьева И.В., Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю. Влияние пептидного морфогена гидры и циклофосфана на морфометрические и гистохимические параметры эпителия пищевода мышей. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.39.003>

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 06.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Эзофагиты различной этиологии, метаплазия (болезнь Барретта) и рак представляют серьезную проблему на современном этапе развития медицины. Понимание регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия пищевода критически важно для разработки эффективных терапевтических стратегий. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ воздействия пептидного морфогена гидры и цитостатического препарата циклофосфана на морфометрические и гистохимические параметры эпителия пищевода у мышей, с особым вниманием к изменениям тканевой организации, характеризующимся как гетероморфия. Впервые представлен комплексный подход, объединяющий морфометрические, гистохимические и иммуногистохимические методы для оценки влияния этих препаратов на пролиферацию и метаболизм эпителиальных клеток. **Материалы и методы.** В эксперименте использовали 45 белых беспородных мышей. Группам животных вводили внутривенно пептидный морфоген гидры (ПМГ) (100 мкг/кг) или циклофосфана (ЦФ) (400 мг/кг) в течение 5 дней, контрольная группа, получала физиологический раствор. Гистологический анализ, морфометрия, гистохимия (активность НАДН-диафоразы и сукцинатдегидрогеназы) и иммуногистохимия (выявление ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA) проводились через 24 часа после последней инъекции. **Результаты** показали, что пептидный морфоген гидры индуцирует гиперплазию эпителия, преимущественно за счет шиповатого слоя, и повышает активность НАДН-диафоразы и сукцинатдегидрогеназы, а также пролиферативный индекс. Циклофосфан вызывает гиперкератоз, нарушение дифференцировки и снижение активности ферментов с парадоксальным начальным увеличением, а затем снижением пролиферативной активности. **Выводы.** Пептидный морфоген гидры и циклофосфан вызывают противоположные изменения в эпителии пищевода, усиливая его гетероморфию. Полученные данные важны для понимания патогенеза осложнений химиотерапии и разработки новых стратегий лечения заболеваний пищевода.

Ключевые слова: эпителий пищевода, гетероморфия, циклофосфан, пептидный морфоген гидры

DOI: 10.56871/RBR.2025.36.39.003

MORPHOMETRIC AND HISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE ESOPHAGEAL EPITHELIUM AFTER ADMINISTRATION OF MORPHOGEN AND CYTOSTATIC DRUG

© Violetta V. Kulaeva¹, Yelena A. Iseeva¹, Irina V. Leontieva, Natalia R. Karelina², Linard Yu. Artyukh³

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² Saint Petersburg Medical and Social Institute. 72 lit. A Kondratievsky ave., Saint Petersburg 195271 Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Irina V. Leontieva— Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

For citation: Kulaeva VV, Iseeva YeA, Leontieva IV, Karelina NR, Artyukh LYu. Morphometric and histochemical characteristics of the esophageal epithelium after administration of morphogen and cytostatic drug. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.39.003>

Received: 03.02.2025

Revised: 06.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Esophagitis of various etiologies, metaplasia (Barrett's disease) and cancer are a serious problem at the current stage of medical development. Understanding the regulation of esophageal epithelial proliferation and differentiation is crucial for developing effective therapeutic strategies. **The aim of the study** was to conduct a comparative analysis of the effects of the peptide morphogen hydra and the cytostatic drug cyclophosphamide on the morphometric and histochemical parameters of the esophageal epithelium in mice, with special attention to changes in tissue organization characterized as heteromorphism. For the first time, a comprehensive approach combining morphometric, histochemical, and immunohistochemical methods is presented to assess the effect of these drugs on epithelial cell proliferation and metabolism. **Materials and methods.** 45 white mongrel mice were used in the experiment. Groups of animals were injected intraperitoneally with the peptide morphogen hydra (PMG) (100 mcg/kg) or cyclophosphamide (CF) (400 mg/kg) for 5 days, the control group received saline solution. Histological analysis, morphometry, histochemistry (NADH-diaphorase and succinate dehydrogenase activity), and immunohistochemistry (detection of nuclear antigen of proliferating PCNA cells) were performed 24 hours after the last injection. **The results** showed that the peptide morphogen of hydra induces epithelial hyperplasia, mainly due to the spiny layer, and increases the activity of NADH-diaphorase and succinate dehydrogenase, as well as the proliferative index. Cyclophosphamide causes hyperkeratosis, impaired differentiation, and decreased enzyme activity, with a paradoxical initial increase and then decrease in proliferative activity. **Conclusions.** The peptide morphogen of hydra and cyclophosphamide cause opposite changes in the epithelium of the esophagus, enhancing its heteromorphism. The data obtained are important for understanding the pathogenesis of chemotherapy complications and developing new strategies for the treatment of esophageal diseases.

Keywords: esophageal epithelium, heteromorphy, cyclophosphamide, morphogen



ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пищевода, включая эзофагиты различной этиологии, метаплазию (болезнь Барретта) и рак, представляют серьезную медицинскую проблему [7, 9, 14]. Понимание регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия пищевода критически важно для разработки эффективных терапевтических стратегий [10, 11, 15]. В настоящем исследовании мы сравнили влияние на эпителий пищевода двух агентов с противоположными механизмами действия: пептидный морфоген гидры (ПМГ), известный своими регенеративными свойствами, и циклофосфан (ЦФ), цитостатический препарат, широко используемый в онкологии. Гипотеза исследования заключалась в том, что эти агенты вызовут противоположные изменения в морфометрии и гистохимических показателях эпителия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — провести сравнительное экспериментальное изучение изменений гистологического строения эпителия слизистой оболочки пищевода, его пролиферативной и метаболической активности под влиянием цитостатика и морфогена с учетом гетероморфии этой ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на 45 взрослых беспородных белых мышах-самцах (23–25 г), случайным образом распределенных в три группы по 15 животных в каждой: контрольная (внутрибрюшинное введение физиологического раствора NaCl), группа ПМГ (внутрибрюшинное введение ПМГ в дозе 100 мкг/кг массы тела), группа ЦФ (внутрибрюшинное введение ЦФ, ЛЭНС-Фарм, Россия, 400 мг/кг массы тела). Ежедневное внутрибрюшинное введение препаратов осуществлялось в течение 5 дней. Через 24 часа после последней инъекции животных эвтаназировали [2]. Образцы пищевода фиксировали в жидкости Карнуа, готовили гистологические срезы и проводили окрашивание гематоксилином–эозином. Морфометрический анализ (толщина эпителиального пласта и его слоев) проводили с помощью окулярного микрометра ($\times 280$). Пролиферативную активность оценивали путем подсчета митозов в базальном слое (≥ 3000 клеток на животное, $\times 900$). Активность НАДН-диафоразы (НАДН-д) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли гистохимически на криостатных срезах (тетразолиевый метод) с количественной оценкой на спектрофотометре ($\times 280$, $\lambda = 545$ нм) [6]. Иммуногистохимическое выявление ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA (DAKO A/S, Дания, разведение 1:100) проводили на парафиновых срезах. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента (Statistica for Windows v.6.0). Значимость различий принималась при $p < 0,05$. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода демонстрировал типичную архитектуру: четкую стратификацию на базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои, а также характерную вертикальную клеточную поляризацию. Базальные клетки обладали кубической или низкопризматической формой, базофильной цитоплазмой и приблизительно равным соотношением эу- и гетерохроматина в ядрах. Митотическая активность была преимущественно локализована в базальном слое, проявляясь в виде отдельных очагов. Шиповатый слой формировался из 2–4 рядов полигональных клеток с преобладанием эухроматина в ядрах и интенсивной базофилии цитоплазмы. Зернистый слой состоял из 1–2 рядов уплощенных клеток с выраженным гетерохроматином в ядрах и большим количеством базофильных кератогиалиновых гранул в цитоплазме. Роговой слой был представлен плотно упакованными роговыми чешуйками с оксифильной цитоплазмой.

Группа пептидный морфоген гидры

Гистологическое исследование. В группе животных, получавших ПМГ, общее строение эпителия пищевода сохранялось, однако наблюдалась статистически значимая гиперплазия ($p < 0,001$), преимущественно за счет увеличения толщины шиповатого слоя. Морфология клеток в различных слоях, включая размеры ядер и распределение хроматина, визуально не отличалась от контрольной группы. При этом было отмечено увеличение числа митозов в базальном слое.

Морфометрическое исследование. Количественный морфометрический анализ показал увеличение общей толщины эпителиального пласта в 1,4 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Это увеличение в основном обусловлено ростом толщины шиповатого слоя (в 1,7 раза, $p < 0,001$) и, в меньшей степени, базального (в 1,3 раза, ($p < 0,05$)). Толщина рогового слоя статистически значимо не отличалась от контроля. Митотическая активность в базальном слое возросла в 1,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (рис. 1). Пролиферативный индекс также продемонстрировал достоверное повышение ($p < 0,05$).

Гистохимическое исследование. В контрольной группе активность НАДН-д регистрировалась во всех слоях эпителия, за исключением рогового, с равномерным распределением продукта реакции в цитоплазме клеток. Активность фермента была выше в базальном слое, чем в шиповатом. Введение ПМГ не изменило характер локализации ферментативной активности, однако визуально наблюдалось усиление реакции в базальном и шиповатом слоях. В роговом и зернистом слоях значимых изменений не выявлено. Количественная оценка

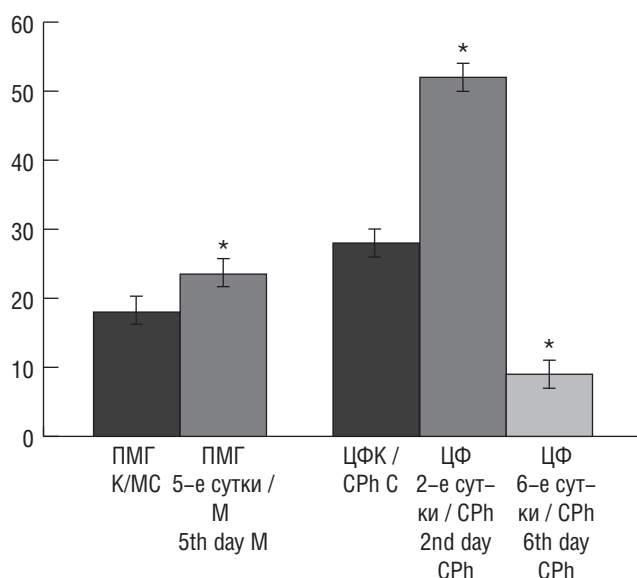


Рис. 1. Митотическая активность в базальном слое эпителия пищевода при введении пептидного морфогена гидры (ПМГ) и циклофосфана (ЦФ). По оси ординат: митотическая активность (в %). По оси абсцисс здесь и на рис. 2 — значения показателя: К — контрольная группа, 2, 5, 6 — сутки эксперимента. * Отличие от контроля значимо ($p < 0,05$)

Fig. 1. Mitotic activity in the basal layer of the esophageal epithelium after administration of morphogen (M) and cyclophosphamide (CPh). Ordinate axis: mitotic activity (in %). Abscissa axis here and in Figs. 2 — index values: C — control group, 2, 5, 6 — days of the experiment. * Difference from control is significant ($p < 0,05$)

показала 1,6-кратное увеличение активности НАДН-д в базальном и 1,3-кратное — в шиповатом слое ($p < 0,01$) (рис. 2). Активность СДГ также достоверно повысилась ($p < 0,01$) — в 1,4 раза в базальном и в 1,5 раза в шиповатом слое.

Группа циклофосфана

Гистологическое исследование. Кратковременное воздействие высоких доз ЦФ привело к существенному утолщению эпителиального пласта уже ко вторым суткам эксперимента, сопровождающемуся неравномерным утолщением и рыхлостью рогового слоя. Общее утолщение эпителия было статистически значимым ($p < 0,001$) и в первую очередь обусловлено гиперкератозом. Отмечались нарушения стратификации и дифференцировки эпителиоцитов, с явлениями дискератоза. Наблюдался измененный рельеф эпителиальной поверхности и интерстициальный отек. Базальные клетки располагались беспорядочно, формируя многорядный слой с вариабельностью базофилии цитоплазмы. В шиповатом слое наблюдалось увеличение числа клеточных рядов и объема цитоплазмы эпителиоцитов. В клетках зернистого слоя увеличились размеры кератогиалиновых гранул.

Морфометрическое исследование. Максимальное увеличение толщины эпителиального пласта (в 1,7 раза) и толщины рогового слоя (в 2,3 раза) (рис. 1) было зафиксировано на 6-е сутки эксперимента. Митотическая активность после первой инъекции ЦФ возросла в 3 раза, однако к 8-м суткам снизилась в 1,3 раза относительно контроля (рис. 1). Пролиферативный индекс показал парадоксальную динамику: начальное повышение сменилось значительным снижением к концу эксперимента ($p < 0,05$).

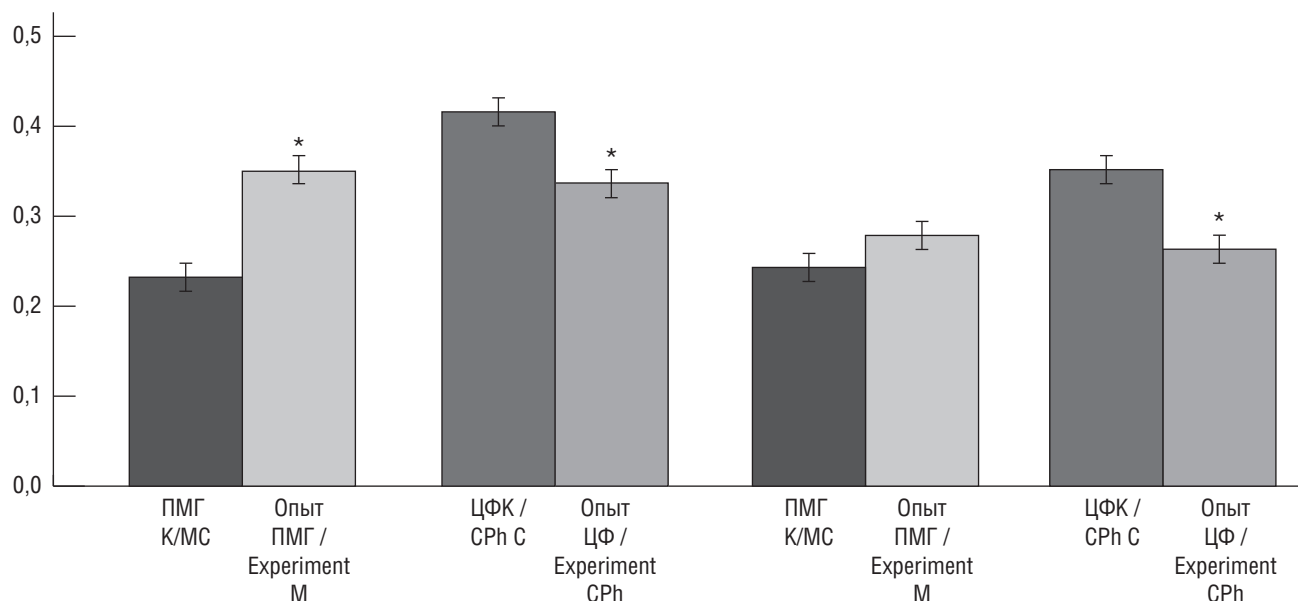


Рис. 2. Активность НАДН-диафоразы в базальном (I) и шиповатом (II) слоях эпителия пищевода при введении пептидного морфогена гидры (ПМГ) и циклофосфана (ЦФ). По оси ординат: активность фермента (отн. ед.)

Fig. 2. Activity of NADH diaphorase in the basal (I) and spinous (II) layers of the esophageal epithelium after administration of morphogen (M) and cyclophosphamide (CPh). Ordinate axis: enzyme activity (relative units)

Гистохимическое исследование. Активность НАДН-д оставалась относительно стабильной в начале эксперимента, однако к 6-м суткам снизилась в 1,2 раза в базальном и шиповатом слоях ($p < 0,01$) (рис. 2). Аналогично, активность СДГ в цитоплазме шиповатых клеток уменьшилась в среднем в 1,5 раза ($p < 0,01$), что коррелирует с угнетением митохондриальной активности под влиянием ЦФ. **Иммуногистохимическое исследование.** Выявление PCNA показало первоначальное снижение количества PCNA-положительных клеток на 27% относительно контроля с последующим увеличением на 23% в базальном и на 99% в шиповатом слое на 6-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты демонстрируют антагонистическое влияние ПМГ и ЦФ на эпителий пищевода. Поскольку ПМГ относится к классу регуляторных нейропептидов [1, 13], можно предположить, что, подобно другим представителям этого класса, он является одним из элементов сложной нейропептидной регуляторной системы, которая контролирует различные функции клеток эпителия пищевода, — пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность. Данное исследование подтверждает, что ПМГ индуцирует стимуляцию пролиферации и метаболизма, приводя к гиперплазии преимущественно в шиповатом слое.

Увеличение активности НАДН-д в эпителии пищевода после введения ПМГ и раннее выявленное стимулирующее влияние ПМГ на активность СДГ [3] соответствует усилению окислительного метаболизма ткани.

В целом гистологические, морфометрические и количественные гистохимические данные дают основание говорить о стимулирующем влиянии ПМГ на эпителий пищевода, которое проявляется усилением его пролиферации, общим утолщением, увеличением пула дифференцирующихся клеток и метаболической активацией.

При кратковременном введении высоких доз ЦФ в эпителии слизистой оболочки пищевода наблюдаются выраженные нарушения процессов дифференцировки и кератинизации: утолщение эпителиального пласта, особенно ярко выраженное в роговом слое, гиперкератоз, нарушение вертикальной анизоморфии и цитоархитектоники, такие как многорядное расположение клеток базального слоя, увеличение количества рядов эпителиоцитов в шиповатом слое, появление клеток с атипичными ядрами, увеличение размеров кератогиалиновых гранул в эпителиоцитах зернистого слоя, разрыхление рогового слоя и его распад на комплексы чешуек, расширение межклеточных промежутков и интерстициальный отек. Аналогичные изменения описаны при различных формах эзофагитов, а также в очагах дисплазии эпителия пищевода [11, 15]. Морфологические изменения сопровождаются снижением активности митохондриальных ферментов НАДН-д и СДГ, что согласуется со сведениями об угнетении цитостатиками активности митохондриальных ферментов и повреждающим действием ЦФ на митохондрии [3–5].

Поскольку ЦФ является цитостатиком, можно было предполагать, что его введение будет ингибировать клеточную пролиферацию, однако после 1-й инъекции мы, напротив, наблюдали резкое возрастание митотической активности, что, вероятно, может объясняться синхронным завершением митозов клетками, уже вступившими в G1-период до введения ЦФ. Возможно, это явилось и следствием длительной задержки эпителиоцитов в S-фазе, связанной с алкилирующим действием ЦФ, а также процессами репарации поврежденной цитостатиком ДНК. Этим можно объяснить и уменьшение доли PCNA+ клеток в этот период, поскольку PCNA маркирует клетки в ранней S-фазе, а также является маркером неопластической трансформации эпителия пищевода [12]. Снижение МА сопровождается повреждением ДНК эпителиоцитов. ЦФ оказывает цитотоксическое воздействие, характеризующееся гиперкератозом, нарушением дифференцировки и снижением метаболической активности [8], вероятно, вследствие митохондриальной дисфункции. Бифазное изменение пролиферативного ответа на ЦФ может быть связано с синхронизацией клеточного цикла и последующей гибелью клеток.

Полученные результаты подтверждают противоположное влияние ПМГ и ЦФ на эпителий пищевода. ПМГ стимулирует пролиферацию и метаболизм эпителиоцитов, приводя к гиперплазии, преимущественно в шиповатом слое. Этот эффект согласуется с данными о регенеративных свойствах ПМГ. Напротив, ЦФ вызывает цитотоксическое действие, сопровождающееся гиперкератозом, нарушением дифференцировки и подавлением метаболической активности, что, вероятно, связано с митохондриальной дисфункцией. Начальное увеличение пролиферативного индекса в группе ЦФ может быть связано с синхронизацией клеточного цикла и последующей гибелью клеток.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о противоположном влиянии ПМГ и ЦФ на морфофункциональные характеристики эпителия пищевода: ПМГ стимулирует регенерацию, в то время как ЦФ вызывает повреждение.

2. Воздействие ПМГ и ЦФ приводит к выраженному усилению гетероморфии эпителия пищевода.

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.

Эксперименты с животными. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors 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.

Experiments with animals. The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морошек А.А., Бурмистров М.В. Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. Состояние проблемы к началу XXI века: клиника, диагностика, лечение. Поволжский онкологический вестник. 2020;11(3):32–53.
2. Biswas S., Quante M., Leedham S., Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Archiv.* 2018;472:43–54. DOI: 10.1007/s00428-018-2317-1.
3. Lalla R., Bowen J. Mucositis (oral and gastrointestinal). The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Springer; 2018:409–420. DOI: 10.1002/cncr.33100.
4. Blijlevens N.V., Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Supportive Care in Cancer.* 2004;12(4):227–233. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
5. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. et al. The pathogenesis of mucositis: update perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27:4023–4033. DOI: 10.1007/s00520-019-04893-z.
6. Van Sebillie Y., Stansborough R., Wardill H. et al. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Current Oncology Reports.* 2015;7:50. DOI: 10.1007/s11912-015-0474-9.
7. Звартау Э.Э. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб.: СПбГМУ; 2003.
8. Лойда З., Госсрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. М.: Мир; 1982.

9. Ашмарин И.П., Обухова Н.Ф. Регуляторные пептиды, функционально непрерывная совокупность. *Биохимия.* 1985;51(4):531–545.
10. *Endogenous Regulatory Peptides: Chemistry, Biology and Medical Significance.* Ed. J. Menyhart. Budapest: Academia Kiado; 2022.
11. Кулаева В.В., Быков В.Л. Морфометрическая и гистохимическая оценка изменений эпителия пищевода при воздействии пептидного морфогена гидры. Сборник Трудов международной научно-практической конференции посвященной 85-летию Белорусского государственного медицинского университета). Минск: БГМУ; 2006:89–90.
12. Кулаева В.В., Леонтьева И.В., Быков В.Л. Реакция эпителия слизистой оболочки полости рта на воздействие цитостатика и морфогена. *Морфология.* 2019;155(2):170. DOI: 10.17816/morph.103795.
13. Леонтьева И.В., Кулаева В.В., Быков В.Л. Сравнительная и морфофункциональная характеристика и гетероморфия эпителия языка при воздействии цитостатика и морфогена. *Морфология.* 2019;155(3):33–38. DOI: 10.17816/morph.101949.
14. Dabrowski A., Szumilo J., Brajerski G., Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* 2001;56:59–67.
15. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C. et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers.* 2019;11(4):857. DOI: 10.3390/cancers11060857.

REFERENCES

1. Moroshek A.A., Burmistrov M.V. Adenocarcinoma of the esophagus. Literature review. State of the problem at the beginning of the XXI century: clinical features, diagnostics, treatment. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2020;11(3):32–53. (In Russian).
2. Biswas S., Quante M., Leedham S., Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Archiv.* 2018;472:43–54. DOI: 10.1007/s00428-018-2317-1.
3. Lalla R., Bowen J. Mucositis (oral and gastrointestinal). The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Springer; 2018:409–420. DOI: 10.1002/cncr.33100.
4. Blijlevens N.V., Land B., Donnelly J.P. et al. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Supportive Care in Cancer.* 2004;12(4):227–233. DOI: 10.1007/s00520-003-0572-3.
5. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. et al. The pathogenesis of mucositis: update perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27:4023–4033. DOI: 10.1007/s00520-019-04893-z.
6. Van Sebillie Y., Stansborough R., Wardill H. et al. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Current Oncology Reports.* 2015;7:50. DOI: 10.1007/s11912-015-0474-9.
7. Zvartau E.E. Guidelines for the use of laboratory animals for scientific and educational purposes in I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. (In Russian).



8. Loida Z., Gossrau R., Schibler T. Histochemistry of enzymes. Moscow: Mir; 1982. (In Russian).
9. Ashmarin I.P., Obukhova N.F. Regulatory peptides, a functionally continuous set. *Biokhimiia*. 1985;51(4):531–545. (In Russian).
10. Endogenous Regulatory Peptides: Chemistry, Biology and Medical Significance. Ed. J. Menyhart. Budapest: Academia Kiado; 2022.
11. Kulaeva V.V., Bykov V.L. Morphometric and histochemical assessment of changes in the esophageal epithelium under the influence of the morphogen. Collection of Proceedings of the international scientific and practical conference dedicated to the 85th anniversary of the Belarusian State Medical University. Minsk: BSMU; 2006:89–90. (In Russian).
12. Kulaeva V.V., Leontieva I.V., Bykov V.L. Reaction of the oral mucosal epithelium to cytostatic and morphogen treatment. *Morfologiya*. 2019;155(2):170. (In Russian). DOI: 10.17816/morph.103795.
13. Leont'eva I.V., Kulaeva V.V., Bykov V.L. Comparative morpho-functional characteristics and heteromorphism of the lingual epithelium after administration of cytostatic drug and morphogen. *Morfologiya*. 2019;155(3):33–38. (In Russian). DOI: 10.17816/morph.101949.
14. Dabrowski A., Szumilo J., Brajerski G., Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska*. 2001;56:59–67.
15. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C. et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers*. 2019;11(4):857. DOI: 10.3390/cancers11060857.

УДК 611.313.018.7:599.323.4
DOI: 10.56871/RBR.2025.95.57.004

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИКА

© Ирина Валерьевна Леонтьева¹, Виолетта Валерьевна Кулаева¹, Елена Анатольевна Исеева¹,
Наталья Рафаиловна Карелина², Линард Юрьевич Артюх³, Анна Александровна Леонтьева¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195272, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72А,
Российская Федерация

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Ирина Валерьевна Леонтьева — к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.
E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

Для цитирования: Леонтьева И.В., Кулаева В.В., Исеева Е.А., Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю., Леонтьева А.А. Морфофункциональная характеристика железистого эпителия слизистой оболочки полости рта при введении цитостатика. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):38–42. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.95.57.004>

Поступила: 20.01.2025

Одобрена: 05.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Цитостатические препараты, применяемые в онкологической практике, оказывают системное воздействие на организм, в том числе и на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, побочными эффектами которых являются стоматит и мукозит, затрудняющие проведение лечения. **Цель исследования** — экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатических препаратов на железистый эпителий слизистой оболочки полости рта и оценка обратимости этих изменений. **Материалы и методы.** Эпителий малых слюнных желез языка исследовали у 20 половозрелых белых мышей после внутрибрюшинного введения цитостатического препарата циклофосфана в дозе 400 мг/кг массы тела течение 5 дней. Животным контрольной группы (20 животных) через те же промежутки времени вводили изотонический раствор натрия хлорида. Материал получали через 24 часа после последнего введения препарата, а также с целью изучения обратимости изменений, через 20 суток. Применяли гистологический и гистохимический методы. Гистохимические исследования выявляли активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в эпителиоцитах концевых отделов малых слюнных желез, содержание суммарных белков в сероцитах, а также содержание гликопротеинов и глюкозаминогликанов в мукоцитах. **Результаты.** Воздействие циклофосфана приводило к снижению активности СДГ в сероцитах и мукоцитах, уменьшению концентрации белков в сероцитах, угнетению синтеза гликопротеинов и глюкозаминогликанов в мукоцитах. Нарушения были обратимыми, и показатели вернулись к контрольным значениям в конце эксперимента. **Выводы.** Терапия цитостатиками вызывает повреждение железистого эпителия слизистой оболочки полости рта, которое выражается в угнетении метаболических и синтетических процессов. Сероциты более чувствительны к цитотоксическому действию, чем мукоциты. На фоне прекращения терапии наблюдалась высокая степень регенерации железистого эпителия слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: полость рта, слизистая оболочка, железистый эпителий, малые слюнные железы, циклофосфан



DOI: 10.56871/RBR.2025.95.57.004

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE GLANDULAR EPITHELIUM OF THE ORAL MUCOSA DURING CYTOSTATIC THERAPY

© Irina V. Leontieva¹, Violetta V. Kulaeva¹, Yelena A. Iseeva¹, Natalia R. Karelina²,
Linard Yu. Artyukh³, Anna A. Leontieva¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² Saint Petersburg Medical and Social Institute. 72 lit. A Kondratievsky ave., Saint Petersburg 195271 Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Irina V. Leontieva— Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

For citation: Leontieva IV, Kulaeva VV, Iseeva YeA, Karelina NR, Artyukh LYu, Leontieva AA. Morphofunctional characteristics of the glandular epithelium of the oral mucosa during cytostatic therapy. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):38–42.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.95.57.004>

Received: 20.01.2025

Revised: 05.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Cytostatic drugs used in oncological practice have a systemic effect on the body, including on the mucous membranes of the gastrointestinal tract, the side effects of which are stomatitis and mucositis, which complicate treatment. **Objective** — experimental study of the damaging effect of cytostatic drugs on the glandular epithelium of the oral mucosa and assessment of the reversibility of these changes. **Materials and methods.** The epithelium of the minor salivary glands of the tongue was studied on 20 mature white outbred mice after intraperitoneal administration of the cytostatic drug cyclophosphamide at a dose of 400 mg/kg body weight for 5 days. Animals in the control group (20 mice) were injected with isotonic sodium chloride solution at the same frequency. The material was obtained 24 hours and 20 days after the last injection of the drug. Histological and histochemical methods were used. Histochemical studies revealed the activity of the enzyme succinate dehydrogenase in the epithelial cells of the secretory portions of the minor salivary glands, the content of total proteins in serocytes, and the content of glycoproteins and glucosaminoglycans in mucocytes. **Results.** Exposure to cyclophosphamide led to a decrease in the activity of cyclophosphamide in serocytes and mucocytes, a decrease in the concentration of proteins in serocytes, and inhibition of the synthesis of glycoproteins and glucosaminoglycans in mucocytes. The changes were reversible. **Conclusions.** Cytostatic therapy causes damage to the glandular epithelium of the oral mucosa, which is expressed in the suppression of metabolic and synthetic processes. Serocytes are more sensitive to cytotoxic action than mucocytes. There was a high degree of regeneration of the glandular epithelium of the oral mucosa after the withdrawal of the cytostatic drug.

Keywords: oral cavity, mucous membrane, glandular epithelium, minor salivary glands, cyclophosphamide

ВВЕДЕНИЕ

Цитостатические препараты, применяемые в онкологической практике [1, 2], оказывают системное воздействие на организм, в том числе и на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта [3–5]. Побочные эффекты, такие как стоматит и мукозит, являются частым осложнением химиотерапии, значительно снижающим качество жизни пациентов и затрудняющим проведение лечения. При повреждении слизистой оболочки полости рта развивается ксеростомия, которая доставляет пациентам физический дискомфорт, а также приводит к нарушению надэпителиальных защитных механизмов слизистой оболочки полости рта (СОПР), что способствует развитию инфекционных процессов. Малые слюнные железы полости рта, как правило, располагаются в подслизистой основе. Различают белковые, слизистые и смешанные малые слюнные железы. Белковые концевые отделы образованы сероцитами, слизистые концевые отделы — мукоцитами, смешанные концевые отделы содержат мукоциты и сероциты [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатических препаратов на железистый эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) и оценка обратимости этих изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опыте использовали 40 самок белых беспородных мышей с массой тела 23–25 г. Животным экспериментальной группы (20 мышей) каждые 48 часов внутрибрюшинно вводили цитостатик алкилирующего ряда циклофосфан (ЦФ, ЛЭНС-Фарм, Россия) в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 1–5 сут. Животным контрольной группы (20 мышей) с той же периодичностью вводили изотонический раствор хлорида натрия. Объектом исследования являлись малые слюнные железы языка. Материал от животных (язык) получали через сутки после 3-й инъекции ЦФ. Для изучения обратимости изменений, вызванных ЦФ, взятие материала осуществляли через 20 суток после последней инъекции препарата.

Объектом исследования явилась слизистая оболочка языка на вентральной поверхности. *Общегистологические исследования* осуществляли на поперечных срезах, окрашенных гематоксилином–эозином. *Гистохимические и цитофотометрические исследования* включали выявление на парафиновых срезах суммарных белков тетразолиевой реакцией на гистидин, тирозин и триптофан по Берстону, глюкозаминогликанов — альциановым синим (pH=2,7), гликопротеинов — ШИК-реакцией. На криостатных срезах тетразолиевым методом Ллойда выявляли активность митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Цитофотометрическое исследование гистохимических реакций проводили на спектроцитометре плаг-методом, выражая результаты

в относительных единицах оптической плотности. *Статистический анализ* полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica for Windows v 6.0. Значимость различий средних величин показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании определялось уменьшение объема концевых отделов белковых и слизистых желез языка и размеров образующих их сероцитов и мукоцитов. Данные гистологического исследования согласуются с результатами количественного гистохимического анализа. Гистохимическое исследование выявило снижение концентрации белков в сероцитах с $0,32 \pm 0,02$ до $0,21 \pm 0,03$ отн. ед. (рис. 1), угнетение синтеза гликопротеинов (рис. 2) и гликозаминогликанов в мукоцитах с $0,55 \pm 0,05$ до $0,42 \pm 0,02$ отн. ед. и с $0,3 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,02$ отн. ед. соответственно. Активность СДГ снижалась с $0,32 \pm 0,02$ до $0,21 \pm 0,02$ отн. ед. в сероцитах (рис. 3) и с $0,41 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,01$ отн. ед. в мукоцитах.

На 20-е сутки после отмены препарата концентрация суммарных белков, количество гликопротеинов и гликозаминогликанов, а также активность СДГ в сероцитах и мукоцитах вернулись к контрольным значениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные структурные изменения эпителия малых слюнных желез в сочетании с отмеченным угнетением в нем синтетических и метаболических процессов свидетельствуют о высокой чувствительности железистого эпителия к повреждающему действию цитостатиков и согласуются со сведениями о повреждении больших слюнных желез при цитостатической терапии [7, 8]. Развивающаяся ксеростомия приводит к нарушению защитных механизмов СОПР. По нашим данным, нарушение структуры и функции более выражены (проявляются сильнее) в сероцитах, чем в мукоцитах, что согласуется со сведениями о преимущественном повреждении сероцитов больших слюнных желез при цитостатической химиотерапии [8]. Сравнительный анализ нарушений метаболических и синтетических процессов в железистом эпителии с ранее выявленными нарушениями метаболических и синтетических процессов в покровном эпителии СОПР [9] показал, что изменения в покровном эпителии менее выражены, чем в железистом.

Период после отмены препарата характеризуется нормализацией морфофункциональных показателей состояния железистого эпителия СОПР, что указывает на высокую степень его регенерации.

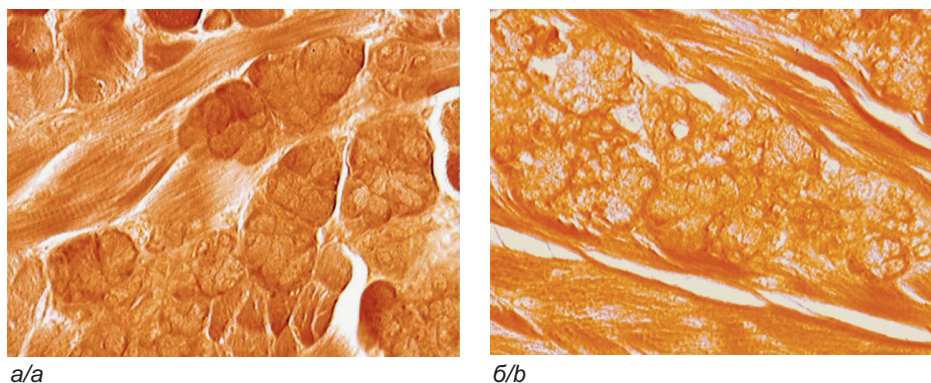


Рис. 1. Концевые отделы белковых слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение содержания белков в сероцитах. Гистохимическое выявление суммарных белков, $\times 400$

Fig. 1. Secretory portions of protein salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Reduction of protein content in serocytes. Histochemical detection of total proteins, $\times 400$

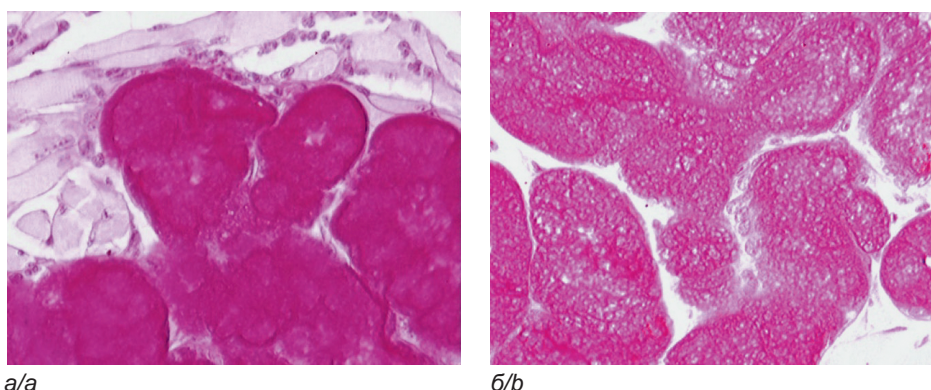


Рис. 2. Концевые отделы слизистых оболочек слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение содержания гликопротеинов в мукоцитах. ШИК-реакция, $\times 400$

Fig. 2. Secretory portions of mucous salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Reduction in the content of glycoproteins in mucocytes. PAS reaction, $\times 400$

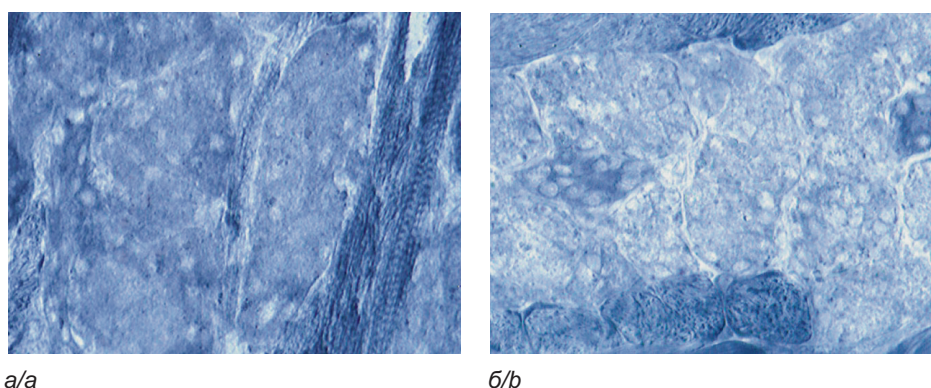


Рис. 3. Концевые отделы белковых слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы в сероцитах. Гистохимическое выявление сукцинатдегидрогеназы, $\times 400$

Fig. 3. Secretory portions of protein salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Decreased cyclophosphamide activity in serocytes. Histochemical detection of cyclophosphamide, $\times 400$

ВЫВОДЫ

1. Представленные выше сведения показывают, что терапия цитостатиками вызывает повреждение железистого

эпителия СОПР, которое выражается в угнетении метаболических и синтетических процессов.

2. Сероциты более чувствительны к цитотоксическому действию, чем мукоциты.

3. На фоне прекращения терапии наблюдалась высокая степень регенерации железистого эпителия СОПР.

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.

Эксперименты с животными. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors 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.

Experiments with animals. The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee.

ЛИТЕРАТУРА

- Bertholee1 D., Maring1 J.G., van Kuilenburg A. B. P. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:317–337. DOI: 10.1007/s40262-016-0450-z.
- Ma M.K.M., Yung S., Chan T.M. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* 2018;102(2S):S32–S40. DOI: 10.1097/TP.0000000000001729.
- Shetty S., Maruthi M., Dhara V. et al. Oral mucositis: current knowledge and future directions. *Dis Mon.* 2022;68(5):101300. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101300.
- Gupta N., Quah S.Y., Yeo J.F., Ferreira J., Tan K.S., Hong C.H.L. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. *Archives of Oral Biology.* 2019;101:51–56. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.008.

- Oronsky B., Goyal S., Kim M.M., Cabrales P., Lybeck M., Caroen S., Oronsky N., Burbano E., Carter C., Oronsky A. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology.* 2018;11(3):771–778. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):95–106. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- Galvao-Moreira L.V., Santana T., Nogueira da Cruz M. A closer look at strategies for preserving salivary gland function after radiotherapy in the head and neck region. *Oral Oncol.* 2016;60:134–141. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.009.
- Леонтьева И.В., Павлова Т.В., Кулаева В.В., Исева Е.А., Затолокина М.А., Каплин А.Н., Леонтьева А.А. Реакция слизистой оболочки полости рта на повреждение и её регенерация в условиях цитостатической терапии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2023;20(4):99–103. DOI: 10.19163/1994-9480-2023-20-4-99-103.

REFERENCES

- Bertholee1 D., Maring1 J.G., van Kuilenburg A.B.P. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:317–337. DOI: 10.1007/s40262-016-0450-z.
- Ma M.K.M., Yung S., Chan T.M. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* 2018;102(2S):S32–S40. DOI: 10.1097/TP.0000000000001729.
- Shetty S., Maruthi M., Dhara V. et al. Oral mucositis: current knowledge and future directions. *Dis Mon.* 2022;68(5):101300. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101300.
- Gupta N., Quah S.Y., Yeo J.F., Ferreira J., Tan K.S., Hong C.H.L. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. *Archives of Oral Biology.* 2019;101:51–56. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.008.
- Oronsky B., Goyal S., Kim M.M., Cabrales P., Lybeck M., Caroen S., Oronsky N., Burbano E., Carter C., Oronsky A. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology.* 2018;11(3):771–778. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Bykov V.L. Histology and Embryonic Development of the Organs of Human Oral Cavity. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russian).
- Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):95–106. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- Galvao-Moreira L.V., Santana T., Nogueira da Cruz M. A closer look at strategies for preserving salivary gland function after radiotherapy in the head and neck region. *Oral Oncol.* 2016;60:134–141. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.009.
- Leontieva I.V., Pavlova T.V., Kulaeva V.V., Iseeva E.A., Zatolokina M.A., Kaplin A.N., Leontieva A.A. Reaction of the oral mucosa to damage and its regeneration during cytostatic therapy. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2023;20(4):99–103. (In Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2023-20-4-99-103.



УДК 616-053.13-07:618.177-089.888.11
DOI: 10.56871/RBR.2025.17.33.005

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕТОМЕТРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

© Ирина Владимировна Митрофанова, Елена Дмитриевна Луцай

Оренбургский государственный медицинский университет. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация

Контактная информация: Елена Дмитриевна Луцай — д.м.н., доцент, профессор кафедры анатомии человека.

E-mail: elut@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-6502> SPIN: 5363-3250

Для цитирования: Митрофанова И.В., Луцай Е.Д. Показатели фетометрии при беременности после экстракорпорального оплодотворения. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):43–50. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.17.33.005>

Поступила: 02.02.2025

Одобрена: 12.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Современные исследования подтверждают эффективность и безопасность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), однако продолжают оставаться актуальными вопросы о течении беременности и развитии плода после их применения. Ранние источники утверждают о существовании взаимосвязи между процедурой ЭКО и низким весом при рождении, преждевременными родами, отслойкой плаценты, врожденными аномалиями развития, перинатальной смертностью. Поздние данные показывают, что частота перинатальных осложнений выше у женщин после ЭКО. **Цель исследования** — дать оценку фетометрическим показателям при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, в Оренбургской области. **Материалы и методы.** Ретроспективно были изучены 1333 протокола ультразвукового исследования в сроки 11–14, 20–22, 30–34 недели у 462 беременных первого (343) и второго (119) периодов зрелого возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При анализе скрининга в 11–14 недель сравнивали копчико-теменной размер (КТР) и толщину воротникового пространства (ТВП) плодов у женщин двух возрастных групп. Во втором и третьем скрининге сравнили средние значения бипариетального (БПР), лобно-затылочного размеров (ЛЗР), окружности головы (ОГ) и живота (ОЖ) и длины бедра (ДБ) у плодов от женщин двух возрастных периодов и в зависимости от пола, а также интенсивность роста вышеперечисленных параметров в зависимости от пола плода и возрастного периода матери. **Результаты.** Исследование показало, что при первом скрининге среднее значение КТР плода не имело статистически значимых различий у женщин двух групп, а среднее значение ТВП у плодов женщин второго периода зрелого возраста было значимо больше. При сравнении фетометрических показателей, полученных при втором скрининге, выявлено значимое различие ЛЗР у плодов женщин двух возрастных периодов. При сравнении исследуемых фетометрических параметров в зависимости от пола плода выявлены значимые различия в большую сторону для плодов мужского пола. **Заключение.** Таким образом, фетометрия выявила неравномерный рост исследуемых параметров от промежуточного к позднему плодному периоду, в том числе в зависимости от пола плода и возраста матери.

Ключевые слова: плод, фетометрия, экстракорпоральное оплодотворение, интенсивность роста

DOI: 10.56871/RBR.2025.17.33.005

FETOMETRY PARAMETERS IN PREGNANCY AFTER *IN VITRO* FERTILIZATION

© Irina V. Mitrofanova, Elena D. Lutsai

Orenburg State Medical University. 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000 Russian Federation

Contact information: Elena D. Lutsai — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Human Anatomy.

E-mail: elut@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-6502> SPIN: 5363-3250

For citation: Mitrofanova IV, Lutsai ED. Fetometry parameters in pregnancy after *in vitro* fertilization. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):43–50. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.17.33.005>

Received: 02.02.2025

Revised: 12.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Current research supports the efficacy and safety of *in vitro* fertilization (IVF), but questions about pregnancy and fetal development after their use continue to be relevant. Early sources claim that there is a relationship between IVF and low birth weight, premature birth, placental abruption, congenital malformations, and perinatal mortality. More recent data show that the incidence of perinatal complications is higher in women after IVF. **The aim of the study** was to evaluate fetometric parameters in pregnancies resulting from *in vitro* fertilization in the Orenburg region. **Material and method.** Retrospectively we studied 1333 ultrasound protocols at 11–14, 20–22, 30–34 weeks in 462 pregnant women of the first (343) and second (119) gestational periods after IVF. When analyzing screening at 11–14 weeks, we compared the crown-rump length (CRL) and nuchal translucency (NT) of fetuses in women of two age groups. The second and third screens looked at averages the mean biparietal diameter (BPD), occipitofrontal diameter (OFD), head circumference (HC) and abdominal circumference (AC) and femur length (FL) in fetuses from women of the two age periods and according to sex were compared, as well as the growth intensity of the above parameters depending on the sex of the fetus and the age period of the mother. **Results.** The study showed that at the first screening, the mean CRL of the fetus was not statistically significantly different between the two groups, while the mean value of the nuchal NT was significantly higher in fetuses of second gestational age women. When comparing the fetometric parameters obtained at the second screening, there was a significant difference in OFD in fetuses of women of the two age periods. When comparing the studied fetometric parameters depending on the sex of the fetus, significant differences were found in a greater direction for male fetuses. **Conclusion.** Thus, fetometry revealed uneven growth of the studied parameters from the intermediate to late fetal period, including depending on the sex of the fetus and the age of the mother.

Keywords: fetus, fetometry, *in vitro* fertilization, growth intensity



ВВЕДЕНИЕ

С момента проведения первой процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) накоплен огромный опыт по применению вспомогательных репродуктивных технологий. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность и безопасность применения вспомогательных репродуктивных технологий [1], тем не менее вопрос изучения течения беременности после ЭКО, в том числе развитие плода, остается актуальным. До сих пор остается нерешенным вопрос: считать ли наступившую в результате ЭКО беременность физиологической, т.е. идентичной спонтанно наступившей, либо рассматривать ее как беременность с ожидаемым более высоким риском развития перинатальных осложнений [2].

С одной стороны, конечным результатом ЭКО принято считать наступившую беременность, зарегистрированную методом ультразвукового сканирования в полости матки.

С другой стороны, намного важнее, особенно в настоящее время, оценивать конечный результат ЭКО как рождение доношенного, здорового ребенка при сохранении здоровья женщины.

Ранние источники утверждают о существовании взаимосвязи между процедурой ЭКО и низким весом при рождении, преждевременными родами, отслойкой плаценты, врожденными аномалиями развития, перинатальной смертностью [3]. Более поздние источники говорят о том, что у женщин с беременностью, наступившей в результате применения программы ЭКО, частота перинатальных осложнений выше, чем в общей популяции [4]. В настоящее время к использованию ЭКО прибегают женщины более позднего возраста.

По этой причине важнейшей задачей акушерско-гинекологической службы является повышение качества и эффективности медицинской помощи [3] женщине во время беременности, родов и в послеродовом периоде, а также качества и эффективности пренатальной диагностики развития плода, в частности ультразвуковой скрининговой фетометрии [5].

Одно из ведущих мест в пренатальной диагностике занимают ультразвуковые скрининги плода [6]. Скрининговые ультразвуковые исследования проводились ранее в сроки 11–14 недель, 18–21 неделя, 30–34 недели. По данным ретроспективного анализа, возможно дать оценку плоду у женщин с беременностью после ЭКО в промежуточном и позднем плодном периодах онтогенеза человека.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценить фетометрические показатели при беременности, наступившей в результате ЭКО, в Оренбургской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборку вошли 462 электронные истории беременности и родов после ЭКО за период 2016–2022 гг. Все наблю-

дения были разделены по возрасту женщин: первый период зрелого возраста (ППЗВ) и второй период зрелого возраста (ВПЗВ) — 343 и 119 наблюдений соответственно. Для второго и третьего скрининга выборка была разделена по полу плода (50% мужского и 50% женского). Критериями включения были: женщины с одноплодной беременностью после ЭКО, срочными родами, без тяжелой экстрагенитальной патологии.

На основании ретроспективного анализа электронных историй беременности и родов были изучены данные о плоде по протоколам ультразвукового сканирования со стандартными критериями фетометрии в скрининговые сроки беременности: 11–14 недель, 18–22 недели, 30–34 недели¹. Важно отметить, что третий (обязательный) скрининг был отменен с 01.01.2021 года².

Были изучены 1333 протокола ультразвукового исследования (УЗИ) в разные триместры беременности. Фетометрия оценивалась по стандартным скрининговым параметрам: при первом скрининге оценено 450 УЗИ — копчико-теменной размер (КТР), толщина воротникового пространства (ТВП); при втором скрининге оценено 456 УЗИ — бипариетальный размер головы (БПР), лобно-затылочный размер головы (ЛЗР), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ); при третьем скрининге оценено 427 УЗИ — бипариетальный размер головы (БПР), лобно-затылочный размер головы (ЛЗР), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ).

Исследования выполнялись на аппаратах Voluson S10 датчиком RAB6-RS и Samsung HS 70 (A), датчик микроконвексный 5–9 МГц.

Работа выполнена на базе медико-генетической консультации ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» и кафедре анатомии человека ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 28.11.2022 г. № 308.

Для первой и второй групп, а также для плодов мужского и женского пола, была вычислена интенсивность роста для вышеуказанных фетометрических параметров от промежуточно-го к позднему плодному периоду по формуле (Соколов В.В. и др., 2005):

$$ИР = \frac{(D_2 - D_1)}{0,5 \cdot (D_1 + D_2)} \cdot 100\%.$$

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2000 года № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». Доступно по: <https://base.garant.ru/4177325/> (дата обращения: 16.03.2025).

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”». Доступно по: <https://base.garant.ru/74840123/> (дата обращения: 16.03.2025).

где D_2 — значение показателя в поздний плодный период; D_1 — значение показателя в промежуточный плодный период.

Все морфометрические данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке в программах MS Excel и IBM SPSS Statistics, версия 20.0. Определяли среднюю величину (X), стандартное отклонение (Sx), минимальное ($\min$) и максимальное ($\max$) значение. Достоверность разницы между сравниваемыми критериями определяли по t -критерию Стьюдента, в процедурах статистического анализа рассчитывался уровень статистической значимости (p), критическое значение которого в исследовании составляло 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метод ультразвукового сканирования позволяет получить детализированные изображения практически всех структур плода, а также дать им качественную и количественную характеристику. Ультразвуковая фетометрия является методом

пренатальной диагностики, на основании которой разработаны региональные нормы для оценки развития плода.

Фетометрия плода в различные сроки при беременности после ЭКО представлена в таблице 1.

При первом скрининге у женщин первого и второго периодов зрелого возраста после ЭКО установлено, что среднее значение КТР плода у женщин ППЗВ составило $63,6 \pm 6,6$ мм, среднее значение КТР у женщин ВПЗВ — $64,7 \pm 7,8$ мм и не имело статистически значимых различий у женщин двух групп ($p=0,246$).

Среднее значение ТВП плода у женщин ППЗВ составило $1,6 \pm 0,3$ мм, среднее значение ТВП у женщин ВПЗВ — $1,7 \pm 0,3$ мм, имело статистически значимые различия у женщин двух групп ($p=0,045$), с преобладанием у женщин ВПЗВ.

При втором скрининге без учета пола плода у женщин первого и второго периодов зрелого возраста после ЭКО установлено, что у беременных ППЗВ бипариетальный, лобно-затылочный размеры, окружности головы и живота, длины бедренной кости плода в промежуточном плодном периоде, средние значения составили $48,7 \pm 3,5$ мм, $64,1 \pm 3,9$ мм,

Таблица 1

Фетометрические параметры при беременности после экстракорпорального оплодотворения

Table 1

Fetal parameters in pregnancy after in vitro fertilization			
Первый скрининг / First screening (n=450)			
Параметр / Parameter	$X \pm Sx$	min	max
КТР, мм / CRL, mm	$63,9 \pm 6,9$	48	83
ТВП, мм / NT, mm	$1,6 \pm 0,3$	0,8	3,2
Срок беременности, недель / Gestational age, weeks	$12,6 \pm 0,5$	11	14
Второй скрининг / Second screening (n=456)			
БПР, мм / BPD, mm	$49 \pm 3,3$	43	54
ЛЗР, мм / OFD, mm	$65 \pm 3,9$	56	73
ОГ, мм / HC, mm	$183,3 \pm 9,9$	160	205
ОЖ, мм / AC, mm	$158,1 \pm 9,9$	134	178
ДБ, мм / FL, mm	$34 \pm 2,6$	30	41
Срок беременности, недель / Gestational age, weeks	$20,7 \pm 0,8$	19,1	22,6
Третий скрининг / Third screening (n=427)			
БПР, мм / BPD, mm	$80,2 \pm 3,7$	74	89
ЛЗР, мм / OFD, mm	$99,8 \pm 4,8$	87	111
ОГ, мм / HC, mm	$287 \pm 12,3$	256	315
ОЖ, мм / AC, mm	$272 \pm 14,3$	228	296
ДБ, мм / FL, mm	$60,5 \pm 4$	53	66
Срок беременности, недель / Gestational age, weeks	$31,3 \pm 1,1$	29	33,6

Примечание: БПР — бипариетальный размер головы; ДБ — длина бедренной кости; КТР — копчико-теменной размер; ТВП — толщина воротникового пространства; ЛЗР — лобно-затылочный размер; ОГ — окружность головы; ОЖ — окружность живота.

Note: BPD — biparietal diameter of the head; FL — femur length; CRL — coccygeal-parietal size; NT — nuchal translucency thickness; OFD — occipitofrontal diameter; HC — head circumference; AC — abdominal circumference.



181,9±10 мм, 156,2±9,6 мм, 33,7±2,5 мм соответственно. У беременных ВПЗВ средние значения вышеперечисленных параметров плода составили 48,8±2,8 мм, 65,1±3,8 мм, 183,7±9,2 мм, 157,4±10,5 мм, 34,1±3,1 мм соответственно.

При сравнении средних значений БПР, ОГ, ОЖ, ДБ не выявлено достоверных различий у плодов женщин разного возраста, тогда как лобно-затылочный размер имел статисти-

чески значимое различие с его преобладанием у плодов женщин ВПЗВ.

При оценке бипариетального, лобно-затылочного размеров, окружности головы и живота, длины бедренной кости плода при третьем скрининге в позднем плодном периоде средние значения у женщин ППЗВ составили 79,4±3,7 мм, 100,2±4,8 мм, 287,3±12,3 мм, 270,1±14,3 мм, 59,4±4 мм

Таблица 2

Размеры плодов мужского и женского пола

Table 2

Size of male and female fetuses

Параметр / Parameter	Срок беременности, недель / Gestational age, weeks	Мужской пол / Male gender, n=231	Женский пол / Female gender, n=231	Значимость различий / Significance of differences, p
		X±Sx	X±Sx	
18–22 недели / 18–22 weeks				
ППЗВ / FPA, n=343				
БПР, мм / BPD, mm	20,8±0,8	49,7±3,7	47,7±3	<0,001
ЛЗР, мм / OFD, mm		65,2±4	63±3,5	<0,001
ОГ, мм / HC, mm		185,1±10,1	178,8±8,9	<0,001
ОЖ, мм / AC, mm		159±9	153,5±9,3	<0,001
ДБ, мм / FL, mm		34,2±2,6	33,3±2,2	0,002
ВПЗВ / SPA, n=119				
БПР, мм / BPD, mm	20,6±0,8	48,8±3,2	48,9±2,4	0,945
ЛЗР, мм / OFD, mm		65,9±4,5	64,2±2,8	0,02
ОГ, мм / HC, mm		185,1±10,5	182,2±7,2	0,099
ОЖ, мм / AC, mm		158,9±11,7	155,6±8,5	0,09
ДБ, мм / FL, mm		34±3	34,2±3,1	0,72
30–34 недели / 30–34 weeks				
ППЗВ / FPA, n=343				
БПР, мм / BPD, mm	31,6±1	80,3±3,7	78,4±3,5	<0,001
ЛЗР, мм / OFD, mm		100,6±5	99,8±4,5	0,172
ОГ, мм / HC, mm		289,8±12,7	284,9±11,4	0,001
ОЖ, мм / AC, mm		272±14,4	268,3±14	0,02
ДБ, мм / FL, mm		59,5±4,3	59,2±3,6	0,55
ВПЗВ / SPA, n=119				
БПР, мм / BPD, mm	31,1±1,2	79,8±3,9	78,5±3,1	0,05
ЛЗР, мм / OFD, mm		101,4±4,9	99,7±4,7	0,07
ОГ, мм / HC, mm		290±12,5	283,9±10,6	0,009
ОЖ, мм / AC, mm		271,8±14,5	268,2±15,4	0,2
ДБ, мм / FL, mm		59,7±3	59,8±2,6	0,79

Примечание: БПР — бипариетальный размер головы; ВПЗВ — второй период зрелого возраста; ДБ — длина бедренной кости; ЛЗР — лобно-затылочный размер; ОГ — окружность головы; ОЖ — окружность живота; ППЗВ — первый период зрелого возраста.

Note: BPD — biparietal diameter of the head; SPA — second period of mature age; FL — femur length; OFD — occipitofrontal diameter; HC — head circumference; AC — abdominal circumference; FPA — first period of adulthood.

соответственно. У беременных ВПЗВ средние значения вышеперечисленных параметров плода составили $79,2 \pm 3,7$ мм, $100,6 \pm 4,8$ мм, $287,2 \pm 12$ мм, $270,2 \pm 14,9$ мм, $59,7 \pm 2,8$ мм соответственно.

Результаты проведения скринингов в установленные сроки размеры плода в зависимости от пола и возраста женщины представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что при скрининге в 18–22 недели у женщин ППЗВ среднее значение всех исследуемых параметров у плодов мужского пола было больше средних значений плодов женского пола, имея статистически значимые различия. При скрининге в 30–34 недели у плодов мужского и женского пола в позднем плодном периоде средние значения БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ и ДБ не имели статистически значимых различий у женщин двух возрастных групп.

Оценка интенсивности роста фетометрических характеристик плода проведена между вторым и третьим скринингами.

Установлено, что фетометрические характеристики плода изменяются неравномерно при переходе от промежуточного к позднему плодному периоду. Интенсивность роста варьирует как среди исследуемых параметров, так и в двух периодах зрелого возраста беременных женщин, прошедших ЭКО, а также у плодов обоих полов.

Наибольшая интенсивность роста наблюдалась у таких параметров, как ДБ и ОЖ, в то время как наименьшая — у ЛЗР и ОГ. Разница между максимальным и минимальным показателями составила 11,8%. Эти данные свидетельствуют о том, что в промежуточном плодном периоде наиболее

выраженному росту подвергаются нижние отделы туловища и свободные нижние конечности (бедря).

Интенсивность роста (БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ, ДБ) плода у женщин двух возрастных групп составила: ППЗВ 48,2; 43,4; 44,5; 53,4; 55,2% и ВПЗВ 47,7; 43; 44; 52,6; 54,7% соответственно. В процессе сравнения показателей интенсивности роста исследуемых параметров плода у женщин с ППЗВ и ВПЗВ было установлено, что интенсивность роста всех параметров плода была выше у женщин ППЗВ. Наибольшее различие наблюдалось в бипариетальном размере, в то время как наименьшая разница была зафиксирована в ЛЗР.

Интенсивность роста БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ, ДБ от промежуточного к позднему плодному периоду у плодов **мужского пола** у женщин ППЗВ составила 47,1; 42,7; 44,1; 52,4; 54% соответственно (рис. 1). Наибольшая интенсивность роста фиксировалась в длине бедра и окружности живота, в то время как наименьшая — в лобно-затылочном размере. Разница между максимальными и минимальными показателями составляет 11,3%.

Интенсивность роста БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ, ДБ от промежуточного к позднему плодному периоду у плодов **женского пола** у женщин ППЗВ составила 48,7; 45,2; 45,8; 54,4; 56% соответственно. Наибольшая интенсивность роста зарегистрирована у длины бедра, наименьшая — у лобно-затылочного размера. Разница между наибольшим и наименьшим показателями составила 10,8%.

При сравнении показателя интенсивности роста исследуемых параметров у плодов мужского и женского пола у женщин

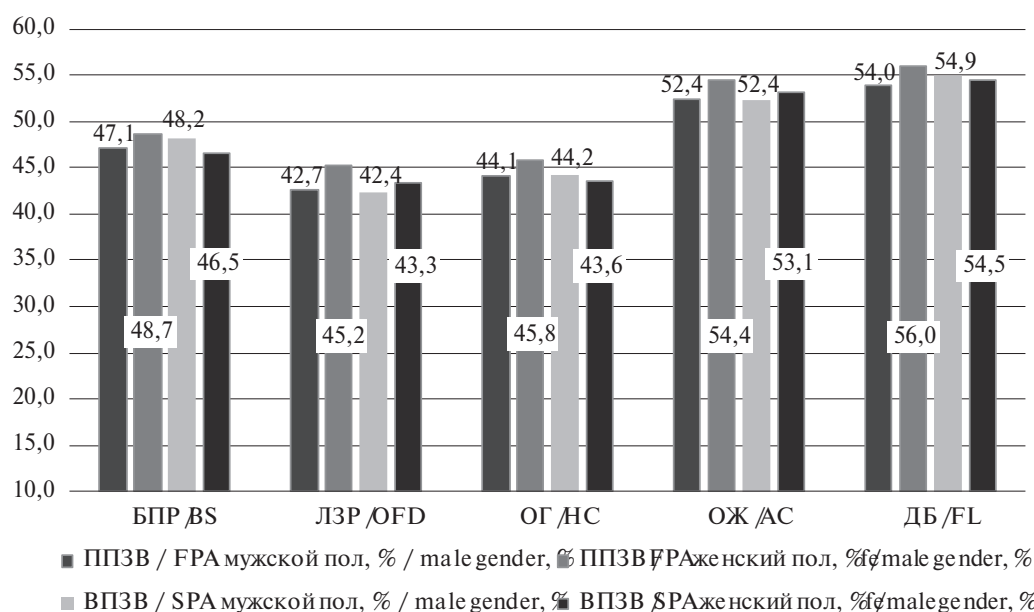


Рис. 1. Интенсивность роста основных параметров плода у женщин первого периода зрелого возраста (ППЗВ) и второго периода зрелого возраста (ВПЗВ) в зависимости от пола плода (%). БПР — бипариетальный размер головы; ДБ — длина бедренной кости; ЛЗР — лобно-затылочный размер; ОГ — окружность головы; ОЖ — окружность живота

Fig. 1. Growth intensity of the main fetal parameters in first period of adulthood (FPA) and second period of mature age (SPA) women depending on the sex of the fetus (%). BPD — biparietal diameter; FL — femur length; OFD — occipitofrontal diameter; HC — head circumference; AC — abdominal circumference

ППЗВ выявлено, что интенсивность роста всех исследуемых параметров была выше у плодов женского пола.

Интенсивность роста БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ, ДБ от промежуточного к позднему плодному периоду у плодов **мужского пола** у женщин **ВПЗВ** составила 48,2; 42,4; 44,2; 52,4; 54,9% соответственно. Наибольшая интенсивность роста зарегистрирована у длины бедра, наименьшая — у лобно-затылочного размера. Разница между наибольшим и наименьшим показателями составила 12,5%.

Интенсивность роста БПР, ЛЗР, ОГ, ОЖ, ДБ от промежуточного к позднему плодному периоду у плодов **женского пола** у женщин **ВПЗВ** составила 46,5; 43,3; 43,6; 53,1; 54,5% соответственно. Наибольшая интенсивность роста зарегистрирована у длины бедра, наименьшая — у лобно-затылочного размера. Разница между наибольшим и наименьшим показателями составила 11,2%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано отсутствие значимых различий в копчико-теменном размере у плодов женщин двух возрастных групп, а среднее значение данного параметра не выходило из диапазона нормативных значений в сроке $12,6 \pm 0,5$ недель [7]. Тогда как среднее значение толщины воротникового пространства значимо различалось у плодов женщин первого и второго периодов в большую сторону у последних, но также не превышало нормативных значений [7, 8].

При анализе изучаемых фетометрических параметров в сроке 18–22 недели и 30–34 недели беременности также выявлено отсутствие значимых различий средних значений бипариетального, лобно-затылочного размеров, окружности головы и живота и длины бедра в сравнении с региональными фетометрическими нормами [9, 10]. Это говорит о необходимости учитывать региональные нормативы ультразвуковой фетометрии плода при оценке его роста [11, 12]. При сравнении изучаемых фетометрических параметров у плодов в зависимости от пола выявлены значимые различия в средних значениях в большую сторону у плодов мужского пола, что подтверждают данные популяционного проспективного исследования рождаемости (2016) о том, что, начиная со II триместра беременности окружность головы и окружность живота были значимо больше у плодов мужского пола, чем у плодов женского пола [13].

Наибольшая интенсивность роста была выявлена у таких фетометрических параметров, как длина бедра и окружность живота, наименьшая — у лобно-затылочного размера и окружности головы. Разница между наибольшим и наименьшим показателем составила 11,8%. Это подтверждает наши данные, что «...отделы свободной нижней конечности (бедро и голень) максимально увеличиваются в длину в среднем (промежуточном) плодном периоде» [14]. Интенсивность роста изучаемых параметров также была различна у плодов разного пола, это подтверждают данные Z.A. Broere-Brown и соавт. о том, что при одноплодной беременности плоды мужского пола растут по-другому, чем плоды женского пола [13].

ВЫВОДЫ

1. При первом ультразвуковом скрининге значения копчико-теменного размера и толщины воротникового пространства у плодов после экстракорпорального оплодотворения соответствуют нормативным значениям.

2. При втором и третьем скринингах значения бипариетального размера, лобно-затылочного размера, окружности головы и живота и длины бедра у плодов после экстракорпорального оплодотворения соответствовали нормативным значениям и региональным номограммам, а при сравнении значений исследуемых параметров в зависимости от пола выявлены различия в большую сторону для плодов мужского пола.

3. Фетометрия выявила неравномерный рост всех исследуемых параметров от промежуточного к позднему плодному периоду, различие интенсивности роста у плодов разного пола, которые характеризуют развитие плода после экстракорпорального оплодотворения.

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. Boostanfar R., Shapiro B., Levy M., Rosenwaks Z., Witjes H., Stegmann B.J., Elbers J., Gordon K., Mannaerts B. Pursue investigators.

- Large, comparative, randomized double-blind trial confirming non-inferiority of pregnancy rates for corifollitropin alfa compared with recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist controlled ovarian stimulation protocol in older patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2015;104(1):94–103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.018.
2. Kamath M.S., Kirubakaran R., Mascarenhas M., Sunkara S.K. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;36(1):94–101. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009.
 3. Kalra S.K., Molinaro T.A. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin. Reprod. Med.* 2008;26(5):423–435.
 4. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., Barnhart K.T. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(6):345–353. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.001.
 5. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Беременность после ЭКО: факторы риска развития акушерских осложнений. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):120–131. DOI: 10.17116/repro202026021120.
 6. Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А., Клабукова А.О. Региональные показатели фетометрии плода: анализ и интерпретация. *Оренбургский медицинский вестник*. 2024;2(46):37–43.
 7. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. М.: Реал Тайм; 2016.
 8. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Романова А.Ю., Потапова Н.В. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в регионах России в 2005–2020 гг.». Эффективность и динамика пренатального обнаружения. *Пренатальная диагностика*. 2022;21(1):19–27. DOI: 10.21516/2413-1458-2022-21-1-19-27.
 9. Железнов Л.М., Никифорова С.А., Леванова О.А. Особенности региональных показателей фетометрии для анатомических исследований. *Восточно-Европейский научный журнал*. 2016;8(2):44–47.
 10. Леванова О.А. Конституциональные особенности беременных и фетометрия — закономерности и прикладные аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2017.
 11. Железнов Л.М., Леванова О.А., Никифорова С.А. Фетометрия и индивидуальная анатомическая изменчивость плода. *Морфология*. 2018;153(3):105–105a.
 12. Штах А.Ф. Оценка показателей ультразвуковой фетометрии у беременных Пензенской области. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017;1(41):47–56. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-5.
 13. Broere-Brown Z.A., Baan E., Schalekamp-Timmermans S. et al. Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: a prospective population-based cohort study. *Biol Sex Differ*. 2016;7:65. DOI: 10.1186/s13293-016-0119-1.
 14. Луцай Е.Д., Железнов Л.М. Интенсивность роста соматометрических параметров плода в разные периоды пренатального онтогенеза. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(4):168–170.
- ## REFERENCES
1. Boostanfar R., Shapiro B., Levy M., Rosenwaks Z., Witjes H., Stegmann B.J., Elbers J., Gordon K., Mannaerts B. Pursue investigators. Large, comparative, randomized double-blind trial confirming noninferiority of pregnancy rates for corifollitropin alfa compared with recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist controlled ovarian stimulation protocol in older patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2015;104(1):94–103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.018.
 2. Kamath M.S., Kirubakaran R., Mascarenhas M., Sunkara S.K. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;36(1):94–101. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009.
 3. Kalra S.K., Molinaro T.A. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin. Reprod. Med.* 2008;26(5):423–435.
 4. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., Barnhart K.T. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(6):345–353. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.001.
 5. Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Prilutskaya S.G. Pregnancy after IVF: risk factors for obstetric complications. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2020;26(2):120–131. (In Russian). DOI: 10.17116/repro202026021120.
 6. Iutinskiy E.M., Zheleznov L.M., Dvoryanskiy S.A., Klabukova A.O. Regional fetal fetometry parameters: analysis and interpretation. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2024;2(46):37–43. (In Russian).
 7. Medvedev M.V. Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis. Moscow: Real Taym; 2016. (In Russian).
 8. Medvedev M.V., Altynnik N.A., Romanova A.Yu., Potapova N.V. Multicenter study “Antenatal diagnosis of Down syndrome in the regions of Russia in 2005–2020”. Efficiency and dynamics of prenatal detection. *Prenatal'naya diagnostika*. 2022;21(1):19–27. (In Russian). DOI: 10.21516/2413-1458-2022-21-1-19-27.
 9. Zheleznov L.M., Nikiforova S.A., Levanova O.A. Peculiarities of regional fetometric indices for anatomic studies. *Vostochno-Evropeyskiy nauchnyy zhurnal*. 2016;8(2):44–47. (In Russian).
 10. Levanova O.A. Constitutional characteristics of pregnant women and fetometry — patterns and applications. PhD thesis. Orenburg; 2017. (In Russian).
 11. Zheleznov L.M., Levanova O.A., Nikiforova S.A. Fetometry and individual fetal anatomical variability. *Morfologiya*. 2018;153(3):105–105a. (In Russian).
 12. Shtakh A.F. Evaluation of ultrasound fetometry in pregnant women in Penza region. *Meditsinskie nauki*. 2017;1(41):47–56. (In Russian). DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-5.
 13. Broere-Brown Z.A., Baan E., Schalekamp-Timmermans S. et al. Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: a prospective population-based cohort study. *Biol Sex Differ*. 2016;7:65. DOI: 10.1186/s13293-016-0119-1.
 14. Lutsay E.D., Zheleznov L.M. Growth intensity of fetal somatometric parameters in different periods of prenatal ontogenesis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;7(4):168–170. (In Russian).

УДК 616.31-001.17

DOI: 10.56871/RBR.2025.21.65.006

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ЖИВОТНЫХ С ОЖГОВЫМ ШОКОМ И СИНДРОМОМ ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ

© Николай Константинович Соколов¹, Василий Николаевич Цыган²,
Евгений Владимирович Зиновьев^{1, 2, 3}, Алексей Георгиевич Баиндурашвили⁴,
Александр Владимирович Семиглазов², Анна Витальевна Костякова²,
Владимир Олегович Сидельников фон Эссен²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68, Российская Федерация

Контактная информация: Анна Витальевна Костякова — младший научный сотрудник отдела неотложной хирургии.

E-mail: avchekina@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7553-4810> SPIN: 3377-8390

Для цитирования: Соколов Н.К., Цыган В.Н., Зиновьев Е.В., Баиндурашвили А.Г., Семиглазов А.В., Костякова А.В., Сидельников фон Эссен В.О. Оценка состояния гемодинамики у животных с ожоговым шоком и синдромом длительного сдавления тканей на фоне применения антигипоксанта. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):51–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.21.65.006>

Поступила: 26.12.2024

Одобрена: 19.02.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Ожоговая болезнь и синдром длительного сдавления тканей, несмотря на различия в этиологических факторах, обладают схожими звеньями патогенеза, определяющими тяжесть состояния пациента и высокие показатели летальности. В связи с чем изучение вопросов их взаимного отягощения и возможных путей коррекции развивающихся нарушений является актуальным. **Цель исследования** — изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления тканей на фоне применения антигипоксанта. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 180 мелких лабораторных животных (крыс), которым моделировались обширные глубокие ожоги кожи и синдром длительного сдавления тканей. Все грызуны были разделены на три равные группы с учетом состава инфузионной терапии: физиологический раствор (0,9% NaCl), антигипоксанта муфасол и полиоксифумарин. В ходе работы изучались ударный объем и минутный объем крови, а также эффективность сукцинатдегидрогеназы. Статистическая обработка данных осуществлялась общепринятыми методами вариационной статистики. Альтернативная гипотеза принималась при $p < 0,05$. **Результаты исследования и обсуждения.** Установлено, что при использовании полиоксифумарина показатели ударного объема и минутного объема крови оказались выше на 25% ($p < 0,05$) и 21,4% ($p < 0,05$) относительно применения муфасола и на 67% ($p < 0,05$) и 40% ($p < 0,05$) относительно введения натрия хлорида. Использование формулы Паркланда + 40% позволило увеличить общую эффективность инфузионной терапии на 39% независимо от ее состава. Констатируется влияние полиоксифумарина и муфасола на активность сукцинатдегидрогеназы. На вторые сутки после травмы анализируемый показатель составил, соответственно, 32,1 и 34,2, что на 54,7% ($p < 0,05$) и 71,4% ($p < 0,05$) больше относительно введения натрия хлорида. **Заключение.** Назначение антигипоксанта в составе противошоковой инфузионной терапии при обширных ожогах и синдроме длительного сдавления тканей улучшает состояние сердечно-сосудистой системы и миокарда.

Ключевые слова: ожог кожи, глубокие ожоги, ожоговая болезнь, синдром длительного сдавления тканей, краш-синдром, антигипоксанта, инфузионная терапия, гемодинамика

DOI: 10.56871/RBR.2025.21.65.006

ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC STATUS IN ANIMALS WITH BURN SHOCK AND PROLONGED TISSUE COMPRESSION SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIHYPOXANT APPLICATION

© Nikolay K. Sokolov¹, Vasily N. Tsygan², Evgeny V. Zinoviev^{1, 2, 3}, Alexey G. Baindurashvili⁴, Alexander V. Semiglazov², Anna V. Kostyakova², Vladimir O. Sidelnikov von Essen²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6Zh Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

² Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. 3 lit. A Budapestskaya str., Saint Petersburg 192242 Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

⁴ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. 64–68 Parkovaya str., Saint Petersburg, Pushkin 196603 Russian Federation

Contact information: Anna V. Kostyakova — Junior Researcher Department of Emergency Surgery. E-mail: avchekina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7553-4810> SPIN: 3377-8390

For citation: Sokolov NK, Tsygan VN, Zinoviev EV, Baindurashvili AG, Semiglazov AV, Kostyakova AV, Sidelnikov von Essen VO. Assessment of hemodynamic status in animals with burn shock and prolonged tissue compression syndrome against the background of antihypoxant application. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):51–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.21.65.006>

Received: 26.12.2024

Revised: 19.02.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Burn disease and compartment syndrome, despite differences in etiological factors, have similar pathogenesis links that determine the severity of the patient's condition and high mortality rates. In this regard, the study of their mutual aggravation and possible ways to correct developing disorders is relevant. **Purpose of the study** — to study the functional state of the cardiovascular system in animals with burn disease and compartment syndrome against the background of the use of antihypoxants. **Materials and methods of the study.** The study included 180 small laboratory animals (rats), which modeled extensive deep skin burns and compartment syndrome. All rodents were divided into three equal groups taking into account the composition of infusion therapy: saline (0.9% NaCl), antihypoxants mufasol and polyoxifymarin. In the course of the work, stroke volume and minute blood volume, as well as the effectiveness of succinate dehydrogenase, were studied. Statistical data processing was performed using generally accepted methods of variation statistics. The alternative hypothesis was accepted at $p < 0.05$. **Research results and discussion.** It was found that when using polyoxifymarin, the stroke volume and minute blood volume were higher by 25% ($p < 0.05$) and 21.4% ($p < 0.05$) relative to the use of mufasol and by 67% ($p < 0.05$) and 40% ($p < 0.05$) relative to the introduction of sodium chloride. The use of the Parkland formula + 40% made it possible to increase the overall effectiveness of infusion therapy by 39% regardless of its composition. The effect of polyoxifymarin and mufasol on the activity of succinate dehydrogenase was established. On the second day after the injury, the analyzed indicator was 32.1 and 34.2, respectively, which is 54.7% ($p < 0.05$) and 71.4% ($p < 0.05$) relative to the introduction of sodium chloride. **Conclusion.** The use of antihypoxants as part of anti-shock infusion therapy for extensive burns and prolonged tissue compression syndrome improves the condition of the cardiovascular system and myocardium.

Keywords: skin burn, deep burns, burn disease, prolonged tissue compression syndrome, crush syndrome, antihypoxants, infusion therapy, hemodynamics



ВВЕДЕНИЕ

Ожоговая травма является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [1]. Это подтверждается их высокой частотой в быту, на производстве и в период военных конфликтов. При этом ежегодно во всем мире регистрируется более 180 тыс. летальных исходов после ожоговой травмы [2].

На фоне обширных высокотемпературных поражений отмечаются нарушения в работе системы гомеостаза. Сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических изменений, проходящих в организме, приводит к развитию ожоговой болезни, сопровождающейся выраженными гиповолемией, эндо- и экзотоксемией, переходящими в сепсис [3].

Современная боевая травма характеризуется высокой частотой не только термических, но и механических повреждений. Разрушение фортификационных сооружений, поражение техники зачастую приводят к сдавлению дистальных отделов конечностей с последующим формированием синдрома длительного сдавления, ишемией тканей и интенсивным эндотоксикозом. Последний и определяет высокий показатель летальности при данном виде травм [4].

Одновременное развитие ожоговой болезни и синдрома длительного сдавления способствует формированию пересекающихся порочных кругов патогенеза, значительно увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода лечения пострадавшего [5]. Нарушение дыхательных цепей оказывает наибольшее влияние на энергозависимые ткани организма, в частности миокард. Поддержание сократительной способности сердечной мышцы невозможно без ее адекватного обеспечения метаболитами и кислородом. Изменение концентраций последних способствует развитию не только функциональных, но и структурных нарушений [6]. При этом существующие схемы интенсивной терапии не учитывают развивающийся синдром взаимного отягощения механического и ожогового шоков, а также выраженные процессы гипоксии и ишемии тканей.

В настоящее время специалистам доступны различные метаболические препараты, оптимизирующие цепи дыхания. Однако, несмотря на высокую эффективность, которую они демонстрируют в отдельных исследованиях, данные группы лекарственных средств не нашли широкого применения в практике, что обусловлено отсутствием достаточной доказательной базы [7]. В связи с чем настоящее исследование обладает высокой актуальностью и значимостью для системы здравоохранения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления тканей на фоне применения антигипоксантов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проводилось на кафедре патологической физиологии (заведующий — профессор В.Н. Цыган), в клинике экспериментальных и биологических моделей, а также в научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского центра (начальник — профессор К.П. Головкин) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В работу было включено 180 мелких взрослых белых беспородных крыс обоего пола массой 240–250 г. Все животные были разделены на три равные группы с учетом состава инфузионной терапии: натрия хлорид, антигипоксанты муфасол и полиоксифумарин. Экспериментальные исследования над животными проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, Федеральным законом от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019 г.) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

Для обезболивания животных перед воспроизведением обширного ожога и синдрома длительного сдавления применяли 2% раствора ксилазина из расчета 20 мг/кг. Синдром длительного сдавления у крыс воспроизводили путем компрессии мягких тканей правого или левого бедра в течение 4 часов специальными металлическими тисками с силой давления 8–10 кг/см² на площади, равной 5 см². Ожог кожи спины моделировали с использованием теплового излучения световой лампы КДБ-22 мощностью 500 Вт. Расстояние до поверхности тела составляло 2,5 см, а время экспозиции равнялось 20 с.

Противошоковая терапия осуществлялась путем инфузии натрия хлорида, муфасола и полиоксифумарина. Игла вводилась внутривенно через парентеральный доступ в области бедра. Объем растворов рассчитывался по формуле Паркланда:

$$V \text{ инф. (мл)} = 4 \cdot M \cdot \%,$$

где М — масса тела животного, кг; % — площадь ожога, абс. ед.

Эффективность используемых методов лечения анализировалась с использованием следующих показателей: ударный объем и минутный объем крови, а также эффективность активности фермента сукцинатдегидрогеназы. Работа с базами данных осуществлялась по общепринятым методам вариационной статистики в три этапа: разработка модели исследования и составление плана, его реализация и сбор материала, статистическая обработка на компьютерных программах MS Excel и SPSS Statistics 17.0. Количественные показатели оценивались с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Альтернативная гипотеза принималась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования параметров гемодинамики у мелких лабораторных животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления тканей, объем инфузионной терапии которым рассчитывался по формуле Паркланда, представлены в таблице 1.

Согласно данным, представленным в таблице 1, можно сделать вывод о том, что через 15 минут после начала инфузионной терапии достоверных различий анализируемого показателя между различными группами препаратов зафиксировано не было. После часа наблюдения отмечено сохранение ударного объема крови на уровне $0,05 \pm 0,003$ мл в группе животных, лечение которых осуществлялось полиоксифумарином, что на 25% ($p < 0,05$) больше относительно использования муфасола и на 66% ($p < 0,05$) относительно введения физиологического раствора.

При изучении минутного объема крови также отмечено, что после 15 минут проведения инфузионной терапии достоверные различия между анализируемыми группами отсутствовали. Увеличение длительности лечения до 60 минут позволило отметить наибольшую эффективность инфузии полиоксифумарина. Минутный объем крови в данной группе животных составил $81,5 \pm 6,9$ мл/кг в минуту, что на 21,4% ($p < 0,05$) больше по сравнению с использованием муфасола и на 37,9% ($p < 0,05$) больше по сравнению с инфузией физиологического раствора.

На втором этапе проведена оценка эффективности противошоковой терапии с использованием различных препаратов, объем которой рассчитывался по формуле Паркланда + 40% (табл. 2).

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что ударный объем крови на фоне инфузионной терапии увеличенным объемом в первые 15 минут после травмы не имел достоверных различий в группах исследования. Однако введение полиоксифумарина в течение часа способствовало сохранению анализируемого показателя на уровне $0,08 \pm 0,003$ мл. В группе животных, которым осуществлялось введение муфасола и натрия хлорида, ударный объем оказался, соответственно, на 37,5% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,05$) меньше.

При изучении минутного объема крови получены аналогичные результаты. В первые 15 минут после начала инфузионной терапии не было отмечено достоверных различий среди анализируемых групп исследования. После 60 минут наблюдения максимальное значение минутного объема крови зафиксировано при введении полиоксифумарина — $81,6 \pm 6,8$ мл/кг в минуту, что на 18% ($p < 0,05$) и 29,3% ($p < 0,05$) больше по сравнению с применением муфасола и натрия хлорида, соответственно.

Анализ результатов исследования активности сукцинатдегидрогеназы в кардиомиоцитах крыс с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления на фоне инфузионной терапии, объем которой был рассчитан по формуле Паркланда +40%, представлен в таблице 3.

Таблица 1

Параметры гемодинамики у животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления в зависимости от состава инфузионной терапии, рассчитанной по формуле Паркланда

Table 1

Hemodynamic parameters in animals with burn disease and crush syndrome depending on the composition of infusion therapy, calculated using the Parkland formula

Анализируемые параметры / Analyzed parameters	Группы наблюдения / Observation groups	После травмы, перед началом инфузии / After injury, before starting infusion	После начала инфузии, через / After the start of the infusion, after	
			15 минут / 15 min	1 час / 1 hour
Ударный объем, мл / Stroke volume, ml	Натрия хлорид / Sodium chloride	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,006$
	Мафусол / Mafusol	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$ ¹	$0,04 \pm 0,005$
	Полиоксифумарин / Polyoxyfumarin	$0,07 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,003$ ^{1, 2}
Минутный объем крови, мл/кг/мин / Minutes volume, ml/kg/min	Натрия хлорид / Sodium chloride	$114,2 \pm 9,1$	$93,6 \pm 7,2$	$59,1 \pm 6,3$
	Мафусол / Mafusol	$107,1 \pm 6,9$	$92,2 \pm 8,8$	$67,1 \pm 7,1$
	Полиоксифумарин / Polyoxyfumarin	$106,1 \pm 8,3$	$100,5 \pm 6,2$	$81,5 \pm 6,9$ ^{1, 2}

Примечание. U-критерий Манна–Уитни: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей раствор натрия хлорида; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей муфасол.

Note. Mann–Whitney U-test: ¹ — $p < 0.05$ compared to the group receiving sodium chloride solution; ² — $p < 0.05$ compared to the group receiving mafusol.

Таблица 2

Параметры гемодинамики у животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления в зависимости от состава инфузионной терапии, рассчитанной по формуле Паркланда + 40%

Table 2

Hemodynamic parameters in animals with burn disease and crush syndrome depending on the composition of infusion therapy, calculated using the Parkland formula + 40%

Анализируемые параметры / Analyzed parameters	Группы наблюдения / Observation groups	После травмы, перед началом инфузии / After injury, before starting infusion	После начала инфузии, через / After the start of the infusion, after	
			15 минут / 15 min	1 час / 1 hour
Ударный объем, мл / Stroke volume, ml	Натрия хлорид / Sodium chloride	0,07±0,01	0,06±0,01	0,04±0,004
	Мафусол / Mafusol	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,006
	Полиоксифумарин / Polyoxifyumarin	0,07±0,01	0,06±0,01	0,08±0,003 ^{1, 2}
Минутный объем крови, мл/кг/мин / Minutes volume, ml/kg/min	Натрия хлорид / Sodium chloride	114,1±8,2	94,5±7,9	63,1±5,8
	Мафусол / Mafusol	108,3±7,1	101,8±8,4	69,1±6,3
	Полиоксифумарин / Polyoxifyumarin	107,2±7,9	90,3±9,1	81,6±6,8 ^{1, 2}

Примечание. U-критерий Манна–Уитни: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей раствор натрия хлорида; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей муфасол.

Note. Mann–Whitney U-test: ¹ — $p < 0.05$ compared to the group receiving sodium chloride solution; ² — $p < 0.05$ compared to the group receiving mufasol.

Таблица 3

Активность фермента сукцинатдегидрогеназы у животных с ожоговой болезнью и синдромом длительного сдавления в зависимости от состава инфузионной терапии, рассчитанной по формуле Паркланда + 40%

Table 3

Activity of the enzyme succinate dehydrogenase in animals with burn disease and crush syndrome depending on the composition of infusion therapy, calculated using the Parkland formula + 40%

После травмы, час / After the injury, an hour	Активность фермента (M±m) после введения / Enzyme activity (M±m) after injection		
	натрия хлорида / sodium chloride	мафусола / mufasol	полиоксифумарина / polyoxifyumarin
24	22,6±2,4	36,5±4,4 ¹	38,7±3,2 ¹
48	12,6±1,2	32,1±5,2 ¹	34,2±4,2 ¹

Примечание. U-критерий Манна–Уитни: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей раствор натрия хлорида.

Note. Mann–Whitney U-test: ¹ — $p < 0.05$ compared to the group receiving sodium chloride solution.

Данные, представленные в таблице 3, позволяют заключить, что в первые сутки после инфузионной терапии ожогового шока и синдрома длительного сдавления полиоксифумарином активность сукцинатдегидрогеназы в кардиомиоцитах крыс была наибольшей — $38,7 \pm 3,2$, что на 6% ($p > 0,05$) по сравнению с муфасолом и на 71,2% ($p < 0,05$) по сравнению с натрия хлоридом. Через 48 часов после введения отмеченная тенденция сохранилась. Максимальное значение активности фермента зафиксировано при применении полиоксифумарина $34,2 \pm 4,2$, т.е. на 6,5% ($p > 0,05$) больше по сравнению с муфасолом. Инфузия натрия хлорида продемонстрировала наименьший результат — $12,6 \pm 1,2$.

ВЫВОДЫ

1. Применение антигипоксантов в составе противошоковой инфузионной терапии при ожоговом шоке и синдроме сдавления способствует поддержанию гемодинамических показателей организма.

2. Традиционный объем инфузии антигипоксантов в составе противошоковой инфузионной терапии при ожоговом шоке и синдроме сдавления, рассчитанный по формуле Паркланда, является недостаточным для компенсации системных нарушений.

Полученные данные демонстрируют перспективность включения антигипоксантов в схемы интенсивной терапии

пострадавших с механо-термическим шоком, однако, несмотря на их доказанную эффективность, данное направление нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

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.

Эксперименты над животными. Экспериментальные исследования над животными проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, Федеральным законом от 27.12.2018 г. №498-ФЗ (ред. от 27.12.2019 г.) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

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.

Animal experiments. Animal experiments were carried out in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Federal Law No. 498-FZ of 27.12.2018 (as amended on 27.12.2019) "On the responsible treatment of animals and on amendments to certain legislative acts of the Russian Federation".

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук-Болбатун Т.В., Стасевич Д.Д. Термический ожог кожи у беременных (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2024;23(1):9–14.
2. Семиглазов А.В., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Гогохия Т.З., Крылов П.К., Костякова А.В., Васильева А.Г. Патогенетическое

обоснование оптимальной тактики ведения пограничных ожоговых ран. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24(2):1296–1307.

3. Перетягин С.П., Стручков А.А., Костина О.В., Мартусевич А.К., Погодин И.Е., Соловьева А.Г., Перетягин П.В., Лузан А.С. Озонотерапия как дополнительный метод в комплексном лечении ожоговой болезни. Биорадикалы и антиоксиданты. 2022;9(1-2):18–34.
4. Кабартиева Ю.А., Моллаева А.М. Обзор литературы: Иммунопатогенез синдрома длительного сдавления. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021;3:270–272.
5. Завсеголов Н.И., Бондаренко А.В., Плотников И.А., Коломиец А.А. Клинические и эпидемиологические аспекты комбинированных травм. Политравма. 2024;1:20–26.
6. Савченко С.В., Ощепкова Н.Г., Новоселов В.П., Бгатова Н.П., Кузнецов Е.В., Летягин А.Ю. Ультраструктура кардиомиоцитов при тяжелом ожоговом шоке. Современные проблемы науки и образования. 2021;2:130–130.
7. Садулаев Д.Ш., Гурская О.Е., Фатеев И.В., Цыган В.Н., Барсукова И.М., Дубикайтис П.А., Лемешченко А.В., Макаров А.Б. Влияние цитофлавина на этиологическую структуру и частоту развития bacteriemии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Забайкальский медицинский вестник. 2024;2:110–118.

REFERENCES

1. Kovalchuk-Bolbatun T.V., Stasevich D.D. Thermal burn of the skin in pregnant women (literature review). Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2024;23(1):9–14. (In Russian).
2. Semiglazov A.V., Zinoviev E.V., Kostyakov D.V., Gogokhiya T.Z., Krylov P.K., Kostyakova A.V., Vasilyeva A.G. Pathogenetic substantiation of optimal tactics for managing borderline burn wounds. Medline.ru. Russian Biomedical Journal. 2023;24(2):1296–1307. (In Russian).
3. Peretyagin S.P., Struchkov A.A., Kostina O.V., Martusevich A.K., Pogodin I.E., Solovyova A.G., Peretyagin P.V., Luzan A.S. Ozone therapy as an additional method in the complex treatment of burn disease. Bioradicals and antioxidants. 2022;9(1-2):18–34. (In Russian).
4. Kabartieva Yu.A., Mollaeva A.M. Literature review: Immunopathogenesis of crush syndrome. Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences. 2021;3:270–272. (In Russian).
5. Zavsegolov N.I., Bondarenko A.V., Plotnikov I.A., Kolomiets A.A. Clinical and epidemiological aspects of combined injuries. Polytrauma. 2024;1:20–26. (In Russian).
6. Savchenko S.V., Oshchepkova N.G., Novoselov V.P., Bgatova N.P., Kuznetsov E.V., Letyagin A.Yu. Ultrastructure of cardiomyocytes in severe burn shock. Modern problems of science and education. 2021;2:130–130. (In Russian).
7. Sadulaev D.Sh., Gurskaya O.E., Fateev I.V., Tsygan V.N., Barsukova I.M., Dubykaitis P.A., Lemeshchenko A.V., Makarov A.B. Effect of cytoflavin on the etiological structure and incidence of bacteremia in victims with severe combined trauma. Transbaikalian Medical Bulletin. 2024;2:110–118. (In Russian).



УДК 616-006.34.04
DOI: 10.56871/RBR.2025.88.89.007

ОСТЕОСАРКОМА ПОЗВОНОЧНИКА — СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ mTOR, ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Илья Андреевич Баранов¹, Дмитрий Павлович Гладин²,
Вадим Владимирович Усиков³, Надежда Сергеевна Козлова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация

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

³ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук. 194017, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, Российская Федерация

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Баранов И.А., Гладин Д.П., Усиков В.В., Козлова Н.С. Остеосаркома позвоночника — современная классификация, роль сигнального пути mTOR, перспективы терапии (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):57–69. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.88.89.007>

Поступила: 09.11.2024

Одобрена: 10.01.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Несмотря на редкую встречаемость, опухоли позвоночника представляют серьезную проблему для здравоохранения по причине сложности их диагностики и лечения. Новообразования позвоночного столба в зависимости от происхождения подразделяются на первичные и вторичные опухоли, или метастазы. Среди первичных опухолей большой интерес вызывает остеосаркома, которая представляет собой злокачественную остеогенную опухоль, состоящую из неопластических клеток, которые продуцируют остеоид. Остеосаркома позвоночника развивается довольно редко, однако характеризуется высокой степенью злокачественности, местной агрессивностью, склонностью к метастазированию, а также длительным асимптомным течением. Прогноз при остеосаркоме позвоночника остается крайне неблагоприятным. Все это говорит о необходимости разработки новых методов и схем терапии остеосаркомы. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, воздействующих на внутриклеточный сигнальный путь mTOR. mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2. Установлено, что данный сигнальный путь регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне. Его гиперактивация играет большую роль в канцерогенезе, в том числе в патогенезе остеосаркомы. В связи с этим было предложено использовать препараты, влияющие на сигнальный путь mTOR, для ее терапии. К таким препаратам относятся: рапамицин, эверолимус, темсиролимус, каталитические ингибиторы mTOR (MLN0128 и PP242), микро-РНК (miR-223 и miR-101), олеаноловая кислота, спатуин-1, метформин и т.д. Предлагается комбинировать данные препараты с классической химиотерапией для достижения лучших результатов в лечении остеосаркомы. В настоящий момент необходим подбор рациональных сочетаний и дозировок препаратов.

Ключевые слова: остеосаркома позвоночника, сигнальный путь mTOR, mTORC1, mTORC2, рапамицин, ингибиторы аутофагии, метформин, каталитические ингибиторы mTOR, PP242, классификация новообразований позвоночника

DOI: 10.56871/RBR.2025.88.89.007

OSTEOSARCOMA OF THE SPINE — MODERN CLASSIFICATION, THE ROLE OF THE mTOR SIGNALING PATHWAY, PROSPECTS FOR THERAPY (LITERATURE REVIEW)

© Ilya A. Baranov¹, Dmitry P. Gladin²,
Vadim V. Usikov³, Nadezhda S. Kozlova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky ave., Saint-Petersburg 195067 Russian Federation

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

³ Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 72 Torez ave., 194017 Saint Petersburg Russian Federation

Contact information: Dmitry P. Gladin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885

For citation: Baranov IA, Gladin DP, Usikov VV, Kozlova NS. Osteosarcoma of the spine — modern classification, the role of the mtor signaling pathway, prospects for therapy (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(1):57–69. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.88.89.007>

Received: 09.11.2024

Revised: 10.01.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Despite their rare occurrence, spinal tumors pose a serious problem for public health due to the difficulty of their diagnosis and treatment. Neoplasms of the spine are divided into primary and secondary tumors (metastases) by origin. Osteosarcoma is of great interest among primary tumors. Osteosarcoma is a malignant osteogenic tumor consisting of neoplastic cells that produce osteoid. Osteosarcoma of the spine develops quite rarely, however, it is characterized by a high degree of malignancy, local aggressiveness, a tendency to metastasis, as well as a long asymptomatic course. The prognosis for osteosarcoma of the spine remains extremely unfavorable. All this indicates the need to develop new methods and treatment regimens for osteosarcoma. One of the promising areas is the development of drugs that affect the intracellular signaling pathway mTOR. mTOR is a serine/threonine protein kinase that forms a catalytic subunit of two different protein complexes: mTORC1 and mTORC2. It has been established that this signaling pathway regulates the processes of vital activity of the cell and the entire organism at the deepest level. Its hyperactivation plays an important role in carcinogenesis, including in the pathogenesis of osteosarcoma. In this regard, it was proposed to use drugs that affect the mTOR signaling pathway for its therapy. Such drugs include: rapamycin, everolimus, temsirolimus, catalytic inhibitors of mTOR (MLN0128 and PP242), micro-RNA (miR-223 and miR-101), oleanolic acid, spautin-1, metformin and so on. It is proposed to combine these drugs with classical chemotherapy to achieve better results in the treatment of osteosarcoma. At the moment, it is necessary to select rational combinations and dosages of drugs.

Keywords: osteosarcoma of the spine, mTOR signaling pathway, mTORC1, mTORC2, rapamycin, autophagy inhibitors, metformin, catalytic inhibitors of mTOR, PP242, classification of spinal neoplasms



АКТУАЛЬНОСТЬ

Серьезной проблемой для здравоохранения остаются опухоли позвоночника, которые, несмотря на редкую встречаемость, характеризуются крайней сложностью их диагностики и лечения. Так, новообразования позвоночного столба ежегодно диагностируются в 2,5–8,5 случаев на 100 тыс. населения, что, естественно, значительно реже, чем дегенеративно-дистрофические заболевания и травмы [1, 2]. В связи с этим специалисты зачастую не рассматривают их как возможную причину обращения пациента. Такая недостаточная онконастороженность может приводить к отсроченной постановке правильного диагноза и, соответственно, к более позднему началу терапии [1].

Основным методом лечения новообразований позвоночника остается оперативное вмешательство, при подтверждении злокачественности опухоли дополняемое химио- и лучевой терапией [3, 4]. Сложное анатомическое строение данной области требует от оперирующего врача наличия знаний не только в области травматологии и ортопедии, но и в области нейрохирургии, неврологии, онкологии и т.д. Смежным вопросом являются опухоли спинного мозга [5].

Все вышеперечисленное говорит о значимости и актуальности данной проблемы, а также о необходимости поиска новых методов терапии новообразований позвоночника.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Новообразования позвоночника по происхождению подразделяются на первичные и метастазы (вторичные новообразования). Первичные нелимфопротеративные новообразования позвоночника составляют около 5% всех опухолей костей (исключая гемангиомы) [4, 6], и в свою очередь подразделяются на доброкачественные и злокачественные новообразования.

К доброкачественным новообразованиям позвоночника относятся: энтоз, остеоид-остеома, остеобластома, аневризматическая костная киста, остеохондрома, гигантоклеточная опухоль (остеобластокластома), вертебральная гемангиома, нотохордно-клеточная опухоль, пневматокиста, кистозный узел Шморля [1, 7].

Стадирование по Enneking характеризует активность доброкачественных новообразований. Выделяют 1-ю стадию — латентную, 2-ю стадию — активную и 3-ю стадию — агрессивную [8].

Злокачественные новообразования позвоночника делятся на немиелопротеративные — хондросаркома (7–12% общего числа злокачественных новообразований позвоночника), саркома Юинга (8%), остеосаркома (3–14%), хордома (20%), и миелопротеративные — множественная миелома, солитарная плазмацитома, лимфома [4, 9].

Степень злокачественности, распространение и наличие метастазов определяет стадию злокачественных новообразований по Enneking. В соответствии со стадией выбирается вид и объем лечения [1, 8].

Вторичные новообразования составляют около 96% общего числа опухолей позвоночника. Частота встречаемости метастатического поражения позвоночника при диссеминированных злокачественных новообразованиях весьма высока. Для рака молочной железы она составляет 68–74%, предстательной железы — 60–68%, легкого — 40–50%, щитовидной железы — 36–42%, почки — 35%, слюнных желез и ЛОР-органов — 12–22%, мочевого пузыря — 16%, пищевода и желудка — 13%, поджелудочной железы — 6–12%, толстой кишки — 9%, шейки и тела матки — 9%. Реже метастазы в позвоночник дают меланомы, лимфомы и саркомы [10, 11].

Классификация новообразований позвоночника по происхождению и их стадирование по Enneking представлены на рисунке 1.

Локализацию и степень распространения опухоли описывает «система хирургического стадирования по Weinstein-Boriani-Biagini» [12], а также «хирургическая классификация опухолевых поражений позвоночника по K. Tomita» [13] (рис. 2).

Отдельного внимания заслуживают опухоли спинного мозга. По отношению к спинному мозгу и его оболочкам опухоли делятся на три группы:

- интрадуральные интрамедуллярные, располагающиеся в толще спинного мозга;
- интрадуральные экстрамедуллярные — лежащие вне спинного мозга и кнутри от его твердой оболочки;
- экстрадуральные опухоли, находящиеся снаружи от твердой мозговой оболочки [14].

Иногда опухоли, растущие из образований позвоночного столба или окружающих его тканей, при проникновении их в позвоночный канал и сдавлении спинного мозга также относят к экстрадуральным опухолям спинного мозга [5].

По отношению к длиннику спинного мозга различают новообразования шейного, грудного, поясничного и крестцово-копчикового отделов. Отдельно выделяют краниоспинальные опухоли и опухоли конского хвоста [5] (рис. 3).

ПЕРВИЧНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

Первичные новообразования позвоночника имеют различный гистогенез. Встречаются опухоли костной, жировой, фиброзной, нервной ткани, нервных оболочек, смежных паравертебральных мягких тканей и лимфатических сосудов [4, 15].

Как упоминалось выше, первичные новообразования позвоночника достаточно редки по сравнению с вторичными и составляют всего 4% общего числа опухолей позвоночника, однако доброкачественные первичные опухоли часто развиваются бессимптомно, поэтому истинная их распространенность неизвестна. Злокачественные же первичные новообразования характеризуются высокой местной агрессивностью и имеют потенциал к метастазированию,

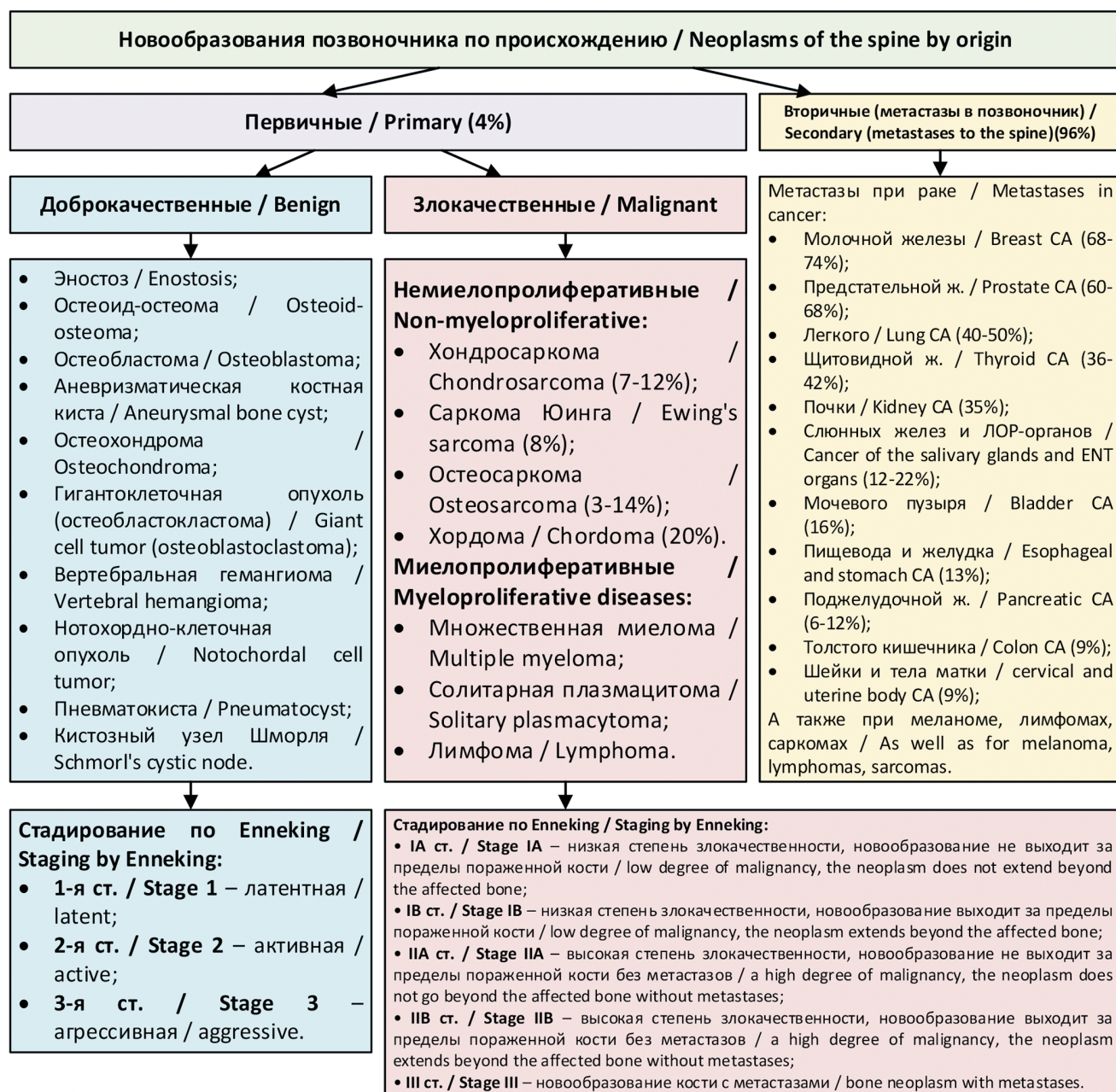


Рис. 1. Классификация новообразований позвоночника по происхождению

Fig. 1. Classification of spinal neoplasms by origin. CA — cancer

что еще раз подчеркивает актуальность проблемы [1, 4, 10, 11].

Тем не менее совершенствование методик визуализации и развитие хирургических технологий позволили добиться значительных успехов в их диагностике и лечении [16, 17]. В частности, оперативные вмешательства на позвоночнике, будь то радикальное удаление опухоли или паллиативные операции, достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома и неврологического дефицита, вызванных компрессией спинного мозга и корешков спинномозговых нервов, что в значительной мере улучшает качество жизни пациентов. Кроме того, обяза-

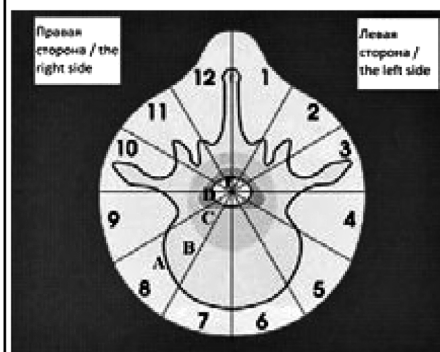
тельной задачей хирургов является восстановление стабильности пораженных позвоночно-двигательных сегментов [18].

ОСТЕОСАРКОМА

Остеосаркомой называется злокачественная остеогенная опухоль, состоящая из неопластических клеток, которые продуцируют остеоид или субстанцию, гистологически неотличимую от него, хотя бы в одном поле зрения [19].

Морфологическая классификация остеосарком в соответствии с «Международной классификацией болезней —

Система хирургического стадирования по Weinstein-Boriani-Biagini / Weinstein-Boriani-Biagini Surgical Staging System



Позвонок, разделен на 12 зон по часовой стрелке в аксиальной проекции / The vertebra is divided into 12 zones clockwise in the axial projection.

Выделяется 5 уровней вовлечения окружающих тканей / There are 5 levels of involvement of surrounding tissues:

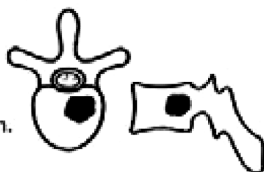
- А – внекостный мягкотканый компонент / extraosseous soft tissue;
- В – внутрикостный (поверхностный) / intraosseous (superficial);
- С – внутрикостный (глубокий) / intraosseous (deep);
- D – внекостный (экстрадуральный) / extraosseous (extradural);
- Е – внекостный (интрадуральный) / extraosseous (intradural).

Продольное распространение опухолевого процесса обозначается числом вовлеченных позвонков / The longitudinal spread of the tumor process is indicated by the number of vertebrae involved.

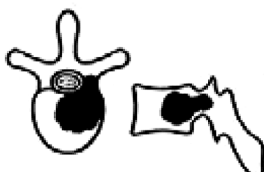
Хирургическая классификация опухолевых поражений позвоночника по K. Tomita / Surgical classification of tumor lesions of the spine according to K. Tomita

Интракомпарментальное поражение / Intra-compartmental

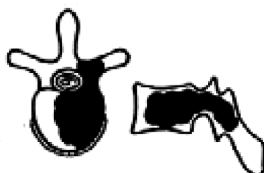
Тип 1. Тело или дуга позвонка / Type 1. Vertebral body or arch.



Тип 2. Распространение на ножку позвонка / Type 2. Pedicle extension.

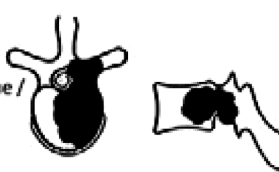


Тип 3. Поражение тела, ножки, дуги / Type 3. Lesion of the body, pedicle, arches.



Экстракомпарментальное поражение / Extra-compartmental

Тип 4. Эпидуральное распространение / Type 4. Epidural extension.



Тип 5. Паравerteбральное распространение / Type 5. Paravertebral extension.



Тип 6. Распространение на соседние сегменты / Type 6. Extension to neighboring segments.



Множественное поражение и skip-метастазы / multiple

Тип 7 / Type 7



Рис. 2. Классификация новообразований позвоночника по локализации и степени распространения

Fig. 2. Classification of spinal neoplasms by localization and degree of spread

онкология (ВОЗ, 2017)» довольно сложна и представлена в таблице 1 [20].

В соответствии с Международной классификации болезней — онкология (МКБ-О), каждому новообразованию присваивается также топографический индекс, при этом для остеосарком используются два: С40 — Кости, суставы и суставные хрящи конечностей и С41 — Кости, суставы и суставные хрящи других и неуточненных локализаций. Например, новообразование большеберцовой кости соответствует индекс С40.2.

Более удобной для клиницистов является классификация, которую приводит в своих работах д.м.н., член-корреспондент РАН Э.Р. Мусаев. В соответствии с ней выделяют следующие

подварианты остеосарком: по степени злокачественности — высокая и низкая; по локализации — центральные, пара-остальные и периостальные; по клеточному типу — остеобластическая, хондробластическая, фибробластическая и так далее; по этиологии различают радиоиндуцированные остеосаркомы, остеосаркомы на фоне болезни Педжета, а также остеосаркомы неустановленной этиологии [4] (рис. 4).

Остеосаркома характеризуется высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом, однако развивается довольно редко. В структуре всех злокачественных новообразований, развивающихся у населения, остеосаркома любой локализации составляет менее 0,001% [19, 21].

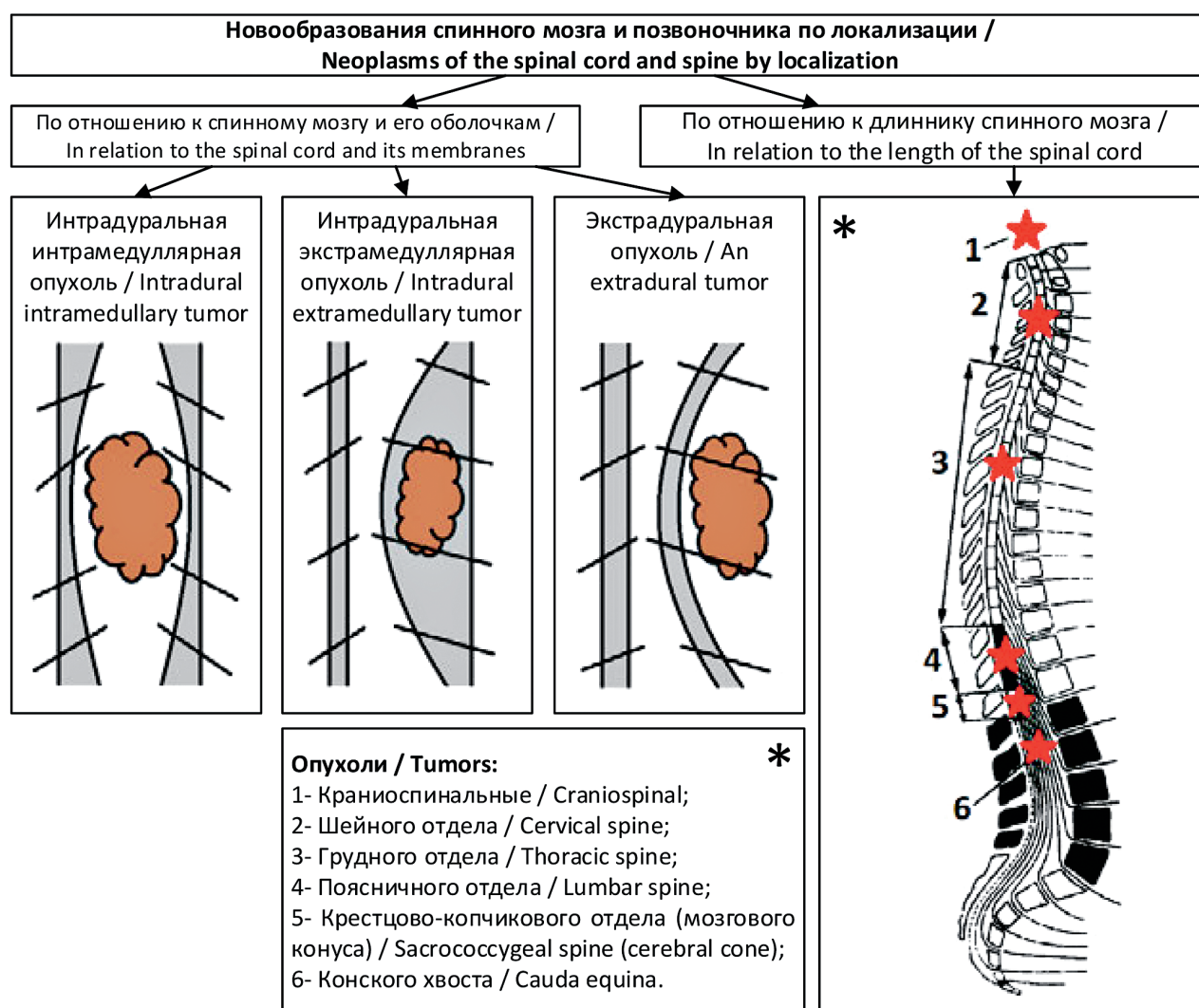


Рис. 3. Классификация новообразований спинного мозга и позвоночника по их локализации

Fig. 3. Classification of tumors of the spinal cord and spine by their localization

Остеосаркома позвоночника, в свою очередь, составляет около 2% всех остеосарком и от 3 до 14% злокачественных опухолей позвоночника [1, 4].

Чаще эта опухоль локализуется в пояснично-крестцовом отделе и в 90% вовлекает тело позвонка [22]. Остеосаркома в целом имеет бимодальное возрастное распределение. Первый пик наблюдается в возрастной группе 10–14 лет, второй — в возрасте старше 40 лет [19]. Однако, в отличие от остеосаркомы конечностей, остеосаркома позвоночника встречается в более старшем возрасте [4].

В связи с высокой степенью злокачественности общепринятым стандартом хирургического лечения остеосаркомы считается ее радикальное удаление *en bloc* (единым блоком), обеспечивающее достоверно лучший локальный контроль по сравнению с внутриопухолевым удалением [23].

Обязательным компонентом лечения является предоперационная химиотерапия [24]. Остеосаркома считается опухолью условно чувствительной к химиотерапии [25]. Радио-

чувствительность опухоли низкая, однако лучевая терапия может быть назначена в случае неполного удаления или удаления опухоли кускованием [4, 23].

Прогноз остеосаркомы зависит от большого количества факторов, в том числе от возраста и пола пациента, размера опухоли, наличия метастазов, радикальности операции, стадии, от уровней ферментов щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, от ответа опухоли на предоперационную химиотерапию и т.д. [19, 24].

В очень большой степени прогноз зависит от локализации опухоли, так, если при локализованном дистальном поражении длинных трубчатых костей в сочетании с радикальной резекцией 5-летняя выживаемость составляет более 80% [19], то при остеосаркоме позвоночника прогноз остается крайне негативным в связи со сложностью радикального вмешательства. По некоторым данным, в группе из 22 пациентов с остеосаркомой позвоночника средняя выживаемость составила всего 23 месяца [4, 19, 24].

Таблица 1

Морфологические варианты остеосарком в соответствии с Международной классификации болезней — онкология (ВОЗ, 2017) [20]

Table 1

Morphological variants of osteosarcoma in accordance with the International Classification of Diseases — Oncology (WHO, 2017) [20]

Новообразование / Neoplasm	Морфологический индекс / Morphological index
Остеосаркома, БДУ / Osteosarcoma, NOS Остеогенная саркома, БДУ / Osteogenic sarcoma, NOS Остеобластическая саркома / Osteoblastic sarcoma Остеохондросаркома / Osteochondrosarcoma	9180/3
Хондробластическая остеосаркома / Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Фибробластическая остеосаркома / Fibroblastic osteosarcoma Остеофибросаркома / Osteofibrosarcoma	9182/3
Телеангиэктатическая остеосаркома / Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Остеосаркома при болезни Педжета костей / Osteosarcoma in Paget's disease of bones	9184/3
Мелкоклеточная остеосаркома / Small cell osteosarcoma Круглоклеточная остеосаркома / Round-cell osteosarcoma	9185/3
Центральная остеосаркома / Central osteosarcoma Обычная центральная остеосаркома / Common central osteosarcoma Медуллярная остеосаркома / Medullary osteosarcoma	9186/3
Внутрикостная высокодифференцированная остеосаркома / Intraosseous highly differentiated osteosarcoma Внутрикостная остеосаркома низкой степени злокачественности / Low grade intraosseous osteosarcoma	9187/3
Паростальная остеосаркома / Parosteal osteosarcoma Юкстакортикальная остеосаркома / Juxtacortical osteosarcoma	9192/3
Периостальная остеосаркома / Periosteal osteosarcoma	9193/3
Поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности / Superficial osteosarcoma of high malignancy	9194/3
Интракортикальная остеосаркома / Intracortical osteosarcoma	9195/3

Примечание: БДУ — без дополнительных уточнений.

Note: NOS — not otherwise specified.

В связи с этим возникает потребность в разработке новых препаратов и схем лечения остеосаркомы, которые улучшали бы прогноз и повышали бы выживаемость пациентов. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, воздействующих на внутриклеточный сигнальный путь mTOR.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ mTOR

mTOR (Mechanistic, ранее mammalian, target of rapamycin), как следует из названия, является непосредственной мишенью действия рапамицина. Рапамицин (сиролимуc) — вещество, впервые полученное из культуры бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus*, обнаруженных на острове Пасхи (Рапа-Нуи). Было установлено, что рапамицин, подавляя

сигнальный путь mTOR, демонстрирует уникальные противогрибковые, иммуносупрессивные и противоопухолевые свойства [26–28].

mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу семейства PI3K-родственных киназ, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2 [26, 28].

Установлено, что mTORC1 играет центральную роль в контроле баланса между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды, регулирует связь между питанием и ростом клетки, а mTORC2 в свою очередь отвечает за выживание клеток и пролиферацию тканей. Таким образом, очевидно, что mTOR регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне [26, 29, 30].



Рис. 4. Подтипы остеосарком (по Мусаеву Э.Р.)

Fig. 4. Subtypes of osteosarcomas (according to Musaev E.R.)

Исследователями было выдвинуто предположение, что гиперактивация данного сигнального пути может приводить к развитию большого количества ассоциированных со старением заболеваний, в том числе стимулировать канцерогенез. Данная гипотеза была подтверждена и экспериментально [26, 31, 32].

Подробнее остановимся на связи гиперактивации mTOR и патогенеза остеосаркомы.

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ mTOR В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОСАРКОМЫ

Установлено, что mTORC1 активирует фермент S6K (рибосомальная протеинкиназа), который в свою очередь фосфорилирует и активирует несколько субстратов, способствующих трансляции мРНК, включая eIF4B (положительный регулятор связывания 5'cap комплекса). S6K повышает также эффективность трансляции сплайсированных мРНК (EJK) за счет ее взаимодействия со SKAR (компонентом экзон-переходных комплексов) [33]. Кроме того, S6K подавляет действие белка запрограммированной клеточной смерти (PDCD4 — ингибитора eIF4B) [34]. В довершение, сам mTORC1 ингибирует действие комплекса 4EBP (белка, связывающего эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E) [35]. Все вышеперечисленное индуцирует синтез белка и рост опухолевых клеток.

Кроме того, mTORC1 подавляет действие метилтрансферазы MGMT и регуляторного белка NDRG1, что способствует накоплению ошибок в геноме, и также способствует канцерогенезу [36].

Аутофагия — это физиологический процесс, в ходе которого цитоплазматический материал доставляется в лизосому для обеспечения клетки энергией и питательными веществами. Это является стратегическим механизмом выживания клеток, который позволяет им повторно использовать энергию и питательные вещества в экстремальных условиях. К тому же,

в процессе аутофагии утилизируются поврежденные органеллы и белки. Это дает возможность клеткам всего организма в целом и клеткам костной ткани в частности справляться с окислительным стрессом, что оказывает антиканцерогенное действие [37, 38].

mTORC1 блокирует этот процесс. Он подавляет действие таких важных активаторов аутофагии, как ULK1 (киназа) и комплекс ATG14L [37], а также фактора транскрипции лизосомальных гидролаз и мембранных белков (TFEB) [38].

Таким образом, препараты, подавляющие mTORC1 в этом отношении имеют сложный дозозависимый эффект. В физиологических условиях активация аутофагии препятствует канцерогенезу, однако она же может улучшать выживаемость клеток остеосаркомы в условиях дефицита питательных веществ и химиотерапии прочими цитостатиками. Данное явление может быть нивелировано путем комбинирования рапалогов с ингибиторами аутофагии, о чем будет упомянуто далее [28, 30, 31].

В тоже время канцерогенезу способствует гиперактивированный комплекс mTORC2. Он активирует SGK (киназу) — ингибитор субстрата FoxO1/3a, что предотвращает апоптоз клеток остеосаркомы [39–41]. Вместе с этим mTORC2 активирует Akt (ключевой эффектор сигнализации инсулина), который дополнительно подавляет субстрат FoxO1/3a, а также стимулирует пролиферацию [39, 41, 42]. Кроме того, mTORC2 способствует секреции интерлейкина-1 (ИЛ-1), который активирует ангиогенез в растущей опухоли [39, 41, 43]. Гиперактивация mTOR косвенным образом может также способствовать метастазированию остеосаркомы [39, 41].

Необходимо отметить, что mTORC1 и mTORC2 состоят в сложных отношениях взаиморегуляции. Так, mTORC1 фосфорилирует S6K, которая подавляет активность mTORC2, в то время как mTORC2 в свою очередь стимулирует mTORC1 по пути Akt–TSC–Rheb [28, 30].

Все перечисленные выше взаимосвязи наглядно представлены на обобщающей схеме (рис. 5).

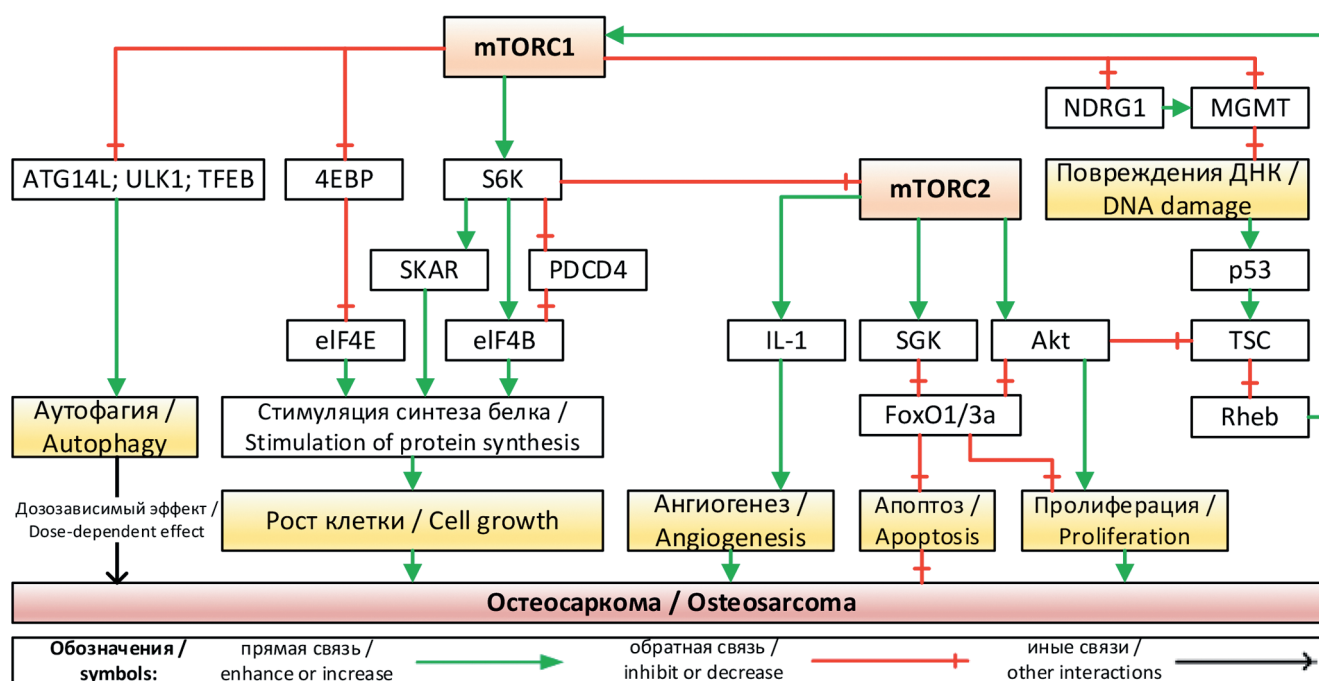


Рис. 5. Роль гиперактивации сигнального пути mTOR в процессе развития остеосаркомы: mTORC1 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 1; mTORC2 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 2; S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; SKAR — компонент экзон-переходных комплексов; PDCD4 — белок программируемой клеточной гибели 4; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; ATG14L — связанный с аутофагией комплекс 14; ULK1 — unc-51-подобная киназа, активирующая аутофагию 1; TFEB — фактор транскрипции EB; MGMT — O6-алкилгуаниновая ДНК-алкилтрансфераза; NDRG1 — N-мус, регулируемый ниже по течению 1; p53 — связанный с трансформацией белок 53; TSC — комплекс туберозного склероза; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; IL-1 — интерлейкин-1; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a

Fig. 5. The role of hyperactivation of the mTOR signaling pathway in the development of osteosarcoma: mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC2 — mammalian target of rapamycin complex 2; S6K — ribosomal S6 Kinase; 4EBP — eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein; SKAR — a component of exon-junction complexes; PDCD4 — programmed cell death protein 4; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; ATG14L — autophagy related 14; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1; TFEB — transcription factor EB; MGMT — O6-alkylguanine DNA alkyltransferase; NDRG1 — N-myc downstream regulated 1; p53 — transformation-related protein 53; TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain; IL-1 — interleukin-1; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; FoxO1/3a — forkhead box protein O1/3a

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ mTOR, В ТЕРАПИИ ОСТЕОСАРКОМЫ

Использовать рапамицин и его производные, такие как эверолимус и темсирилимус, для лечения опухолей, в том числе остеосаркомы, было предложено уже достаточно давно. Однако, несмотря на хорошие результаты *in vitro*, существенного улучшения выживаемости пациентов достигнуто не было. Как было упомянуто выше, это во многом объясняется тем фактом, что рапалоги, активируя аутофагию в опухолевых клетках, повышают их выживаемость в экстремальных условиях. Кроме того, было доказано, что данная группа препаратов ингибирует комплекс mTORC1, но не mTORC2, что также ограничивает их терапевтический эффект [28, 31, 39, 41].

В связи с этим были разработаны новые препараты, подавляющие оба комплекса. Среди них каталитические инги-

биторы mTOR, такие как MLN0128 [44] и PP242 [45] — АТФ-конкурентные ингибиторы mTOR-киназы; микро-РНК (miR-101 [46] и miR-223 [47]) — перспективный класс препаратов, воздействующих на генетический аппарат клетки и подавляющих экспрессию белка mTOR и некоторых других. Активность в отношении обоих комплексов была показана также для олеаноловой кислоты [48].

Эти препараты, в свою очередь, было предложено сочетать с ингибиторами аутофагии, такими как спатуин-1. Такая комбинация позволила в значительной мере усилить апоптоз клеток остеосаркомы [49].

Кроме того, для лечения и профилактики злокачественных новообразований, в том числе остеосаркомы, было предложено использовать метформин, который активирует TSC — важнейший ингибитор mTORC1 [50]. Препарат экономически выгоден, кроме того, большой интерес представляет

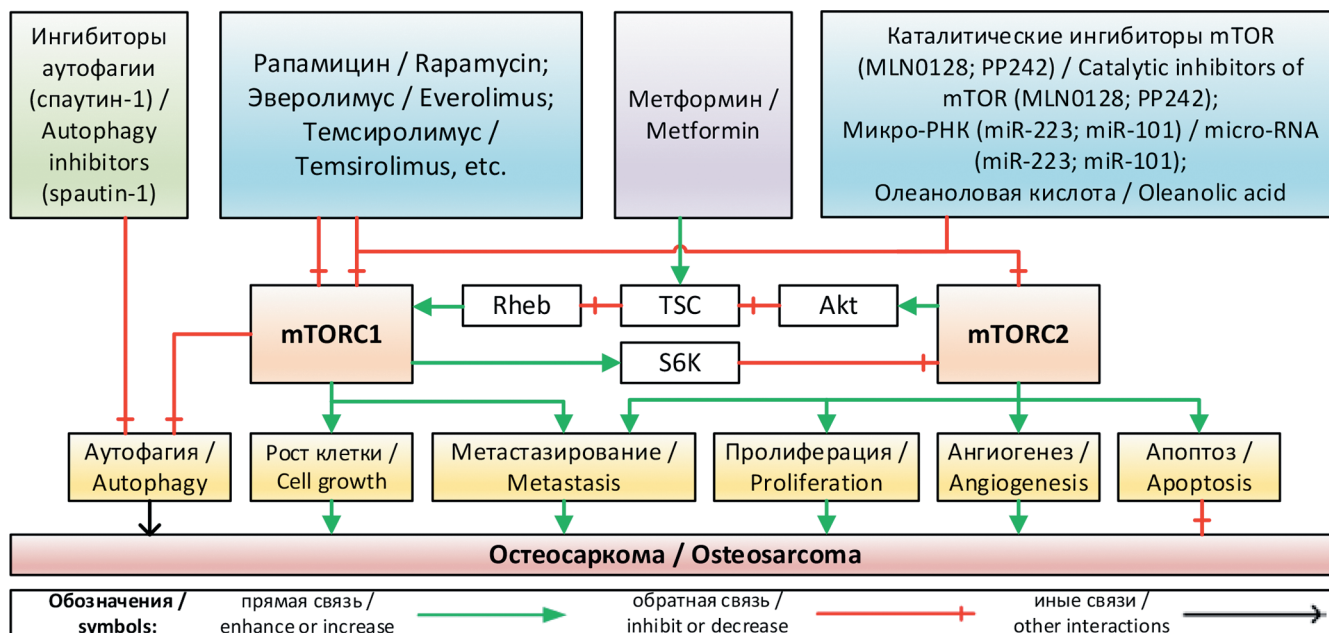


Рис. 6. Препараты, влияющие на сигнальный путь mTOR, в терапии остеосаркомы: mTORC1 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 1; mTORC2 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 2; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; TSC — комплекс туберозного склероза; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; S6K — рибосомальная S6-киназа; PP242 — селективный ингибитор mTORC2

Fig. 6. Drugs affecting the mTOR signaling pathway in the treatment of osteosarcoma: mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC2 — mammalian target of rapamycin complex 2; Rheb — Ras homolog enriched in brain; TSC — tuberous sclerosis complex; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; S6K — ribosomal S6 Kinase; PP242 — selective mTORC2 inhibitor

его способность преодолевать негативное действие высокой концентрации глюкозы на остеогенез [51].

Точки приложения действия описанных препаратов представлены на обобщающей схеме (рис. 6).

Необходимо отметить, что большинство из этих препаратов являются дополнением к классической химиотерапии. Их предлагается комбинировать, в частности, с доксорубицином, цисплатином, адриамицином, высокими дозами метотрексата с лейковорином и т.д. [39, 41]

Уже продемонстрировали свою эффективность на моделях остеосаркомы такие комбинации, как темсиролимус и цисплатин; темсиролимус и бевацизумаб; каталитические ингибиторы mTOR (PP242 или микро-РНК) в сочетании с цисплатином; кукурбитаин В (ингибитор ERK, Akt и mTOR) в сочетании с низкими дозами метотрексата [39, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на значительное развитие хирургических и консервативных методов лечения, остеосаркома, и, в частности остеосаркома позвоночника, остается угрожающей нозологией с неблагоприятным прогнозом. Исследования сигнального пути mTOR позволяют не только пролить свет на аспекты патогенеза данного заболевания, но и способствуют разработке совершенно новых схем терапии. Не исключено, что в скором

времени какая-либо из описанных выше комбинаций препаратов будет одобрена для лечения пациентов с остеосаркомой.

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. Закондырин Д.Е., Гринь А.А. Опухоли позвоночника: обзор литературы. *Нейрохирургия*. 2022;24(2):94–104.
2. Dregghorn C.R., Newman R.J., Hardy G.J., Dickson R.A. Primary tumours of the axial skeleton. Experience of the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(2):137–140.
3. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатр*. 2019;10(2):89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
4. Мусаев Э.Р., Алиев М.Д., Щипахин С.А. Первичные опухоли позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;3:3–10.
5. Могила В.В., Волкодав О.В., Фурсов И.В. Общая характеристика опухолей спинного мозга у взрослых. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;3-1(20):120–124.
6. Masaryk T.J. Neoplastic disease of the spine. *Radiol. Clin. North Am*. 1991;29:829–845.
7. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological, and imaging findings, Part I: benign tumors. *Neurosurgery*. 2011;69(6):1171–80.
8. Enneking W.E., Spanier S.S., Goodman M.A. A System for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;153:106–120.
9. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(1):211–219.
10. Бенцион Д.Л., Шахнович М.В., Чудиновских В.А. и др. Однофракционная экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия при метастазах в позвоночник. Сборник тезисов 2-го Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии. 2016:16–17.
11. Глумов Е.Э., Гольдшмидт П.Р., Джабаров Ф.Р., Шелехов К.К. Опыт использования различных вариантов фракционирования радиотерапии при метастазах в кости. *Главный врач Юга России*. 2018;2(60):53–55.
12. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumours of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*. 1997;22:1036–1044.
13. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298–306.
14. Пронин И.Н. Диагностика новообразований спинного мозга и позвоночника. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2004;1-2:31–37.
15. Missenard G., Bouthors C., Fadel E., Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(1S):S53–S62.
16. Самылина Д.А. Сравнительная оценка методов лучевой диагностики гемангиомы позвоночника. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2021;9(11):211.
17. Smith E., Hegde G., Czyz M. et al. A Radiologists' Guide to En Bloc Resection of Primary Tumors in the Spine: What Does the Surgeon Want to Know? *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(2):205–212.
18. Фадеев Е.М., Усиков В.В., Хайдаров В.М., Филиппов К.В., Купарадзе И.М. Хирургическое лечение больных при злокачественных опухолевых поражениях позвоночника. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2020;12(22):97–101.
19. Рогожин Д.В., Булычева И.В., Коновалов Д.М. и др. Классическая остеосаркома у детей и подростков. *Архив патологии*. 2015;77(5):68–74.
20. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О), 3-е издание, 1-й пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек и др.; пер. с англ. А.В. Филочкиной; под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Вопросы онкологии; 2017.
21. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;4:3–10.
22. Sunderasan N., Schiller A.L., Rosenthal D.I. Osteosarcoma of the spine. In: Sunderasan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., Rosenthal D.I., eds. *Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 1990;128–145.
23. Dekutoski M.B., Clarke M.J., Rose P. et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*. 2016;25:59–68.
24. Алиев М.Д., Бохан А.Ю., Иванов С.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными злокачественными опухолями кости. Ассоциации онкологов России. М.; 2014.
25. Krakoff I.H. Cancer chemotherapeutic agents. *CA Cancer J Clin*. 1977;27(3):130–143.
26. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(2):64–77.
27. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:39–68.
28. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960–976.
29. Bange J., Cheburkin Y., Knyazeva T. et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer Research*. 2002;62(3):840–847. EDN: YVPVKD.
30. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(2):127–134.
31. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Рациональное сочетание онколитических вирусов и аналогов рапамицина в терапии рака (литературный обзор). *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(1):65–77.
32. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. *Cells*. 2020;9(10):2278.
33. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. *Cell*. 2008;133(2):303–313.
34. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*. 2006;314(5798):467–471.

35. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 2005;123(4):569–580.
36. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPP-A-KO mice. *Aging Cell*. 2017;16(1):52–60.
37. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–141.
38. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. *Autophagy*. 2012;8(6):903–914.
39. Ding L., Congwei L., Bei Q. et al. mTOR: An attractive therapeutic target for osteosarcoma? *Oncotarget*. 2016;7:50805–50813.
40. Garcia-Martinez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*. 2008;416(3):375–385.
41. Hu, K., Dai, H., Qiu, Z. mTOR signaling in osteosarcoma: Oncogenesis and therapeutic aspects (Review). *Oncol Rep*. 2016;36:1219–1225.
42. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098–1101.
43. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049–1061.
44. Slotkin E.K., Patwardhan P.P., Vasudeva S.D. et al. MLN0128, an ATP-competitive mTOR kinase inhibitor with potent in vitro and in vivo antitumor activity, as potential therapy for bone and soft-tissue sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:395–406.
45. Wang X., Lai P., Zhang Z. et al. Targeted inhibition of mTORC2 prevents osteosarcoma cell migration and promotes apoptosis. *Oncol Rep*. 2014;32:382–388.
46. Lin S., Shao N.N., Fan L. et al. Effect of microRNA-101 on proliferation and apoptosis of human osteosarcoma cells by targeting mTOR. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:889–895.
47. Li G., Cai M., Fu D. et al. Heat shock protein 90B1 plays an oncogenic role and is a target of microRNA-223 in human osteosarcoma. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30:1481–1490.
48. Zhou R., Zhang Z., Zhao L. et al. Inhibition of mTOR signaling by oleanolic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. *J Orthop Res*. 2011;29(6):846–852.
49. Horie R., Nakamura O., Yamagami Y. et al. Apoptosis and antitumor effects induced by the combination of an mTOR inhibitor and an autophagy inhibitor in human osteosarcoma MG63 cells. *Int J Oncol*. 2016;48:37–44.
50. Chen X., Hu C., Zhang W. et al. Metformin inhibits the proliferation, metastasis, and cancer stem-like sphere formation in osteosarcoma MG63 cells in vitro. *Tumour Biol*. 2015;36:9873–9883.
51. Zhou R., Ma Y., Qiu S. et al. Metformin promotes cell proliferation and osteogenesis under high glucose condition by regulating the ROS AKT mTOR axis. *Mol Med Rep*. 2020;22(4):3387–3395.

REFERENCES

1. Zakondyrin D.E., Grin' A.A. Spinal tumors: a literature review. *Nejrohirurgiya*. 2022;24(2):94–104. (In Russian).
2. Dregghorn C.R., Newman R.J., Hardy G.J., Dickson R.A. Primary tumours of the axial skeleton. Experience of the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(2):137–140.
3. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatr*. 2019;10(2):89–98. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10289-98.
4. Musaev E.R., Aliev M.D., Shchipahin S.A. Primary tumors of the spine. *Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi*. 2012;3:3–10. (In Russian).
5. Mogila V.V., Volkodav O.V., Fursov I.V. General characteristics of spinal cord tumors in adults. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;3-1(20):120–124. (In Russian).
6. Masaryk T.J. Neoplastic disease of the spine. *Radiol. Clin. North Am*. 1991;29:829–845.
7. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological, and imaging findings, Part I: benign tumors. *Neurosurgery*. 2011;69(6):1171–80.
8. Enneking W.E., Spanier S.S., Goodman M.A. A System for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;153:106–120.
9. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(1):211–219.
10. Bencion D.L., Shahnovich M.V., Chudinovskikh V.A. i dr. Single-fractional extracranial stereotactic radiotherapy for spinal metastases. *Sbornik tezisev 2-go Vserossiyskogo s'ezda po radiohirurgii i stereotaksicheskoy radioterapii*. 2016:16–17. (In Russian).
11. Glumov E.E., Gol'dshmidt P.R., Dzhavarov F.R., Shelekhov K.K. Experience in using various options for fractionation of radiotherapy in bone metastases. *Glavnyj vrach Yuga Rossii*. 2018;2(60):53–55. (In Russian).
12. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumours of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*. 1997;22:1036–1044.
13. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298–306.
14. Pronin I.N. Diagnosis of tumors of the spinal cord and spine. *Vestn. RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2004;1-2:31–37. (In Russian).
15. Missenard G., Bouthors C., Fadel E., Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(1S):S53–S62.
16. Samylna D.A. Comparative evaluation of methods of radiological diagnosis of spinal hemangioma. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2021;9(11):211. (In Russian).
17. Smith E., Hegde G., Czyz M. et al. A Radiologists' Guide to En Bloc Resection of Primary Tumors in the Spine: What Does the Surgeon Want to Know? *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(2):205–212.
18. Fadeev E.M., Usikov V.V., Hajdarov V.M., Filippov K.V., Kuparadze I.M. Surgical treatment of patients with malignant tu-



- mor lesions of the spine. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2020;12(22):97–101. (In Russian).
19. Rogozhin D.V., Bulychева I.V., Kononov D.M. i dr. Classical osteosarcoma in children and adolescents. *Arhiv patologii*. 2015;77(5):68–74. (In Russian).
 20. International Classification of Diseases — Oncology (ICD-O). 3 izdanie, 1 peresmotr. Sost. E. Fritc, K. Persi, E. Dzhek i dr., per. s angl. A.V. Filochkinoj; pod red. A.M. Belyaeva, O.F. Chepika, A.S. Artem'evoy, A.A. Barchuka, Yu.I. Komarova. Saint Petersburg: Voprosy onkologii; 2017. (In Russian).
 21. Aliev M.D., Sushencov E.A. Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors. 2012;4:3–10. (In Russian).
 22. Sunderasan N., Schiller A.L., Rosenthal D.I. Osteosarcoma of the spine. In: Sunderasan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., Rosenthal D.I., eds. *Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 1990;128–145.
 23. Dekutoski M.B., Clarke M.J., Rose P. et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*. 2016;25:59–68.
 24. Aliev M.D., Bohyan A.Yu., Ivanov S.M. i dr. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with primary malignant bone tumors. *Associacii onkologov Rossii*. Moscow; 2014. (In Russian).
 25. Krakoff I.H. Cancer chemotherapeutic agents. *CA Cancer J Clin*. 1977;27(3):130–143.
 26. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. The relationship of hyperactivation of the mTOR signaling pathway, aging processes and the pathogenesis of COVID-19 (literature review). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(2):64–77. (In Russian).
 27. Powell J.D., Polizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:39–68.
 28. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960–976.
 29. Bange J., Cheburkin Y., Knyazeva T. et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer Research*. 2002;62(3):840–847. EDN: YVPVKD.
 30. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(2):127–134.
 31. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. Rational combination of oncolytic viruses and rapamycin analogues in cancer therapy (literature review). *Russian Biomedical Research*. 2024;9(1):65–77. (In Russian).
 32. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. *Cells*. 2020;9(10):2278.
 33. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. *Cell*. 2008;133(2):303–313.
 34. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*. 2006;314(5798):467–471.
 35. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 2005;123(4):569–580.
 36. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPa-KO mice. *Aging Cell*. 2017;16(1):52–60.
 37. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–141.
 38. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. *Autophagy*. 2012;8(6):903–914.
 39. Ding L., Congwei L., Bei Q. et al. mTOR: An attractive therapeutic target for osteosarcoma? *Oncotarget*. 2016;7:50805–50813.
 40. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serumand glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*. 2008;416(3):375–385.
 41. Hu, K., Dai, H., Qiu, Z. mTOR signaling in osteosarcoma: Oncogenesis and therapeutic aspects (Review). *Oncol Rep*. 2016;36:1219–1225.
 42. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098–1101.
 43. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049–1061.
 44. Slotkin E.K., Patwardhan P.P., Vasudeva S.D. et al. MLN0128, an ATP-competitive mTOR kinase inhibitor with potent in vitro and in vivo antitumor activity, as potential therapy for bone and soft-tissue sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:395–406.
 45. Wang X., Lai P., Zhang Z. et al. Targeted inhibition of mTORC2 prevents osteosarcoma cell migration and promotes apoptosis. *Oncol Rep*. 2014;32:382–388.
 46. Lin S., Shao N.N., Fan L. et al. Effect of microRNA-101 on proliferation and apoptosis of human osteosarcoma cells by targeting mTOR. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:889–895.
 47. Li G., Cai M., Fu D. et al. Heat shock protein 90B1 plays an oncogenic role and is a target of microRNA-223 in human osteosarcoma. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30:1481–1490.
 48. Zhou R., Zhang Z., Zhao L. et al. Inhibition of mTOR signaling by oleanolic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. *J Orthop Res*. 2011;29(6):846–852.
 49. Horie R., Nakamura O., Yamagami Y. et al. Apoptosis and antitumor effects induced by the combination of an mTOR inhibitor and an autophagy inhibitor in human osteosarcoma MG63 cells. *Int J Oncol*. 2016;48:37–44.
 50. Chen X., Hu C., Zhang W. et al. Metformin inhibits the proliferation, metastasis, and cancer stem-like sphere formation in osteosarcoma MG63 cells in vitro. *Tumour Biol*. 2015;36:9873–9883.
 51. Zhou R., Ma Y., Qiu S. et al. Metformin promotes cell proliferation and osteogenesis under high glucose condition by regulating the ROS AKT mTOR axis. *Mol Med Rep*. 2020;22(4):3387–3395.

УДК 616.346.2-002
DOI: 10.56871/RBR.2025.81.99.008

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР: КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

© Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Алеся Сергеевна Оськина²,
София Владимировна Уланова²

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

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

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии СПбГПМУ. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Оськина А.С., Уланова С.В. Нейропластичность лимбических структур: критические периоды для формирования когнитивных функций в онтогенезе. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):70–85.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.99.008>

Поступила: 19.12.2024

Одобрена: 23.01.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Живые организмы обладают уникальной способностью адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Существуют критические периоды, то есть временные окна, когда различные области мозга становятся наиболее чувствительными к воздействию окружающих факторов, влияющих на формирование прочных связей. Нейрогенез млекопитающих — процесс, протекающий на протяжении всей жизни, ограниченный определенными зонами мозга, а именно: субгранулярной зоной, частью зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоной. Важную роль в нейрогенезе у приматов и грызунов выполняют также «нейрогенные ниши», представляющие собой микросреды для клеток-предшественников нейронов и их потомков. В зависимости от области головного мозга процесс нейрогенеза осуществляется за счет разных механизмов. Так, основными молекулярными факторами нейрогенеза являются пути Notch и Sonic hedgehog, внеклеточная сигнальная молекула и костный морфогенетический белок. Благодаря функционированию гематоэнцефалического барьера поддерживаются определенный химический гомеостаз и уровень активности метаболизма тканей головного мозга, необходимые для нейрогенеза. Однако для ряда структур головного мозга, известных как циркумвентрикулярные органы, характерны отсутствие гематоэнцефалического барьера и уникальный состав микроокружения, в частности наличие в окружении хронически активированной микроглии, которая, вероятно, влияет на нейро- и ангиогенез. Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза в зависимости от пола, возраста и вида организма, продолжительности стрессового воздействия позволит расширить представление о формировании нервной системы в период раннего онтогенеза и патогенетических механизмах развития психических расстройств. В свою очередь, полученные сведения увеличат возможности профилактики и лечения данной группы заболеваний.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрогенез, лимбическая система, критические периоды



DOI: 10.56871/RBR.2025.81.99.008

NEUROPLASTICITY OF LIMBIC STRUCTURES: CRITICAL PERIODS FOR THE FORMATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN ONTOGENESIS

© Sarng S. Pyurveev^{1, 2}, Alesia S. Oskina², Sofia V. Ulanova²

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

² Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Sarng S. Pyurveev — Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology SPbSPMU. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

For citation: Pyurveev SS, Oskina AS, Ulanova SV. Neuroplasticity of limbic structures: critical periods for the formation of cognitive functions in ontogenesis. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):70–85. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.99.008>

Received: 19.12.2024

Revised: 23.01.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Living organisms have a unique ability to adapt to constantly changing environmental conditions. There are critical periods, also called time windows, when different areas of the brain become most sensitive to the effects of environmental factors that affect the formation of strong bonds. Mammalian neurogenesis is a lifelong process limited to certain areas of the brain, namely the subgranular zone, part of the dentate gyrus of the hippocampus, and the subventricular zone. Also, an important role in neurogenesis in primates and rodents is played by “neurogenic niches”, which are microenvironments for neuronal precursor cells and their descendants. Depending on the area of the brain, the process of neurogenesis is carried out through different mechanisms, for example, the main molecular factors of neurogenesis are the Notch and Sonic hedgehog pathways, extracellular signaling molecule and bone morphogenetic protein. The functioning of the blood-brain barrier maintains a certain chemical homeostasis and level of metabolic activity of brain tissues, which are necessary for neurogenesis. However, a number of brain structures, known as circumventricular organs, are characterized by the absence of a blood-brain barrier and a unique composition of the microenvironment, in particular the presence of chronically activated microglia in the environment, which probably affects neuro- and angiogenesis. The study of the effects of stress on the body during critical periods of neurogenesis, depending on gender, age and type of organism, duration of stress exposure, will expand the understanding of the formation of the nervous system during early ontogenesis and pathogenetic mechanisms of the development of mental disorders. In turn, the information obtained will increase the possibilities of prevention and treatment of this group of diseases.

Keywords: neuroplasticity, neurogenesis, limbic system, critical periods

ВВЕДЕНИЕ

Живые организмы обладают уникальной способностью адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Существуют критические периоды, временные окна, когда различные области мозга становятся наиболее чувствительными к воздействию окружающих факторов, влияющих на формирование прочных связей [1].

На примере материнской депривации, как модели острого стресса в раннем онтогенезе, было продемонстрировано его влияние на биохимические показатели в церебральных структурах [2]. Показано снижение уровня дофамина, уровня экспрессии мРНК дофаминовых D-1 рецепторов в префронтальной коре и амигдале, а также снижение уровня нейропептида Y (NPY) в базолатеральной миндалине и дорсальной части гиппокампа [3, 4].

Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза в зависимости от пола, возраста организма и вида, продолжительности стрессового воздействия позволит расширить представление о формировании нервной системы в период раннего онтогенеза и патогенетических механизмах развития психических расстройств [5]. В свою очередь, полученные сведения увеличат возможности профилактики и лечения данной группы заболеваний [6].

В данном обзоре мы рассматриваем не только критические периоды нейрогенеза, но и то, какие факторы оказывают влияние на развитие различных структур головного мозга, в том числе в разные временные периоды. Описывается также роль гематоэнцефалического барьера и микроглии в нейрогенезе. Основная задача данного обзора — объединить и систематизировать данные о структурах, участвующих в нейрогенезе, и факторах, регулирующих этот сложный процесс.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Нейрогенез — один из ключевых и наиболее важных и сложных процессов, состоящий из множества последовательных этапов, отвечающий за адаптацию и репарацию головного мозга. Ключевую роль в молекулярном механизме, осуществляющим контроль нейрогенеза, считают локальное микроокружение клетки, определяющее дальнейшее формирование сетей нейронов [7]. Локальное микроокружение запускает множество процессов в так называемых нейрогенных нишах, где осуществляются последовательные процессы трансформации нейральных стволовых клеток (НСК) и нейральных прогениторных клеток (НПК), миграция, селекция и дифференцировка.

Нейрогенез у млекопитающих — это процесс, происходящий не только в эмбриональный период развития. Он продолжается на протяжении всей жизни, но ограничен определенными зонами мозга, такими как субгранулярная зона, часть зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярная зона, расположенная в боковых желудочках мозга [8].

Обсуждая нейрогенез и механизмы его регуляции, следует отдельно остановиться на области инфундибулярного углубления, расположенной в нижней части третьего желудочка мозга. Выстилка области инфундибулярного углубления сформирована таницитами, высокоспециализированными bipolarными клетками с длинным базальным отростком [9].

Танициты, базальные отростки которых, проходя через нервную ткань оканчиваются на кровеносных сосудах, представлены специализированной популяцией глиальных клеток [10, 11].

Расширенные окончания базальных отростков таницитов оканчиваются также и на портальной системе гипофиза с фенестрированными капиллярами, участвуя таким образом в образовании гематоликворного и ликвороренцефалического барьеров [12].

Танициты способны дифференцироваться в нейроны и глию и участвовать в регуляции вентромедиального и аркуатного ядер. Всего выделяется четыре типа таницитов, различных по структуре, цитохимическим и функциональным особенностям и своему расположению в области инфундибулярного углубления ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -) [11, 13, 14].

Нейрогенез у взрослых приматов и грызунов активно происходит в обонятельной луковице, где находятся специальные зоны, называемые «нейрогенными нишами». Эти ниши представляют собой микросреды, в которых находятся клетки-предшественники нейронов и их потомки. Окружают эти клетки астроциты, олигодендроциты, клетки эпендимы, эндотелиальные клетки капилляров и уже зрелые нейроны [15].

Субвентрикулярная зона (SVZ) — это еще одна область мозга, где происходит нейрогенез у взрослых животных. Эта зона состоит из нескольких слоев (от 2 до 5), каждый из которых содержит разные типы клеток, обозначенные буквами А, В, С и Е.

Клетки типа А — это незрелые нейроны, нейробласты, способные к миграции. Они перемещаются вдоль SVZ, контактируя с астроцитами и образуя скопления рядом с поверхностью желудочка. Эти клетки имеют специфический маркер PSA-NCAM (Polysialylated-neural cell adhesion molecule), который участвует в клеточной адгезии, а также мембранный маркер — даблкортин (DCX, doublecortin).

Клетки типа В в своей структуре содержат множество промежуточных филаментов и контактируют с эпендимой желудочков.

Клетки типа Е (эпендимные клетки) локализованы в полости боковых желудочков, экспрессируют виментин, CD-24 (cluster definition) и белок S-100. Благодаря своей способности к дифференцировке, их считают нейрональными клетками-предшественниками.

Клетки типа С являются транзиторными клетками, переходной стадией между клетками типа А и В. Они имеют сходства с обоими типами, что затрудняет их распознавание. Тесно контактируя с клетками типа А, они, однако, не имеют маркера PSA-NCAM, свойственного для нейробластов, экспрессируют транскрипционный фактор Dlx2 (Distal-Less

Homeo Box 2), рецептор эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor), Mash1 (mammalian achaete — scute homologue) [16, 17].

В гиппокампе выделяют три основных типа клеток, участвующих в нейrogenезе:

- клетки I типа (нейрональные клетки-предшественники) являются потомками клеток радиальной глии, что объясняет наличие у них общих маркеров, таких как нестин, ароматаза B, Sox 1, Sox 2, BLBP (brain lipid binding protein), GLAST (glutamate/aspartate transporter), и обладают плюрипотентностью (мультипотентностью), способны к пролиферации в астро- и олигодендроциты [18];
- клетки II типа (промежуточные посредники) способны к нейрональной дифференцировке и делятся на подтипы IIa и IIb, имеют специфические маркеры нейрональной дифференцировки — DCX, PSA-NCAM;
- клетки III типа (нейробласты) после миграции в зубчатую извилину становятся зрелыми гранулярными клетками; процесс дифференцировки занимает 4–7 недель; отростки гранулярных клеток располагаются в молекулярном слое (дендриты) и в зоне CA3 гиппокампа (аксоны).

Нейробласты мигрируют цепочками вдоль глиальных трубок, которые расположены вдоль кровеносных сосудов. Эндотелий сосудов синтезирует сигнальные молекулы, например BDNF (brain-derived neurotrophic factor), которые стимулируют миграцию [19].

Существование новых дифференцированных клеток поддерживается ранее образованными связями. Для поддержания постоянного числа нейрональных клеток в обонятельной луковице существует механизм отсева новых клеток.

Процесс нейrogenеза включает в себя пролиферацию, дифференцировку, миграцию и другие стадии, регулируемые множеством факторов: гормоны, цитокины, факторы роста, электрофизиологическая активность [20].

Сохранение вновь образованных нейронов зависит от вида животного и зоны мозга. У взрослых крыс линии Wistar нейrogenез происходит в зубчатой фасции, CA1–CA4 полях гиппокампа, черве мозжечка и различных зонах коры, но пролиферация, апоптоз и дифференцировка новых нейронов различаются в этих областях. Несмотря на доказательство внедрения новых нейронов в существующие сети, их функциональность пока до конца не изучена [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЙРОГЕНЕЗ У КРЫС

Показано, что у крыс линии Wistar было обнаружено, что интенсивность нейrogenеза варьирует в зависимости от области мозга. В одних зонах, таких как различные участки коры головного мозга, червь мозжечка и поля CA1–CA4 гиппокампа, наблюдается более активная пролиферация, дифференцировка и апоптоз новых нейронов, в то время как в других областях эти процессы менее выражены [22].

В то же время имеются существенные различия в отношении степени и величины нейrogenеза между мозгом крысы и челове-

ка: в зубчатой извилине человека нейrogenез существенен, как и в субвентрикулярной зоне, где нервные стволовые клетки (клетки-предшественники) сохраняют свой нейrogenный потенциал, генерируя подмножество интернейронов полосатого тела. Этот путь нейrogenеза в субвентрикулярной зоне у крыс отсутствует [23].

У крыс также существует нейrogenная ниша, образованная НСК и ее микроокружением, сформированным различными клетками: олиго- и астроцитами, клетками эндотелия капилляров.

Контроль процесса дальнейшей трансформации клеток-предшественников осуществляется с помощью гуморальных и биохимических соединений. Показано, что введение ингибитора синтазы азота, приводящего к торможению синтеза оксида азота в обонятельной луковице, зоне SVZ, и рострального миграционного пути приводит к увеличению пролиферации клеток в представленных зонах.

Микроциркуляторное русло играет важную роль в паракринной регуляции нейrogenеза, действуя как проводник для сигнальных молекул. С возрастом и сокращением сети кровеносных сосудов головного мозга наблюдается снижение уровня эндотелиального фактора (VEGF, vascular endothelial growth factor), что может оказывать негативное влияние на процесс нейrogenеза.

Еще один биохимический фактор, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток в гиппокампе, — инсулиноподобный ростовой фактор (IGF-I). Он экспрессируется в постнатальный период с дальнейшим снижением его уровня в процессе старения организма [24].

Таким образом, можно выявить три основных фактора возрастного нейrogenеза: уменьшение VEGF, нарушения ангиогенеза, дальнейшее снижение кровотока в церебральных сосудах [22].

В процессе старения одна из ключевых ролей отводится микроглии как структуре, поддерживающей апоптотические процессы в нейrogenной нише за счет содержания факторов, активирующих окислительное повреждение. Провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β и TNF α (tumor necrosis factor α), активируют микроглиальные клетки, что оказывает отрицательное влияние на нейrogenез [22]. При этом клетки микроглии являются и источниками IGF-1, и BDNF, способствующие нейrogenезу, снижение их активности ведет к дисрегуляции трансформации в гиппокампе клеток-предшественников [25].

Гиппокамп

Одной из областей мозга, отвечающей за процесс нейrogenеза, является зубчатая извилина гиппокампа. С развитием астроцитов, за которыми следуют олигодендроциты в головном мозге, активация нейронов становится критическим фактором, определяющим синаптогенез. Синаптические связи, образующиеся между клетками, могут либо стабилизироваться (при последовательной стимуляции), либо полностью исчезнуть (при отсутствии стимулов).

В частности, у грызунов нейроны развиваются из нервных эпителиальных клеток, которые считаются ранними нервными стволовыми клетками (СК) приблизительно на 9–9,5-й день

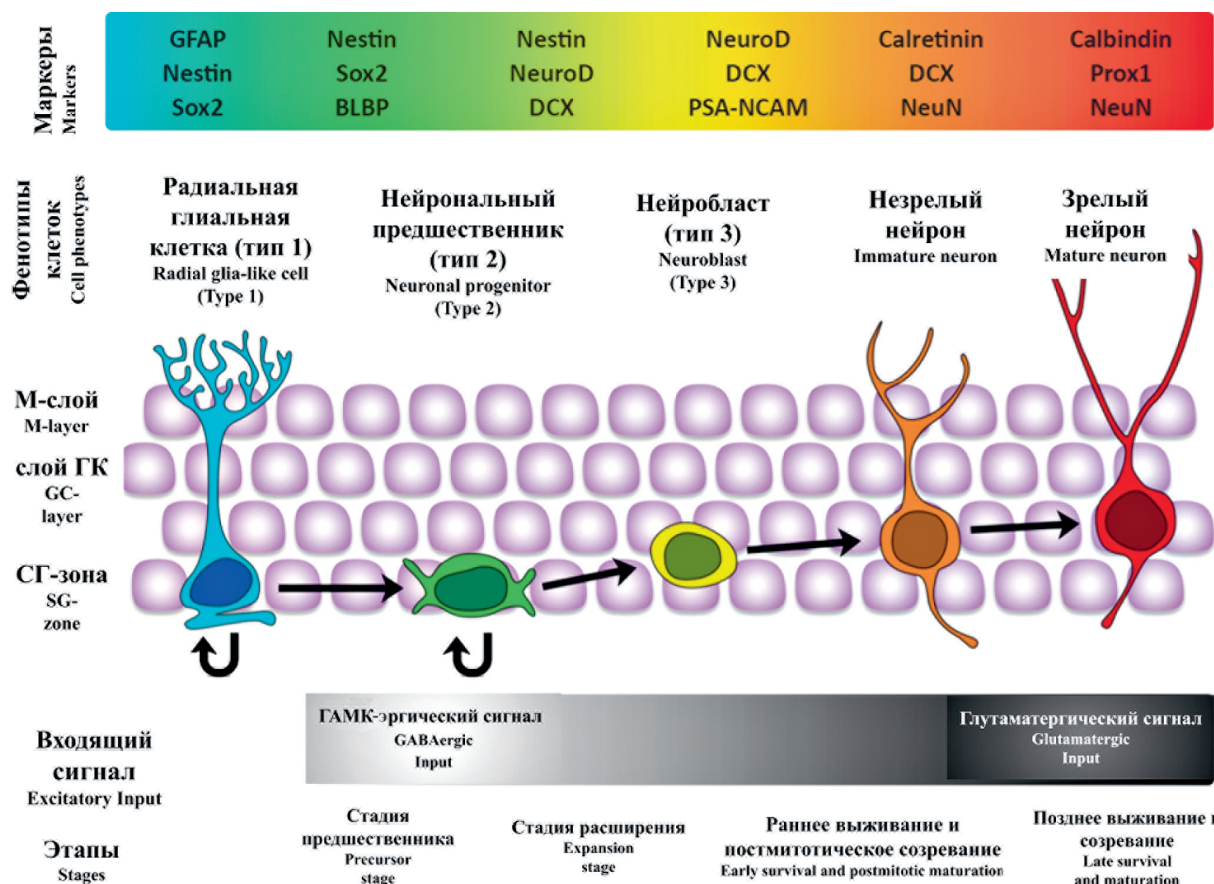


Рис. 1. Стадии гиппокампального нейрогенеза. Стволовые клетки, подобные радиальной глии (тип 1; синий), поддерживают свой пул посредством самообновления и дают начало клеткам-предшественникам, экспрессирующим маркеры различной морфологией (тип 2 (А и В); зеленый), которые подвергаются быстрой пролиферации и начинают экспрессировать маркеры, необходимые для последующих клеток. Клетки 2-го типа дифференцируются в нейробласты (тип 3; желтый). Нейробласты переходят на раннюю стадию выживания (оранжевые клетки) и распространяют свои отростки в молекулярный слой. На поздней стадии выживания остаются только те нейроны, которые сформировали функциональные связи и созрели морфологически (красные клетки). Тела гранулярных нейронов представлены фиолетовым цветом. Цветная полоса сверху иллюстрирует постепенный переход экспрессии маркеров по мере прохождения клетками различных стадий нейрогенеза. Серая градиентная полоса снизу указывает на переключение нейронов с ГАМК-эргических (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) на глутаматергические сигналы [26]. *Примечание:* М-слой — молекулярный слой; слой ГК — слой гранулярных клеток; СГ-зона — субгранулярная зона; GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein); nestin — нестин; Sox2 — ген Sox2; BLBP — жиросвязывающий белок мозга (brain lipid-binding protein); NeuroD — ген NeuroD (Neurogenic differentiation 1); DCX — даблкортин (doublecortin); PSA-NCAM — молекула адгезии полисиалированных нейронных клеток (polysialylated-neural cell adhesion molecule); NeuN —нейронные ядра (neuronal nuclei); Prox1 — го-меобоксный белок 1 Просперо (Prospero homeobox protein 1); calretinin — кальретинин; calbindin — кальбиндин

Fig. 1. Stages of hippocampal neurogenesis. Stem cells, radial glia-like (type 1; blue) maintain their pool through self-renewal and give rise to progenitor cells expressing markers with different morphologies (type 2 (A and B); green), which undergo rapid proliferation and begin to express markers necessary for subsequent cells. Type 2 cells differentiate into neuroblasts (type 3; yellow). Neuroblasts enter the early survival stage (orange cells) and extend their processes into the molecular layer. At the late stage of survival, only those neurons remain that have formed functional connections and matured morphologically (red cells). Granule neurons somata is represented in purple. The color bar at the top illustrates the gradual transition of marker expression as cells progress through different stages of neurogenesis. The gray gradient bar at the bottom indicates the switching of neurons from GABA-ergic to glutamatergic signals [26]. *Note:* M-layer — molecular layer; GC-layer — granule cell layer; SG-zone — subgranular zone; GFAP — glial fibrillary acidic protein; Sox2 — gene Sox2; BLBP — brain lipid-binding protein; NeuroD — gene NeuroD (Neurogenic differentiation 1); DCX — doublecortin; PSA-NCAM — Polysialylated-neural cell adhesion molecule; NeuN — neuronal nuclei; Prox1 — Prospero homeobox protein 1

эмбрионального развития и окончательно формируются к 15–17,5 неделям. Зубчатая извилина гиппокампа развивается из отдельного источника клеток-предшественников (зубчатый нейроэпителлий), что может иметь важные последствия в постнатальном периоде [26, 27].

Нейроны гиппокампа образуются из зубчатого нейроэпителлия на 13,5–17,5-й неделе с формированием гиппокампальной фиссуры. В дальнейшем зубчатые клетки-предшественники, накапливаясь внутри фиссуры, составят будущий слой нервных стволовых клеток взрослой субгранулярной зоны или станут нейронами, которые сформируют слой гранулярных клеток (рис. 1) [28]. Предполагают, что нейрогенез гиппокампа может продолжать свое развитие на протяжении всей жизни, что обусловлено его повышенной пластичностью [29, 30].

Структура гиппокампа неоднородна. Дорсальный гиппокамп (ДГ) связан с неокортексом и участвует преимущественно в когнитивных процессах, памяти и обучении, тогда как вентральный

гиппокамп (ВГ) связан с амигдалой и гипоталамусом, играя важную роль в эмоциональном и стрессовом ответе организма. Воспаление в структурах гиппокампа может влиять на функциональное состояние нейронов, модулируя их синаптическую пластичность. Воспаление в структурах центральной нервной системы (ЦНС) быстрее развивается в ДГ, а аккумуляция кортикостерона — в ВГ и неокортексе, при этом функционально (по состоянию синаптической пластичности в феномене длительной потенциации *in vivo*) в первую очередь страдает ДГ, а затем нарушение распространяется и на ВГ [31, 32].

Существуют убедительные доказательства того, что нейрогенез в гиппокампе взрослых играет важную роль в регуляции памяти и настроения. Изменения в нейрогенезе гиппокампа связаны с множеством неврологических и психических расстройств [33, 34]. Показано, что период, в который нейроны подвергались воздействию со стороны факторов среды (например, стрессу), будет определять их дальнейшую уязвимость и риск возникновения заболеваний [35].

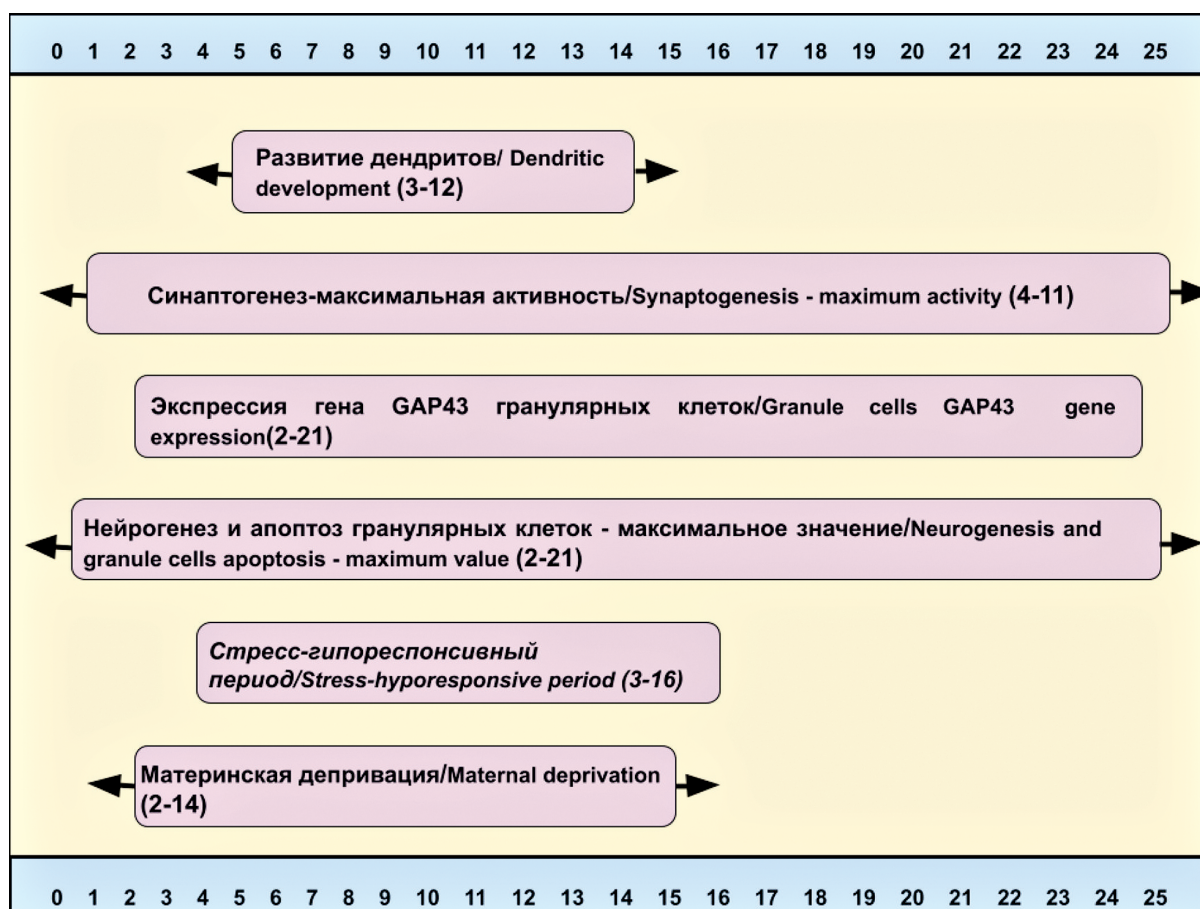


Рис. 2. Процесс нейрогенеза в постнатальный период у грызунов. На протяжении периода новорожденности происходят нейрогенез, миелинизация, апоптоз, равно как и процессы синаптогенеза и синаптической обрезки. Все эти механизмы являются мишенями для дальнейших эпигенетических модификаций, влияния факторов окружающей среды на формирование центральной нервной системы [39]

Fig. 2. The process of neurogenesis in the postnatal period in rodents. During the newborn period, neurogenesis, myelination, apoptosis occur, as well as the processes of synaptogenesis and synaptic pruning. All these mechanisms are targets for further epigenetic modifications and the influence of environmental factors on the formation of the central nervous system [39]

Нейрогенез в коре головного мозга

В коре головного мозга деление радиальных глиальных клеток (РГК) регулируется внутриклеточным распределением детерминант клеточной полярности белков семейства PAR (protease-activated receptors; PAR3 и PAR6) и их регулятора CDC42, которые локализуются на вентрикулярных концах ножек клетки.

Однако эти клетки в основном подвергаются асимметричным делениям, чтобы генерировать дифференцированную дочернюю клетку, одновременно обновляя свой пул. Данный процесс рассматривается как прямой нейрогенез. В переднем мозге РГК претерпевают изменения по более сложному механизму путем создания промежуточных клеток-предшественников, называемых базальными клетками-предшественниками (БКП) [36]. Эти клетки впоследствии дифференцируются в постмитотические клетки. Этот процесс называют непрямым нейрогенезом.

В головном мозге нейрогенез протекает через несколько стадий генерации различных нейронов. Нарушения на любом из этапов нейрогенеза и нейрональной миграции может привести к нарушению развития головного мозга (рис. 2). Преждевременный переход пролиферативных делений РГК на нейрогенную стадию может привести к их недостаточному количеству и гетерогенности нейронов в головном мозге, приводящих к микроцефалии, а нарушение миграции нейронов может в дальнейшем обуславливать лиссэнцефалию [37, 38].

В качестве основных молекулярных факторов нейрогенеза можно выделить:

1. Путь Notch, преждевременная активация которого приведет к увеличению маркеров РГ-клеток в переднем мозге. Передача сигналов Notch способствует пролиферативной передаче сигналов во время нейрогенеза, способствуя дифференцировке нервов.
2. Путь Sonic hedgehog (Shh). В вентральном конечном мозге Shh способствует генерации олигодендроцитов и ГАМК-эргических интернейронов, которые позже внедряются в корковую пластинку. В отличие от вентрального конечного мозга, развивающаяся кора подвергается ограниченной передаче сигналов Shh, физиологическая роль которой остается плохо изученной. Снижение передачи сигналов Shh в РГК ухудшает их пролиферацию и способность генерировать промежуточные клетки-предшественники, наружные РГК и, как следствие, проекционные нейроны. Это нарушение передачи сигналов Shh приводит к уменьшению выхода нейронов, ответственному за уменьшение размера дорсального конечного мозга, что может обуславливать возникновение микроцефалии [40].
3. Другая внеклеточная сигнальная молекула, WNT, способствует пролиферативной способности РГК в развивающейся коре. Было также показано, что WNT индуцирует нейрональную дифференцировку клеток базальных предшественников, тем самым обеспечивая двойной уровень регуляции нейрогенеза.

4. Кроме WNT, цитогенез мозга на ранних стадиях развития коры (12–13-я недели эмбриогенеза) и астроцитогенез в более позднем периоде (14-я неделя и далее) регулирует также костный морфогенетический белок [41, 42].

Амигдала

Миндалевидное тело — часть лимбической системы, отвечающая за выражение агрессии, страха, защитного поведения и играющая важную роль в формировании и восстановлении эмоциональных воспоминаний. Нейронная сеть миндалины тесно взаимосвязана с другими областями коры головного мозга и получает входные данные от таламуса, гипоталамуса и гиппокампа.

Префронтальная кора, гиппокамп, миндалевидное тело и передняя часть поясной извилины влияют на формирование страха и являются ключевыми в развитии расстройств, ассоциированных с тревогой. Исследования показывают увеличение объема миндалины у детей (возрастная группа 7–9 лет) с генерализованными тревожными расстройствами, что усугубляло клиническую картину [43, 44].

Показано, что миндалевидное тело играет наиболее значимую роль в формировании эмоционального и социального поведения в ранний постнатальный период. Чувствительный период для миндалевидного тела начинается с 21-го постнатального дня и продолжается в периоде детства [45, 46].

Критическим периодом для активности амигдалы являются 20–30 минут непосредственно после психотравмы, в этот же период происходит формирование эмоциональной памяти. Центральный регион амигдалы может ингибировать ГАМК-эргические нейроны, опосредованно влияя на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН оси) [47, 48].

Исследования М.М. Sidor и соавт. показали, что провоспалительный стресс в раннем возрасте приводит к нарушению функционирования серотониновой системы у молодых крыс. Это проявляется в изменении экспрессии рецепторов серотонина и ферментов, участвующих в его синтезе и метаболизме, в неокортексе, миндалине и гиппокампе [49].

Миндалина, область мозга, ответственная за обработку эмоций, также является местом синтеза кортиколиберина (КЛ). Установлено, что кортикостероиды стимулируют выработку КЛ в центральном ядре миндалины, таким образом, принимают участие в регуляции воздействия стресса на память [50].

Нейроны миндалины, экспрессирующие КЛ, участвуют в механизмах реализации стресс-реакции. Активация этих нейронов в центральном ядре миндалины увеличивает тревожность и одновременно снижает количество поведенческих актов, зависящих от гиппокампа [51]. В модели ангедонии, вызванной ранним стрессом, снижение экспрессии КЛ в центральном ядре миндалины при помощи РНК-интерференции приводит к повышению потребления сахарозы, что свидетельствует о возможной роли КЛ в регуляции настроения и мотивации [5].

Таким образом, большинство тревожных расстройств развиваются в детском и подростковом возрасте, важном перио-

де развития, часто характеризующемся динамическими изменениями в фронтолимбической нервной системе. Фронтолимбическая система играет жизненно важную роль в обучении страху и в понимании нейробиологических механизмов, связанных с тревожными расстройствами, на протяжении всего развития [52, 53].

Созревание гематоэнцефалического барьера и его роль в нейrogenезе

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является структурно-функциональным элементом нейроваскулярной единицы (НВЕ), включающей в себя клетки нейрональной, глиальной и эндотелиальной природы. В число основных задач функционирования НВЕ входит поддержание контроля метаболизма и химического гомеостаза в ткани головного мозга, обеспечение адекватного кровотока в активных регионах, регуляция процессов нейропластичности, что находит свое отражение в реализации сложного комплекса межклеточных взаимодействий в норме, при стрессе, нейродегенерации, нейроинфекции, нарушениях развития головного мозга [54, 55].

У грызунов развитие ГЭБ начинается к E10–17, контролируемая проницаемость формируется к E21, но и в постнатальном периоде продолжается развитие плотных контактов. У человека маркеры ГЭБ появляются на 8-й неделе эмбриогенеза, интенсивный ангиогенез в ткани головного мозга продолжается до 2–3 недель постнатального развития [56].

Примечательно, что формирование барьерных структур начинается только после формирования пула НСК/НПК и всегда протекает параллельно с синаптогенезом и индукцией синаптической активности в ткани головного мозга. Формирование барьерных структур происходит и во взрослом мозге, неотъемлемой составной частью этого процесса выступает образование новых микрососудов с активно пролиферирующими и дифференцирующимися эндотелиальными прогениторными клетками, реализацией эффектов разнообразных регуляторных молекул и компонентов клеточных сигнальных путей (Notch, FOX (forkhead box protein), HIF-1, GSK-3 (glycogen synthase kinase 3)). В целом ассоциация нейрогенеза и ангиогенеза достаточно полно охарактеризована, а ее нарушения признаются в качестве вероятной причины подавления нейрогенеза в стареющем головном мозге [57].

Менее изучен вклад контролируемой и селективной проницаемости ГЭБ в поддержание локального микроокружения в нейрогенных нишах. В настоящее время доказано действие паракринных эффекторных молекул, продуцируемых клетками ГЭБ, на НСК/НПК (нейральные стволовые клетки/нейральные прогениторные клетки). К таким факторам относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста фибробластов (FGF2, Fibroblast growth factor 2), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), пигментный эпителиальный фактор (PEDF, Pigment epithelium-derived factor) [7].

Проницаемость ГЭБ, в том числе в микрососудах нейрогенных ниш, определяется следующими факторами:

- 1) экспрессия белков межклеточных контактов;
- 2) экспрессия белков-транспортёров и каналов;
- 3) метаболизм церебральных эндотелиоцитов и других клеток НВЕ;
- 4) сигнальная трансдукция и межклеточная коммуникация;
- 5) состояние базальной мембраны;
- 6) степень зрелости ГЭБ.

В большинстве областей мозга ГЭБ сформирован эндотелиоцитами, перицитами и астроцитами.

Эндотелиоциты являются важной структурой НВЕ головного мозга и составляют основу ГЭБ [58]. В микрососудах головного мозга клетки эндотелия находятся под контролем периваскулярной астроглии, обеспечивают избирательный транспорт веществ, секвестрируют протромбогенные факторы и контролируют реологические свойства крови, реализуют механизмы контроля микроциркуляции, участвуют в регуляции нейрогенеза, взаимодействуют с лейкоцитами и микроглией, участвуя в локальном иммунном ответе и воспалении, способны продуцировать цитокины, метаболиты, факторы роста [25, 59].

Эндотелиоциты, входящие в состав ГЭБ, участвуют в формировании барьерных структур в раннем периоде развития и в восстановлении барьера после повреждения.

Особенности клеток церебрального эндотелия:

- 1) низкий уровень фенестрации и сниженный пиноцитоз;
- 2) высокая экспрессия белков межклеточных контактов (tight junctions, adherence junctions);
- 3) относительно высокое содержание митохондрий в клетках;
- 4) тесное взаимодействие с перицитами и периваскулярной астроглией;
- 5) экспрессия рецепторов трансферрина, инсулина, большого спектра белков-транспортёров.

Все эти свойства обеспечивают высокую селективность ГЭБ, что важно для химического гомеостаза в ткани центральной нервной системы: поддержания уровня глюкозы и иных энергетических субстратов, выведения продуктов метаболизма, регуляции концентрации цитокинов, факторов роста и т.д. [60, 61].

Помимо клеток эндотелия, нейрогенез также контролируется с помощью периваскулярных астроцитов. Астроциты влияют и на клетки микрососудов головного мозга, например, вызывая вазодилатацию и стимулируя ангиогенез за счет кальций-индуцируемого гликолиза и продукции лактата, либо генерации метаболитов арахидоновой кислоты, а экспрессируемый астроцитами тромбоспондин-1 снижает ангиогенный потенциал эндотелиальных прогениторных клеток [62]. Кроме того, образование астроглиальной сети, связанной посредством коннексиновых каналов, формирует локальное микроокружение, благоприятно для пролиферативных процессов в нейрогенных нишах (рис. 3).

При этом показано, что в SGZ гиппокампа астроциты плотно окружают эндотелиальный слой клеток, поэтому локальное микроокружение формируется преимущественно за

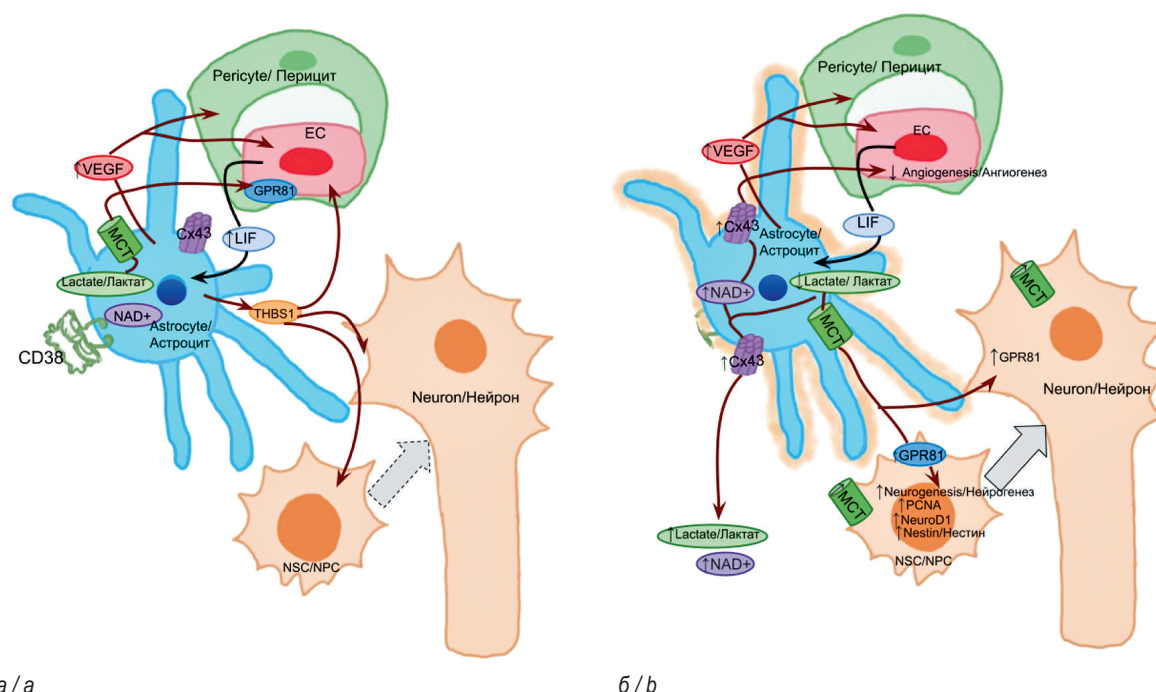


Рис. 3. Схема нейрон-глиального сопряжения и взаимодействия астроцитов с другими клетками гематоэнцефалического барьера в обычных условиях (а) и при активации астроцитов (б). Коричневые стрелки отображают влияние астроцитов на другие виды клеток, черная стрелка показывает влияние эндотелиоцитов на астроциты [7]. *Примечание:* EC — эндотелиальные клетки (endothelial cells); MCT — монокарбоксилатный транспортер (monocarboxylate transporter); VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor); LIF — лейкомиа-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); Cx43 — коннексин 43; CD38 — кластер дифференцировки 38 (cluster definition 38); GPR81 — рецептор лактата 81, рецептор, связанный с G-белком 81 (hydroxycarboxylic acid receptor 1 (HCA1), G protein-coupled receptor 81); THBS1 — тромбоспондин 1 (thrombospondin 1); NSC/NPC — нормальные промежуточные клетки/нормальные стволовые клетки (neural stem/neural progenitor cell); PCNA — маркер пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen); NeuroD1 — фактор нейrogenной дифференцировки-1 (neurogenic differentiation 1); NAD⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (nicotinamide adenine dinucleotide)

Fig. 3. Scheme of neuron-glia coupling and interaction of astrocytes with other cells of the blood-brain barrier under normal conditions (a) and during activation of astrocytes (b). Brown arrows show the influence of astrocytes on other types of cells, the black arrow shows the influence of endothelial cells on astrocytes [7]. *Note:* EC — endothelial cells; MCT — monocarboxylate transporter; VEGF — vascular endothelial growth factor; LIF — leukemia inhibitory factor; Cx43 — connexin 43; CD38 — cluster definition 38; GPR81 — hydroxycarboxylic acid receptor 1 (HCA1), G protein-coupled receptor 81; THBS1 — thrombospondin 1; NSC/NPC — Neural stem / neural progenitor cell; PCNA — proliferating cell nuclear antigen; NeuroD1 — neurogenic differentiation 1; NAD⁺ — nicotinamide adenine dinucleotide

счет локальной секреции нейро- и глиотрансмиттеров, факторов роста, тогда как в SVZ астроциты неплотно примыкают к слою эндотелия и перицитов, что обеспечивает поступление в нишу регуляторных молекул из крови [63, 64].

Гибель клеток головного мозга активирует процесс репаративного нейрогенеза в SVZ с последующей миграцией новых нейробластов в область повреждения [65].

Исследования кортикальной ишемии у мышей показали, что данное стрессовое воздействие вызывает изменения пролиферации клеток в SVZ, в котором можно выделить три этапа. Первый этап — острое снижение пролиферации в течение первых суток после кортикальной ишемии, затем, вторым этапом, начинается восстановление уровня пролиферации с достижением максимума к 14-му дню. Третий этап — снижение пролиферации клеток к 28-му дню после ишемии, дости-

гая минимума 1-го дня после ишемии. Вероятно, за каждым пиком пролиферации, обусловленным повышением уровня деления клеток и нейрогенеза, следует снижение этих показателей как результат истощения нейrogenной ниши. Снижение клеточной пролиферации на первом этапе, возможно, объясняется повышением миграции клеток из SVZ в область обонятельной луковицы [66].

Эти же события сопровождаются активацией церебрального ангиогенеза, вероятно, в качестве компенсаторного механизма в ответ на повреждение ткани и сокращение перфузии, например, после перенесенного ишемического повреждения головного мозга или при медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваниях нервной системы. Проницаемость новых сосудов в таких ситуациях повышена и это, вероятно, связано не только с нейровоспалением, но

и с необходимостью создания новых областей нейрогенеза в поврежденном мозге. Одним из механизмов является конверсия сигнального Notch-пути, при которой эндотелий и перicyты церебральных микрососудов способны экспрессировать лиганд Notch-рецептора — Delta-like ligand-4 (DLL4) в ответ на высокую локальную продукцию VEGF [67]. Данный механизм стимулирует пролиферацию НСК и инициирует формирование дополнительных нейрогенных ниш в стенках желудочков головного мозга.

Интересно отметить, что для ряда структур головного мозга характерно отсутствие ГЭБ. В этих областях, известных как циркумвентрикулярные органы, присутствуют высокопроницаемые фенестрированные капилляры. К циркумвентрикулярным органам относятся срединное возвышение, субфornикальный орган, сосудистое сплетение и др. Для некоторых циркумвентрикулярных органов предполагается присутствие в них ниш нейрональных стволовых клеток [15]. С этой точки зрения важным представляется отметить некоторые особенности микроокружения, характерные для циркумвентрикулярных органов, которые могут оказывать влияние на процесс нейрогенеза. Одной из таких особенностей является присутствие в циркумвентрикулярных органах хронически активированной микроглии. Так, продемонстрировано, что микроглия срединного возвышения характеризуется морфологическими признаками активации на протяжении всего постнатального онтогенеза, несмотря на отсутствие патологии [17].

Продemonстрировано присутствие высокоактивированной микроглии в циркумвентрикулярных органах у мыши в физиологических условиях [68]. Важно отметить, что микроглия экспрессирует высокий уровень CD16/32, CD86 — маркеров M1 фенотипа макрофагов, отвечающих за провоспалительный ответ, эндотоксичность и активацию фагоцитоза, а также CD206 — маркеров M2 фенотипа макрофагов, регулирующих фазы разрешения воспаления и репарации поврежденных тканей.

Причины такого состояния микроглии до конца не изучены, однако исследования, проведенные на взрослых мышах, подчеркивают важность этих маркеров для нейрогенеза: микроглия, активированная эндотоксинами блокирует нейро- и олигодендроцитогенез, в то время как микроглия, активированная такими цитокинами, как интерлейкин-4 и интерферон- γ , стимулирует нейрогенез, еще раз подчеркивая влияние микроглиального фенотипа на возобновление НСК/НПК [68].

Активация микроглии в данном случае выражается в том, что общая длина и число отростков микроглиальных клеток значительно меньше, чем в других областях мозга, а уровень экспрессии молекул-маркеров активации, наоборот, повышен. Вероятно, это связано с особенностями структурно-функциональной организации этих органов, в частности, с постоянным контактом микроглии в циркумвентрикулярных органах с циркулирующими в крови молекулами [36]. Вероятной функцией микроглии в данном случае может быть фагоцитирование нейротоксических молекул, поступающих из кровеносного русла, с целью поддержания нормального микроокружения в циркумвентрикулярных органах.

Еще одна возможная функция активированной микроглии — регуляция проницаемости кровеносных сосудов и ангиогенеза [68, 69]. В циркумвентрикулярных органах осуществляется интенсивный ангиогенез, сопровождающийся постоянной пролиферацией и апоптозом эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. В свою очередь, для активированной микроглии показана способность регулировать пролиферативную активность эндотелия, а также участвовать в удалении апоптотических телец, оставшихся от погибших эндотелиальных клеток [58].

Наконец, микроглия может быть вовлечена в процессы нейрогенеза, и приобретает при этом активированный морфотип [70–73]. Это позволяет предполагать возможный вклад активированной микроглии в формирование в этом органе нейрогенных ниш, что ранее было отмечено для субвентрикулярной зоны боковых желудочков и субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы нейрогенеза в постнатальном периоде, а также процессы дифференцировки и миграции нейронов чрезвычайно важны. Представляют интерес особенности процессов нейрогенеза в различных областях головного мозга на примере гиппокампа, коры головного мозга, миндалевидного тела в критические периоды нейрогенеза, так называемые временные окна, как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах. Несомненна особая роль гематоэнцефалического барьера и клеток микроглии в формировании микроокружения и его дальнейшего влияния на нейрогенез.

Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза является перспективным как в теоретическом, так и в прикладном направлении для разработки методов профилактики и терапии психических заболеваний, в том числе нейродегенеративных заболеваний.

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. Miragaia A.S., de Oliveira Wertheimer G.S., Consoli A.C., Cabibia, R., Longo B.M., Girardi C.E.N., Suchecki D. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:159. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00159.
2. Nylander I., Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology*. 2013;229(4):555–569. DOI: 10.1007/s00213-013-3217-3.
3. Sheth A., Berretta S., Lange N., Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus*. 2008;18(2):169–181. DOI:10.1002/hipo.20380.
4. Ding F., Li H.H., Li J., Myers R.M., Francke U. Neonatal maternal deprivation response and developmental changes in gene expression revealed by hypothalamic gene expression profiling in mice. *PloS One*. 2010;5(2):e9402. DOI: 10.1371/journal.pone.0009402.
5. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Некрасова А.С., Брус Т.В., Лебедев А.А., Лавров Н.В., Подрезова А.В., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(1):69–78. DOI: 10.17816/RCF21169-78.
6. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(4):329–338. DOI: 10.17816/RCF568121.
7. Тепляшина Е.А., Тепляшина Я.В., Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Мосягина А.И., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Моргун А.В., Успенская Ю.А., Шуваев А.Н., Салмина А.Б. Клетки церебрального эндотелия и периваскулярной астроглии в регуляции нейрогенеза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5):530–546. DOI: 10.31857/S0869813922050119.
8. Sizov V.V., Lebedev S.S., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Mykhin V.N., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. A Method for Training Rats to Electrical Self-Stimulation in Response to Raising the Head Using a Telemetry Apparatus to Record Extracellular Dopamine Levels. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(1):563–576. DOI: 10.1007/s11055-024-01568-z.
9. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., Reichardt B.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
10. Dali R., Estrada-Meza J., Langlet F. Tanycyte, the neuron whisperer. *Physiology & behavior*. 2023;263:114108. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114108.
11. Rodríguez E., Guerra M., Peruzzo B., Blázquez J.L. Tanycytes: A rich morphological history to underpin future molecular and physiological investigations. *Journal of neuroendocrinology*. 2019;31(3):e12690. DOI: 10.1111/jne.12690.
12. Sufieva D.A., Korzhevskii D.E. Proliferative Markers and Neural Stem Cells Markers in Tanycytes of the Third Cerebral Ventricle in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2023;174(4):564–570. DOI: 10.1007/s10517-023-05748-8.
13. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The Versatile Tanycyte: A Hypothalamic Integrator of Reproduction and Energy Metabolism. *Endocrine reviews*. 2018;39(3):333–368. DOI: 10.1210/er.2017-00235.
14. Sufieva D.A., Kirik O.V., Korzhevsky D.E. Astrocyte markers in the tanycytes of the third brain ventricle in postnatal development and aging in rats. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2019;50(3):205–214. DOI: 10.1134/S1062360419030068.
15. Суфиева Д.А., Плешакова И.М., Коржевский Д.Э. Морфологическая характеристика ядрышка и гетерохроматиновых агрегатов таницитов головного мозга крысы. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии*. 2021;38(5):363–373. DOI: 10.31857/S0233475521050078.
16. Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural regeneration research*. 2017;12(7):1028–1035. DOI: 10.4103/1673-5374.211174.
17. Суфиева Д.А., Разенкова В.А., Антипова М.В., Коржевский Д.Э. Микроглия и танициты области инфундибулярного углубления головного мозга крысы в раннем постнатальном онтогенезе и при старении. *Онтогенез*. 2020;51(3):225–234. DOI: 10.31857/S047514502003009X.
18. Обухов Д.К., Цехмистренко Т.А., Пушина Е.В., Вараксин А.А. Формирование популяций нейронов и нейроглии в пре- и постнатальном развитии ЦНС позвоночных животных. *Морфология*. 2019;156(6):57–63. DOI: 10.17816/morph.101815.
19. Snapyan M., Lemasson M., Brill M.S., Blais M., Massouh M., Ninkovic J., Gravel C., Berthod F., Götz M., Barker P.A., Parent A., Saghatelian A. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(13):4172–4188. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4956-08.2009.
20. Fowler C.D., Liu Y., Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008;57(2):342–351. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.011.
21. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Current research in neurobiology*. 2021;2:100013. DOI:10.1016/j.crneur.2021.100013.
22. Варенцов В.Е., Румянцева Т.А., Пшениснов К.К., Мясищева Т.С., Пожилов Д.А. Возрастная пластичность нитрэргических



- субпопуляций нейронов обонятельной луковицы крысы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1,2):168–171. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14007.
23. Jessberger S., Gage F.H. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans. *Trends in cell biology*. 2014;24(10):558–563. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.07.003.
24. Ордян Н.Э., Шигалугова Е.Д., Малышева О.В., Пивина С.Г., Акулова В.К., Холова Г.И. Трансгенерационное влияние пренатального стресса на память и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 2 в мозге потомков. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2023;59(5):403–412. DOI: 10.31857/S0044452923050066.
25. Suri D., Teixeira C.M., Caglistro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):88–112. DOI: 10.1038/npp.2014.231.
26. Kozareva D.A., Cryan J.F., Nolan Y.M. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging cell*. 2019;18(5):e13007. DOI: 10.1111/acer.13007.
27. Lazarov O., Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Progress in neurobiology*. 2019;138-140:1–18. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.006.
28. Agirman G., Broix L., Nguyen L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS letters*. 2017;591(24):3978–3992. DOI: 0.1002/1873-3468.12924.
29. Онуфриев М.В., Узиков Ш.С., Фрейман С.В. Дорсальный и вентральный гиппокамп различаются по реактивности на провоспалительный стресс: уровни кортикостерона, экспрессия цитокинов и синаптическая пластичность. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2017;67(3):349–358. DOI: 10.7868/S0044467717030078.
30. Levelt C.N., Hübener M. Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annual review of neuroscience* 2012;35:309–330. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813.
31. Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Горелик Е.В., Гуров Д.Ю., Григорьева Н.В., Замараев В.С., Даниленко В.И. Морфологическая характеристика гиппокампа при церебральном атеросклерозе. *Современные проблемы науки и образования* 2012;1:67–74.
32. Мальцев Д.И., Подгорный О.В. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции состояния покоя и деления стволовых клеток гиппокампа. *Нейрохимия*. 2020;37(4):291–310. DOI: 10.31857/S1027813320040056.
33. Guirado R., Perez-Rando M., Ferragud A., Gutierrez-Castellanos N., Umemori J., Carceller H., Nacher J., Castillo-Gómez E. A Critical Period for Prefrontal Network Configurations Underlying Psychiatric Disorders and Addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2020;14:51. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00051.
34. Larsen B., Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;94:179–195. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005.
35. Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.Г., Хоринко В.П. Дегенеративные и регенераторные изменения гиппокампа в постнатальном онтогенезе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):73–77.
36. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural plasticity*. 2017;6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
37. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*. 2002;17(1):85–100. DOI: 10.1037/0882-7974.17.1.85.
38. Babcock K.R., Page J.S., Fallon J.R., Webb A.E. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem cell reports*. 2021;16(4):681–693. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019.
39. Huot R.L., Gonzalez M.E., Ladd C.O., Thiruvikraman K.V., Plotsky P.M. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):279–289. DOI: 10.1016/s0306-4530(03)00028-3.
40. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srour M. Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. *Handbook of clinical neurology*. 2020;173:25–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00004-6.
41. Bandhavkar S. Cancer stem cells: a metastasizing menace! *Cancer medicine*. 2016;5(4):649–655. DOI: 10.1002/cam4.629.
42. Yamaguchi M., Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Frontiers in neuroscience* 2014;8:177. DOI: 10.3389/fnins.2014.00177.
43. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(4):445–461. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner.
44. Debiec J., Sullivan R.M. The neurobiology of safety and threat learning in infancy. *Neurobiology of learning and memory*. 2017;143:49–58. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.015.
45. Roeder S.S., Burkardt P., Rost F., Rode J., Brusch L., Coras R., Englund E., Håkansson K., Possnert G., Salehpour M., Primetzhof D., Csiba L., Molnár S., Méhes G., Tonchev A.B., Schwab S., Bergmann O., Huttner H.B. Evidence for postnatal neurogenesis in the human amygdala. *Communications Biology*. 2022;5(1). DOI: 10.1038/s42003-022-03299-8.
46. Tottenham N., Gabard-Durnam L.J. The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex. *Current opinion in psychology*. 2017;17:55–60. DOI: 10.1016/j.copsyc.2017.06.012.
47. Андриянова Э.А., Кудрин В.С., Вотьяк С.Т. Влияние эндоканабиноида анандамида на эффективность норадренергической нейротрансмиссии в миндалевидном теле при остром стрессе у мышей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(9):1122–1132. DOI: 10.1134/S0869813919090024.
48. Gaspar-Silva F., Trigo D., Magalhaes J. Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2023;80(7):190. DOI: 10.1007/s00018-023-04832-6.
49. Sidor M.M., Amath A., MacQueen G., Foster J.A. A developmental characterization of mesolimbocortical serotonergic gene expression changes following early immune challenge. *Neuroscience*. 2010;171(3):734–746. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.060.
50. Roozendaal B., Brunson K.L., Holloway B.L., McGaugh J.L., Baram T.Z. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory

- consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13908–13913. DOI: 10.1073/pnas.212504599.
51. Paretkar T., Dimitrov E. The Central Amygdala Corticotropin-releasing hormone (CRH) Neurons Modulation of Anxiety-like Behavior and Hippocampus-dependent Memory in Mice. *Neuroscience*. 2018;390:187–197. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.019.
 52. Bolton J.L., Molet J., Regev L., Yuncai C., Neggy R., Elizabeth H., Derek Y.Z., Obenaus A., Baram T.Z. Anhedonia Following Early-Life Adversity Involves Aberrant Interaction of Reward and Anxiety Circuits and Is Reversed by Partial Silencing of Amygdala Corticotropin-Releasing Hormone Gene. *Biological psychiatry*. 2018;83(2):137–147. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.023.
 53. Hedden T., Gabrieli J.D. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current opinion in neurology*. 2005;18(6):740–747. DOI: 10.1097/01.wco.0000189875.29852.48.
 54. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н., Депутат И.С., Емельянова Т.В. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):3–7. DOI: 10.17116/jnevro2017117123-7.
 55. Jiang Y., Tian Y., Wang Z. Age-Related Structural Alterations in Human Amygdala Networks: Reflections on Correlations Between White Matter Structure and Effective Connectivity. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:214. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00214.
 56. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Лизунов А.В., Бычков Е.Р., Лукашева В.В., Евдокимова Н.Р., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Снижение компульсивного поведения у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023;21(3):255–262. DOI: 10.17816/RCF562841.
 57. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
 58. Гусельникова В.В., Разенкова В.А., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э. Микроглия и предполагаемые макрофаги субфортникового органа: структурно-функциональные особенности. *Вестник РГМУ*. 2022;2:54–61. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.020.
 59. Pérez-Rodríguez D.R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M. The Participation of Microglia in Neurogenesis: A Review. *Brain sciences*. 2021;11(5):658. DOI: 10.3390/brainsci11050658.
 60. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Малиновская Н.А., Моргун А.В., Пожиленкова Е.А., Замай Г.С., Язуина Н.А., Петрова М.М. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):80–85.
 61. Prinz M., Jung S., Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019;179(2):292–311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
 62. Al-Onaizi M., Al-Khalifah A., Qasem D., ElAli A. Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18):6875. DOI: 10.3390/ijms21186875.
 63. Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд *Биохимия*. 2021;86(2):186–199. DOI: 10.1134/S0006297921020048.
 64. Sato K. Effects of Microglia on Neurogenesis. *Glia*. 2015;63(8):1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
 65. Palma-Tortosa S., García-Culebras A., Moraga A., Hurtado O., Perez-Ruiz A., Durán-Laforet V., de la Parra J., Cuartero M.I., Pradillo J.M., Moro M.A., Lizasoain I. Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16343. DOI: 10.1038/s41598-017-16109-7.
 66. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*. 2016;142:23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
 67. Ji C., Tang Y., Zhang Y., Li C., Liang H., Ding L., Xia X., Xiong L., Qi X.R., Zheng J.C. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;99:231–245. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.009.
 68. Takagi S., Furube E., Nakano Y., Morita M., Miyata S. Microglia are continuously activated in the circumventricular organs of mouse brain. *Journal of neuroimmunology*. 2019;331:74–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.008.
 69. Wendimu M.Y., Hooks S.B. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022;11(13):2091. DOI: 10.3390/cells11132091.
 70. Mastenbroek L.J.M., Kooistra S.M., Eggen B.J.L., Prins J.R. The role of microglia in early neurodevelopment and the effects of maternal immune activation. *Seminars in Immunopathology*. 2024;46(1-2):1. DOI: 10.1007/s00281-024-01017-6.
 71. Каран В.Е. Аутизм у детей. Ленинград: Медицина; 1981. EDN: VOVKXZ.
 72. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
 73. Сергеев А.М., Поздняков А.В., Гречаный С.В., Атаманова Э.Э., Позднякова О.Ф., Шокин О.В., Полищук В.И. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией. *Педиатр*. 2021;12(6):27–34. DOI: 10.17816/PED12627-34.
 74. Matarredona E.R., Talaverón R., Pastor A.M. Interactions Between Neural Progenitor Cells and Microglia in the Subventricular Zone: Physiological Implications in the Neurogenic Niche and After Implantation in the Injured Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:268. DOI: 10.3389/fncel.2018.00268.



REFERENCES

1. Miragaia A.S., de Oliveira Wertheimer G.S., Consoli A.C., Cabibia R., Longo B.M., Girardi C.E.N., Suchecki D. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:159. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00159.
2. Nylander I., Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology*. 2013;229(4):555–569. DOI: 10.1007/s00213-013-3217-3.
3. Sheth A., Berretta S., Lange N., Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus*. 2008;18(2):169–181. DOI: 10.1002/hipo.20380.
4. Ding F., Li H.H., Li J., Myers R.M., Francke U. Neonatal maternal deprivation response and developmental changes in gene expression revealed by hypothalamic gene expression profiling in mice. *PLoS One*. 2010;5(2):e9402. DOI: 10.1371/journal.pone.0009402.
5. Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S., Nekrasova A.S., Brus T.V., Lebedev A.A., Lavrov N.V., Podrezova A.V., Glushakov R.I., Shabanov P.D. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF21169-78.
6. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Karpova I.V., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Psychic trauma causes increased impulsivity in a model of gambling addiction by altering dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):329–338. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF568121.
7. Teplyashina E.A., Teplyashina Y.V., Hilazheva E.D., Boycova E.B., Mosyagina A.I., Malinovskaya N.A., Komleva Y.K., Morgun A.V., Uspenskaya Y.A., Shuvaev A.N., Salmina A.B. Cerebral endothelial cells and perivascular astroglia in the regulation of neurogenesis. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2022;108(5):530–546. (In Russian). DOI: 10.31857/S0869813922050119.
8. Sizov V.V., Lebedev S.S., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Mykhin V.N., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. A Method for Training Rats to Electrical Self-Stimulation in Response to Raising the Head Using a Telemetry Apparatus to Record Extracellular Dopamine Levels. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(1):563–576. DOI: 10.1007/s11055-024-01568-z.
9. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., Reichardt B.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
10. Dali R., Estrada-Meza J., Langlet F. Tanycyte, the neuron whisperer. *Physiology & behavior*. 2023;263:114108. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114108.
11. Rodríguez E., Guerra M., Peruzzo B., Blázquez J.L. Tanycytes: A rich morphological history to underpin future molecular and physiological investigations. *Journal of neuroendocrinology*. 2019;31(3):e12690. DOI: 10.1111/jne.12690.
12. Sufieva D.A., Korzhevskii D.E. Proliferative Markers and Neural Stem Cells Markers in Tanycytes of the Third Cerebral Ventricle in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2023;174(4):564–570. DOI: 10.1007/s10517-023-05748-8.
13. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The Versatile Tanycyte: A Hypothalamic Integrator of Reproduction and Energy Metabolism. *Endocrine reviews*. 2018;39(3):333–368. DOI: 10.1210/er.2017-00235.
14. Sufieva D.A., Kirik O.V., Korzhevsky D.E. Astrocyte markers in the tanycytes of the third brain ventricle in postnatal development and aging in rats. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2019;50(3):205–214. DOI: 10.1134/S1062360419030068.
15. Sufieva D.A., Pleshakova I.M., Korzhevskij D.E. Morphological characteristics of the nucleolus and heterochromatic aggregates of rat brain tanycytes. *Biologicheskie membrany: Zhurnal membrannoj i kletочноj biologii*. 2021;38(5):363–373. (In Russian). DOI: 10.31857/S0233475521050078.
16. Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural regeneration research*. 2017;12(7):1028–1035. DOI: 10.4103/1673-5374.211174.
17. Sufieva D.A., Razenkova V.A., Antipova M.V., Korzhevskii D.E. Microglia and tanycytes of the infundibular recess of the brain in early postnatal development and during aging. *Ontogenez*. 2020;51(3):225–234. (In Russian). DOI: 10.31857/S047514502003009X.
18. Obuhov D.K., Cekhmistrenko T.A., Pushchina E.V., Varaksin A.A. Formation of populations of neurons and neuroglia in pre- and postnatal development of the central nervous system of vertebrates. *Morfologiya*. 2019;156(6):57–63. DOI: 10.17816/morph.101815. (In Russian).
19. Snapyan M., Lemasson M., Brill M.S., Blais M., Massouh M., Ninkovic J., Gravel C., Berthod F., Götz M., Barker P.A., Parent A., Saghatelian A. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(13):4172–4188. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4956-08.2009.
20. Fowler C.D., Liu Y., Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008;57(2):342–351. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.011.
21. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Current research in neurobiology*. 2021;2:100013. DOI: 10.1016/j.crneur.2021.100013.
22. Varentsov V.E., Rummyantseva T.A., Pshenishnov K.K., Myasishcheva T.S., Pozhilov D.A. Age plasticity of the neurons nitrenergic subpopulations in the olfactory bulbs of rats. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1,2):168–171. (In Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14007.
23. Jessberger S., Gage F.H. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans. *Trends in cell biology*. 2014;24(10):558–563. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.07.003.

24. Ordyan N.E., Shigalugova E.D., Malysheva O.V., Pivina S.G., Akulova V.K., Kholova G.I. Transgenerational influence of prenatal stress on memory and insulin-like growth factor 2 gene expression in the brain of offspring. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2023;59(5):403–412. (In Russian). DOI: 10.31857/S0044452923050066.
25. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansoorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):88–112. DOI: 10.1038/npp.2014.231.
26. Kozareva D.A., Cryan J.F., Nolan Y.M. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging cell*. 2019;18(5):e13007. DOI: 10.1111/acer.13007.
27. Lazarov O., Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Progress in neurobiology*. 2019;138-140:1–18. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.006.
28. Agirman G., Broix L., Nguyen L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS letters*. 2017;591(24):3978–3992. DOI: 10.1002/1873-3468.12924.
29. Onufriev M.V., Uzakov Sh.S., Frejman S.V. Dorsal and ventral hippocampus differ in reactivity to proinflammatory stress: corticosterone levels, cytokine expression, and synaptic plasticity. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2017;67(3):349–358. (In Russian). DOI: 10.7868/S0044467717030078.
30. Levelt C.N., Hübener M. Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annual review of neuroscience* 2012;35:309–330. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813.
31. Smirnov A.V., Krayushkin A.I., Gorelik E.V., Gurov D.Y., Grigoreva N.V., Zamaraev V.S., Danilinko V.I. Morphological characteristics of hippocampus with cerebral atherosclerosis *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2012;1:67–74. (In Russian).
32. Malcev D.I., Podgorniy O.V. Molecular and cellular mechanisms regulating the resting state and division of hippocampal stem cells. *Nejrohimiya*. 2020;37(4):291–310. (In Russian). DOI: 10.31857/S1027813320040056.
33. Guirado R., Perez-Rando M., Ferragud A., Gutierrez-Castellanos N., Umemori J., Carceller H., Nacher J., Castillo-Gómez E. A Critical Period for Prefrontal Network Configurations Underlying Psychiatric Disorders and Addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2020;14:51. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00051.
34. Larsen B., Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;94:179–195. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005.
35. Zimushkina N.A., Kosareva P.V., Cherkasova V.G., Khorinko V.P. Degenerative and regenerative changes in hippocampus in postnatal ontogenesis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(4):73–77. (In Russian).
36. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural plasticity*. 2017;6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
37. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*. 2002;17(1):85–100. DOI:10.1037//0882-7974.17.1.85.
38. Babcock K.R., Page J.S., Fallon J.R., Webb A.E. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem cell reports*. 2021;16(4):681–693. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019.
39. Huot R.L., Gonzalez M.E., Ladd C.O., Thiruvikraman K.V., Plotsky P.M. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):279–289. DOI: 10.1016/s0306-4530(03)00028-3.
40. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srouf M. Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. *Handbook of clinical neurology*. 2020;173:25–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00004-6.
41. Bandhavkar S. Cancer stem cells: a metastasizing menace! *Cancer medicine*. 2016;5(4):649–655. DOI: 10.1002/cam4.629.
42. Yamaguchi M., Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Frontiers in neuroscience* 2014;8:177. DOI: 10.3389/fnins.2014.00177.
43. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(4):445–461. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner.
44. Debiec J., Sullivan R.M. The neurobiology of safety and threat learning in infancy. *Neurobiology of learning and memory*. 2017;143:49–58. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.015.
45. Roeder S.S., Burkardt P., Rost F., Rode J., Brusch L., Coras R., Englund E., Håkansson K., Possnert G., Salehpour M., Primetzhof D., Csiba L., Molnár S., Méhes G., Tonchev A.B., Schwab S., Bergmann O., Huttner H.B. Evidence for postnatal neurogenesis in the human amygdala. *Communications Biology*. 2022;5(1). DOI: 10.1038/s42003-022-03299-8.
46. Tottenham N., Gabard-Durnam L.J. The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex. *Current opinion in psychology*. 2017;17:55–60. DOI: 10.1016/j.copsyc.2017.06.012.
47. Andyarzhanova E.A., Kudrin V.S., Vot'yak S.T. Effect of the endocannabinoid anandamide on the efficiency of noradrenergic neurotransmission in the amygdala during acute stress in mice. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(9):1122–1132. (In Russian). DOI: 10.1134/S0869813919090024.
48. Gaspar-Silva F., Trigo D., Magalhaes J. Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2023;80(7):190. DOI: 10.1007/s00018-023-04832-6.
49. Sidor M.M., Amath A., MacQueen G., Foster J.A. A developmental characterization of mesolimbocortical serotonergic gene expression changes following early immune challenge. *Neuroscience*. 2010;171(3):734–746. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.060.
50. Roozendaal B., Brunson K.L., Holloway B.L., McGaugh J.L., Baram T.Z. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13908–13913. DOI: 10.1073/pnas.212504599.
51. Paretkar T., Dimitrov E. The Central Amygdala Corticotropin-releasing hormone (CRH) Neurons Modulation of Anxiety-like Behavior



- and Hippocampus-dependent Memory in Mice. *Neuroscience*. 2018;390:187–197. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.019.
52. Bolton J.L., Molet J., Regev L., Yuncai C., Neggy R., Elizabeth H., Derek Y.Z., Obenaus A., Baram T.Z. Anhedonia Following Early-Life Adversity Involves Aberrant Interaction of Reward and Anxiety Circuits and Is Reversed by Partial Silencing of Amygdala Corticotropin-Releasing Hormone Gene. *Biological psychiatry*. 2018;83(2):137–147. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.023.
 53. Hedden T., Gabrieli J.D. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current opinion in neurology*. 2005;18(6):740–747. DOI: 10.1097/01.wco.0000189875.29852.48.
 54. Gribanov A.V., Dzhos Yu.S., Deryabina I.N., Deputat I.S., Emel'ianova T.V. An aging brain: morphofunctional aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1-2):3–7. (In Russian). DOI: 10.17116/jnevro2017117123-7.
 55. Jiang Y., Tian Y., Wang Z. Age-Related Structural Alterations in Human Amygdala Networks: Reflections on Correlations Between White Matter Structure and Effective Connectivity. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:214. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00214.
 56. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D., Lizunov A.V., Bychkov E.R., Lukashova V.V., Evdokimova N.R., Netesa M.A., Lebedev V.A., Shabanov P.D. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelox. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF562841.
 57. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased mRNA ghrelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
 58. Guselnikova V.V., Razenkova V.A., Sufieva D.A., Korzhevskiy D.E. Microglia and putative macrophages of the subfornical organ: structural and functional features. *Vestnik RGMU*. 2022;2:54–61. (In Russian). DOI: 10.24075/vrgmu.2022.020.
 59. Pérez-Rodríguez D.R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M. The Participation of Microglia in Neurogenesis: A Review. *Brain sciences*. 2021;11(5):658. DOI: 10.3390/brainsci11050658.
 60. Kuvacheva N.V., Salmina A.B., Komleva Yu.K., Malinovskaia N.A., Morgun A.V., Pozhilenkova E.A., Zamay G.S., Iauzina N.A., Petrova M.M. Permeability of the hematoencephalic barrier in normalcy, brain development pathology and neurodegeneration. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4):80–85. (In Russian).
 61. Prinz M., Jung S., Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019;179(2):292–311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
 62. Al-Onaizi M., Al-Khalifah A., Qasem D., ElAli A. Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18):6875. DOI: 10.3390/ijms21186875.
 63. Bolshakov A.P., Tret'yakova L.V., Kvichansky A.A., Gulyaeva N.V. Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry Moscow*. 2021;86(2):156–167. (In Russian). DOI: 10.1134/S0006297921020048.
 64. Sato K. Effects of Microglia on Neurogenesis. *Glia*. 2015;63(8):1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
 65. Palma-Tortosa S., García-Culebras A., Moraga A., Hurtado O., Perez-Ruiz A., Durán-Laforet V., de la Parra J., Cuartero M.I., Pradillo J.M., Moro M.A., Lizasoain I. Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16343. DOI: 10.1038/s41598-017-16109-7.
 66. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*. 2016;142:23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
 67. Ji C., Tang Y., Zhang Y., Li C., Liang H., Ding L., Xia X., Xiong L., Qi X.R., Zheng, J.C. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;99:231–245. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.009.
 68. Takagi S., Furube E., Nakano Y., Morita M., Miyata S. Microglia are continuously activated in the circumventricular organs of mouse brain. *Journal of neuroimmunology*. 2019;331:74–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.008.
 69. Wendimu M.Y., Hooks S.B. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022;11(13):2091. DOI: 10.3390/cells11132091.
 70. Mastenbroek L.J.M., Kooistra S.M., Eggen B.J.L., Prins J.R. The role of microglia in early neurodevelopment and the effects of maternal immune activation. *Seminars in Immunopathology*. 2024;46(1-2):1. DOI: 10.1007/s00281-024-01017-6.
 71. Kagan V.E. Autism in children. Leningrad: Medicine; 1981. (In Russian). EDN: VOVKXZ.
 72. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased ghrelin receptor mRNA expression in the brain structures of rat pups based on a model of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
 73. Sergeev A.M., Pozdnyakov A.V., Grechany S.V., Atamanova E.E., Pozdnyakova O.F., Shokin O.V., Polishchuk V.I. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with delayed speech development associated with focal temporal lobe epilepsy. *Pediatr*. 2021;12(6):27–34. (In Russian). DOI: 10.17816/PED12627-34.
 74. Matarredona E.R., Talaverón R., Pastor A.M. Interactions Between Neural Progenitor Cells and Microglia in the Subventricular Zone: Physiological Implications in the Neurogenic Niche and After Implantation in the Injured Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:268. DOI: 10.3389/fncel.2018.00268.

УДК 616.13.002.2-004.6-08+314.482+617.58+616.718.4-001.5
DOI: 10.56871/RBR.2025.36.63.009

ХРОМОТА И ПОДХОД К ЕЕ ПЕРВИЧНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

© Аршед Ахмад Кучай^{1, 7}, Александр Николаевич Липин^{1, 2, 8}, Кирилл Ленарович Козлов^{2, 3},
Никита Николаевич Груздев¹, Иван Добромиров Димов⁵, Гузель Шамиловна Кучай⁶,
Александр Александрович Шугаров⁴

¹ Центр спасения конечностей, Городская больница № 14. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

³ Институт биорегуляции и геронтологии. 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, Российская Федерация

⁴ Курский государственный медицинский университет. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, Российская Федерация

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

⁶ ИПКА Лабораториз. 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 2, Российская Федерация

⁷ Медицинский центр «Виконт». 197373, г. Санкт-Петербург, пр. Авиастроителей, д. 47, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Аршед Ахмад Кучай — врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь
Городского центра спасения конечностей, главный врач медицинского центра «Виконт». E-mail: drarshedcvs@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Козлов К.Л., Груздев Н.Н., Димов И.Д., Кучай Г.Ш., Шугаров А.А. Хромота и подход к ее первичному лечению. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):86–98. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.63.009>

Поступила: 04.12.2024

Одобрена: 24.02.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Заболевания периферических артерий (ЗПА) широко распространены и связаны со значительной заболеваемостью и смертностью. ЗПА встречается примерно у 18% лиц старше 70 лет. Обычно у пациентов с ЗПА отмечается перемежающаяся хромота с болью в икре, бедре или ягодице, которая возникает при нагрузке и проходит через несколько минут отдыха. Заболевание может протекать как подостро, так и остро. Симптомы ишемической боли в покое, язвы или гангрены могут проявляться на самой поздней стадии заболевания. При уходе за такими пациентами врач первичного звена должен сосредоточиться на оценке, изменении факторов риска и физических упражнениях. Оптимальное первичное медицинское ведение ЗПА необходимо для каждого пациента, независимо от решения о реваскуляризации нижних конечностей. Цели включают снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и улучшение качества жизни. Подход должен включать агрессивную и индивидуальную модификацию факторов риска, в том числе отказ от курения, антитромбоцитарную терапию, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Физические упражнения имеют решающее значение для здоровья сердечно-сосудистой системы и высокоэффективны для улучшения симптомов хромоты. Цилостазол может быть рассмотрен для симптоматического лечения у некоторых пациентов. Оклюзионные заболевания артерий, такие как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и ЗПА, часто встречаются в первичном звене медицинской помощи. Эти заболевания часто сосуществуют у одного и того же пациента. Лечение этих заболеваний, которые обычно поражают пожилых людей, будет занимать все большую долю расходов здравоохранения по мере увеличения численности пожилого населения в Российской Федерации.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, атеросклероз, хромота, первичное ведение



DOI: 10.56871/RBR.2025.36.63.009

CLAUDICATION AND IT'S APPROACH TO PRIMARY MANAGEMENT

© Arshed A. Kuchay^{1, 7}, Alexander N. Lipin^{1, 2, 8}, Kirill L. Kozlov^{2, 3}, Nikita N. Gruzdev¹, Ivan D. Dimov⁵, Guzel S. Kuchay⁶, Alexander A. Shugarov⁴

¹ Limb Salvage Center, City Hospital N 14. 19 Kosinov str., Saint Petersburg 198099 Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

³ Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo ave., Saint Petersburg 197110 Russian Federation

⁴ Kursk State Medical University. 3 Karla Marksa str., Kursk 305000 Russian Federation

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

⁶ IPCA Laboratories, 2 Ivana Chernikh str., Saint Petersburg 198095 Russian Federation

⁷ Medical center "Vikont". 47 Aviakonstruktorov str., Saint Petersburg 197373 Russian Federation

⁸ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Arshed A. Kuchay — MD, MS. Cardiovascular surgeon, clinical researcher of City Limb Rescue Center, Chief Physician of the "Viscount" Medical Center. E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

For citation: Kuchay AA, Lipin AN, Kozlov KL, Gruzdev NN, Dimov ID, Kuchay GS, Shugarov AA. Claudication and it's approach to primary management. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):86–98. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.36.63.009>

Received: 04.12.2024

Revised: 24.02.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Peripheral artery disease (PAD) is common and associated with significant morbidity and mortality. PAD occurs in about 18 percent of persons over 70 years of age. Usually, patients who have PAD present with intermittent claudication with pain in the calf, thigh or buttock that is elicited by exertion and relieved with a few minutes of rest. The disease may also present in a subacute or acute fashion. Symptoms of ischemic rest pain, ulceration or gangrene may be present at the most advanced stage of the disease. In caring for these patients, the primary care physician should focus on evaluation, risk factor modification and exercise. Optimal primary medical management of PAD is required for each patient, irrespective of the decision regarding lower extremity revascularization. The goals include reducing cardiovascular morbidity and mortality and improving quality of life. The approach should consist of aggressive and individualized risk factor modification including smoking cessation, antiplatelet therapy, a statin, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Exercise is critical for cardiovascular health and highly effective for improving claudication symptoms. Cilostazol may be considered for symptomatic treatment in certain patients. Arterial occlusive diseases, such as coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease (PAD), are common in the primary care setting. These diseases often coexist in the same patient. Treatment of these diseases, which typically affect older adults, will consume a greater percentage of health care costs as the elderly population in the Russian Federation increases.

Keywords: peripheral arterial disease, atherosclerosis, claudication, primary management

INTRODUCTION

Peripheral artery disease (PAD) is a common manifestation of the progressive stenosis of peripheral arteries (Fig. 4). More than 200 million people have PAD worldwide, and the prevalence of PAD is $\geq 20\%$ in individuals over the age of 80 years [1]. Approximately 30% of patients with PAD experience intermittent claudication, a walking-induced muscle pain primarily affecting the calves that is relieved only by rest [2]. Patients experiencing claudication generally have sedentary lifestyles and poor health-related quality of life [2, 3]. PAD negatively affects the quality and length of life among those affected. The prognosis of the diseased extremity is generally favorable. Without specific therapy, the distance that affected persons are able to walk generally remains stable, worsening in 26 percent of persons and improving in 27 percent [4, 5]. Over five years, approximately 4 to 8 percent of affected persons require arterial reconstruction, and 2 to 4 percent require amputation [4, 6, 7]. The goals of the primary medical management of PAD focus on two areas: helping patients “live longer” by reducing cardiovascular morbidity and mortality and helping patients “feel better” by improving quality of life. However, patients with PAD are at risk for other atherosclerotic diseases. Up to 20 percent of asymptomatic patients may have carotid artery stenosis greater than 50 percent, and 12 to 17 percent have stenosis greater than 75 percent [8, 9]. The cornerstones of the primary medical management of PAD include risk factor modification, medications, such as statins and antiplatelet therapy, and exercise. PAD is associated with a significant increase in mortality [10–14]; a major contributor to this is cardiac death. In the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Trial [13, 14], the five-year survival rate was 77 percent in patients with coronary artery disease and PAD, compared with 90 percent in patients who had isolated coronary disease. Other studies have demonstrated a cumulative mortality of approximately 30 percent at five years and 47 to 61 percent at 10 years [10, 11, 14]. Given these associated risks, it would seem reasonable for asymptomatic patients with PAD to be screened for coronary artery disease and carotid artery stenosis; however, the most appropriate and cost-effective course of action remains unclear. In addition, cilostazol may be considered for treatment of claudication symptoms, although adverse side effects can be limiting.

EVALUATION

It is important to take a complete history that identifies symptoms of and risk factors for systemic atherosclerosis. Patients usually inform physicians of the signs and symptoms of coronary artery disease or cerebrovascular disease, but the presentation of PAD may be subtle, particularly in sedentary patients. The most common complaint is intermittent claudication with pain of the calf, thigh or buttock occurring with exertion and relieved after several minutes of rest. Other conditions that may need to be distinguished from PAD are listed in Table 1.

Examination of the patient with PAD may reveal bruits over the abdominal aorta, iliac, femoral, carotid or subclavian arteries, and absent or decreased peripheral pulses. Physical findings that further support the diagnosis of PAD include decreased skin temperature, shiny, hairless skin over the lower extremities, dystrophic toenails, pallor on elevation of the extremity and rubor when the limb is dependent (Fig. 1).

PAD is classified by using the A.V. Pokrovsky, Fontaine Staging System and Rutherford category system (Table 2). The initial claudication distance (distance at which the patient first experiences pain with exertion) and the absolute claudication distance (distance at which the patient can no longer ambulate) are usually constant. With advancing disease or acute ischemia, patients may complain of a sudden decrease in the initial claudication distance, disabling claudication, or rest pain, or on examination may be found to have ulceration or tissue loss. Any of these complaints or findings warrants immediate referral to a vascular subspecialist.

The ankle-brachial index is an effective screening tool. The tools required to obtain an ankle-brachial index include a blood pressure cuff and a continuous wave Doppler. Blood pressure is measured in both upper extremities, and the highest systolic reading — the first return of Doppler sound as the cuff is deflated — is recorded. The ankle systolic pressure is similarly measured using the dorsalis pedis or posterior tibial arteries. The ankle-brachial index is calculated by dividing the ankle pressure (the higher of the posterior tibial artery pressures) by the brachial systolic pressure (the higher of the two arm pressures). An ankle-brachial index below 0.95 at rest or following exercise is considered abnormal. An ankle-brachial index between 0.8 and 0.5 is consistent with intermittent claudication, and an index of less than 0.5 indicates severe disease [15]. In patients with an abnormal ankle-brachial index, testing with segmental arterial pressures and a pulse

Таблица 1

Дифференциальная диагностика боли в нижних конечностях

Table 1

Differential diagnosis of lower extremity pain

Neurologic	Musculoskeletal	Vascular
• Lumbar canal stenosis (pseudoclaudication). • Radiculopathy/plexopathy. • Peripheral neuropathy	• Baker's cyst. • Muscle strain. • Ligament/tendon injury. • Arthritis/connective tissue disorder	• Intermittent claudication/ischemia. • Arterial thromboembolism. • Cholesterol embolism. • Deep venous thrombosis, vasculitis





Рис. 1. Сияющая, безволосая кожа (а), дистрофические изменения ногтей (б) и зависимый рубец (в), связанные с окклюзионным заболеванием периферических артерий правой и левой стопы у разных пациентов

Fig. 1. Shiny, hairless skin (a), dystrophic nail changes (b) and dependent rubor associated (c) with peripheral arterial occlusive disease of the different patient's right and left foot

Таблица 2

Классификация заболеваний периферических артерий по А.В. Покровскому, Фонтейну и Рутерфорду

Table 2

A.V. Pokrovsky, Fontaine and Rutherford peripheral artery disease classification

A.V. Pokrovsky classification	Fontaine classification
• Stage I — Asymptomatic or pain in calf muscles (>1 km). • Stage IIA — Intermittent claudication (>200 meters). • Stage IIB — Intermittent claudication (<200 meters). • Stage III — Intermittent claudication, rest pain. • Stage IV — Ulceration or gangrene	• Stage I — Asymptomatic, decreased pulses, ABI <0.9. • Stage II — Intermittent claudication. • Stage III — Daily rest pain. • Stage IV — Focal tissue necrosis
Rutherford classification	
• Category 0 — Asymptomatic. • Category 1 — Mild claudication (completes treadmill test/ankle pressures >50 mm Hg post treadmill test). • Category 2 — Moderate claudication (between category 1 and 3). • Category 3 — Severe claudication (unable to complete treadmill test/ankle pressures <50 mmHg post treadmill test). • Category 4 — Ischemia rest pain. • Category 5 — Minor tissue loss. • Category 6 — Major tissue loss	

volume recording before and after exercising to the point of absolute claudication are indicated.

Pulse volume recording demonstrating bilateral segmental pressure decrease across the superficial femoral arteries, significantly worse on the left side than on the right side (Fig. 2). Note the mild dampening of the arterial wave form on the left, compared with the right. The ABI is consistent with mild disease on the right and moderate to severe disease on the left. Note the significant decrease following exercise. The resting ABI is calculated as 171/191=0.90 (right) and 112/191=0.59 (left). All

calculations are based on the higher brachial systolic reading, which in this case is 191. The ankle systolic reading is based on the higher of the posterior tibial and dorsalis pedis systolic readings. (ABI=ankle-brachial index; PT=posterior tibial; DP=dorsalis pedis.)

Management. Patients with intermittent claudication should receive conservative treatment. Aggressive risk factor modification, smoking cessation, antiplatelet therapy and a walking program are essential. In addition, medical treatment of the symptoms of claudication may benefit some patients.

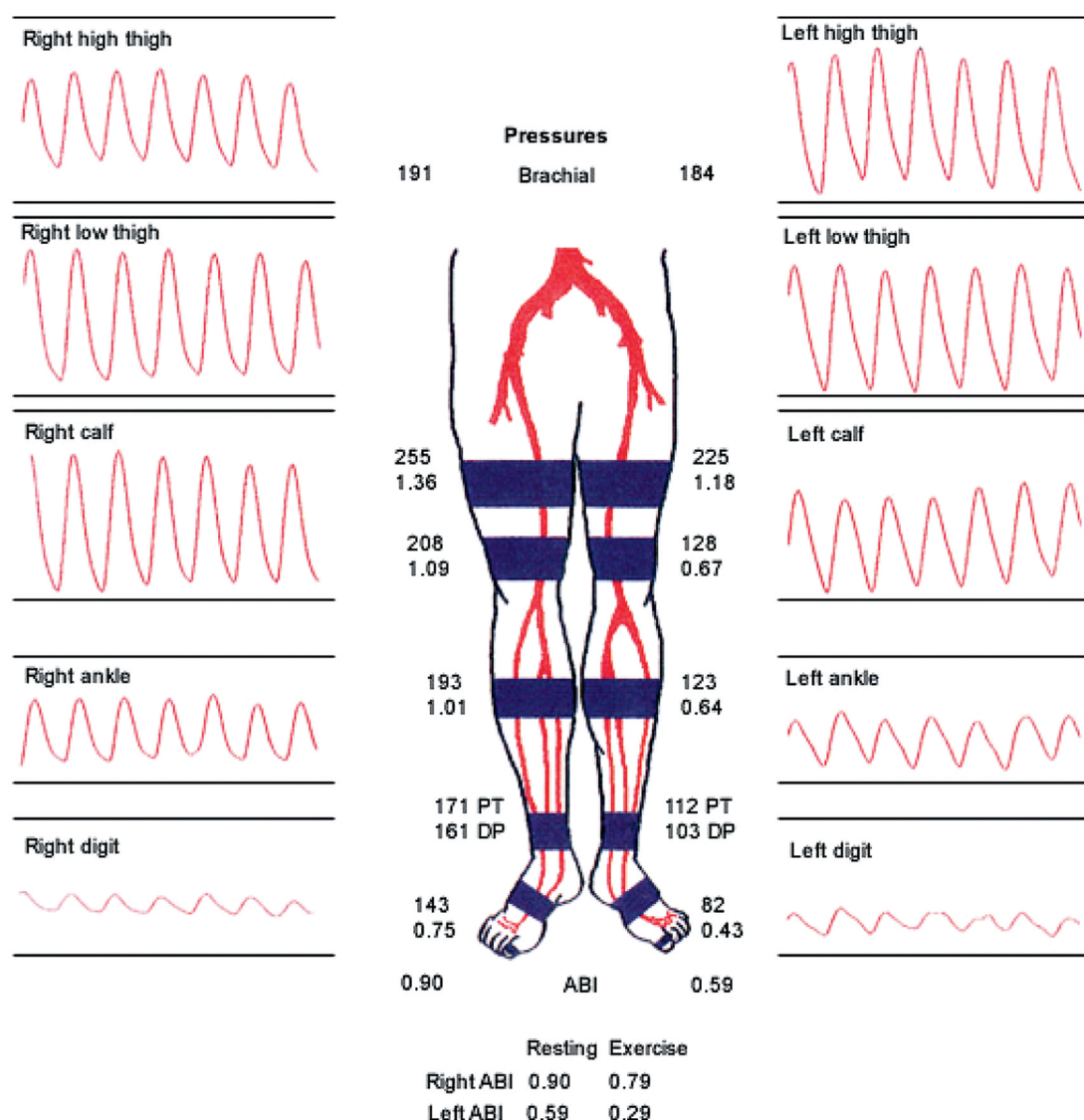


Рис. 2. Запись объема пульса (Источник: <https://doi.org/10.1177/154431671403800306>)

Fig. 2. Pulse Volume Recording (Source: <https://doi.org/10.1177/154431671403800306>)

RISK FACTOR MODIFICATION

The aim of risk factor modification in patients with PAD are the same as those in patients with coronary artery disease. Unfortunately, many patients with PAD are under-treated [16, 17]. All classes of antihypertensive agents are suitable in the treatment of PAD; the type of therapy is influenced by coexisting disease. Vasodilators provide no symptomatic relief and are not indicated over other agents. Historically, beta blockers have been avoided; however, the literature does not support worsening of symptoms with their use [18]. Many patients may have underlying coronary artery disease and could benefit from treatment with beta blockers.

Lipid abnormalities must be recognized and treated. High levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and high levels of triglycerides are associated with the development and progression

of atherosclerosis. Patients should be treated in accordance with the guidelines of the National Cholesterol Education Program [19], which recommend a target LDL cholesterol level of less than 100 mg per dL (2.60 mmol per L) in patients with symptomatic vascular disease.

Tobacco is directly toxic to the vascular endothelium and is implicated in initiating and perpetuating atherosclerosis [20]. All patients must be strongly encouraged to abstain from tobacco use.

Smoking cessation. The effect of smoking in PAD is enormous, both in scope and effect. Up to 80% of patients with PAD are current or former smokers [21]. The risk of death, myocardial infarction (MI), and amputation is reported to be higher with continued smoking. Smoking cessation in PAD patients may reduce disease progression and may increase walking distance. Smoking after lower extremity bypass increases the risk of graft failure by

Таблица 3

Подход к отказу от курения: 5 A's^a

Table 3

Approach to smoking cessation: The 5 A's^a

The 5 A's Explanation Example		
Ask	Ask every patient at every single visit if he or she uses any tobacco products (including electronic cigarettes or smokeless tobacco). Implement a system in the office for universal identification.	Do you smoke? Do you use smokeless tobacco like snuff or chew? Do you use electronic cigarettes (vaping)?
Advise	Advise every patient to quit at every visit. Use clear, strong, and personalized advice	You need to quit smoking as soon as possible to help keep your leg arteries open.
Assess	Assess the patient's willingness to quit.	Do you want to quit? Are you ready to quit?
Assist	Assist the patient by helping to set a quit date and providing medication and counseling and resources. For patients who have recently quit, discuss any challenges and the importance of preventing relapse.	What quit date would work for you? (Suggest an upcoming holiday or birthday or anniversary). Prescribe varenicline. Provide hotline information such as 1-800 QUIT NOW and the Smoking Cessation Patient Page from Vascular Medicine [23].
Arrange	Arrange for follow-up contact (office visit or phone call or email), ideally within the first week after the quit date.	Call the patient to check in. Set a delayed message in MyChart reminding the patient of the quit date.
^a The entire office staff or treatment team can be engaged to help support the smoking cessation efforts [26].		

at least threefold; however, smoking cessation may restore the patency rates to the level of nonsmokers [22]. The patient with claudication is often uniquely motivated to quit smoking after learning that (1) the leg symptoms could improve with smoking cessation, and (2) the disease will worsen with continued smoking. If the symptoms can improve with simply quitting smoking without any further medical or surgical intervention, then smoking cessation should always be the first step [23].

Varenicline is the most effective medication on the market for smoking cessation. It is a partial agonist (it both agonizes and blocks) α -4- β -2 nicotinic acetylcholine receptors, and by doing so, relieves withdrawal symptoms and simultaneously prevents further nicotine binding, which then partially blocks the reinforcing effects of nicotine [24]. Varenicline is more effective than bupropion and more effective than nicotine replacement therapy. Originally, practitioners would tend not to prescribe varenicline until patients were "ready to quit," partly because the medication is to be started ~1 week before the patient's proposed quit date. More recent evidence suggests that perhaps patients should be prescribed varenicline even if they are not immediately ready to quit because it will still increase smoking cessation rates [25]. Table 3 offers a basic approach to smoking cessation in the vascular patient [26]. The five "A's" of smoking cessation are Ask, Advise, Assess, Assist, and Arrange. For providers who prefer not to provide pharmacologic treatment or counseling, another approach is Ask, Advise, and Refer. Partnerships between vascular surgery and vascular medicine can help to achieve this goal. The most important message is that the benefits of smoking cessation greatly exceed any risks associated with pharmacologic treatment [26].

Hypertension. Hypertension should be treated according to current published guidelines to lower the risk of cardiovascular

events. Guidelines from the Eighth Joint National Committee advised a target blood pressure of <140/90 mm Hg if the patient has diabetes or chronic kidney disease or is aged <60 years [27]. Otherwise, the target from the Eighth Joint National Committee was <150/90 mm Hg. The more recent SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) study has led to a more aggressive approach to blood pressure lowering [28]. SPRINT compared the benefit of treatment of systolic blood pressure to a target of <120 mm Hg with treatment of <140 mm Hg among patients at high risk for cardiovascular events but without diabetes. The lower target resulted in lower rates of major cardiovascular events and death from any cause, although with an increased risk of adverse events [28]. The ideal target blood pressure for patients with atherosclerotic vascular disease remains an active topic of debate.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are an excellent choice for the treatment of hypertension in the setting of PAD and reduce cardiovascular risk beyond simply lowering blood pressure. The current guidelines support the use of ACE inhibitors or ARBs to reduce the risk of cardiovascular events in patients with lower extremity PAD.

Of note, β -blockers are not contraindicated in PAD patients. A meta-analysis of 11 randomized trials showed that β -blockers do not adversely affect walking capacity or claudication symptoms [29]. However, β -blockers are not first-line for treatment of hypertension but are commonly used for other indications such as heart failure, atrial fibrillation, or secondary prevention after MI.

Diabetes. Diabetes is a major risk factor for PAD and increases the risk of poor outcomes among PAD patients [30]. Patients with diabetes and PAD require a comprehensive and multidisciplinary care plan to include nutrition, weight management, podiatry, ophthalmology, endocrinology, and medications for glycemic

control. For many years, the accepted target hemoglobin A_{1c} was <7%. Recently, the trend has shifted to a more individualized approach to glycemic control. For example, a more relaxed goal may be safer in older patients on insulin. Glycemic control has more effect on microvascular complications than on macrovascular complications and is particularly vital among patients with critical limb ischemia.

Body mass index. Body mass index (BMI) is calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). The BMI should be calculated at each visit. Being overweight or obese is associated with increased all-cause mortality; all-cause mortality is lowest with a BMI of 20.0 to 24.9 kg/m² [31]. The association of obesity as a risk factor for PAD is controversial. However, among patients who already have PAD, weight loss can potentially improve claudication symptoms by reducing workload on the lower extremities. One study found that obesity decreased the time to claudication and delayed postexercise hemodynamic recovery [32]. PAD patients should be encouraged to lose weight if overweight or obese, with the goals of reducing mortality, reducing the risk of developing diabetes and metabolic syndrome, and, potentially, improving claudication symptoms.

MEDICATION

Statin therapy. All patients with PAD should be taking a statin, regardless of cholesterol levels. This recommendation is based on the Heart Protection Study (n 1/4 20,536, of whom 6748 had PAD), which demonstrated a 22% relative risk reduction in the first major vascular event among PAD patients randomized to simvastatin (40 mg) vs placebo [33]. Patients with PAD qualify for high-intensity statin treatment based on current cholesterol guidelines, which means that the goal is lowering the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by at least 50% [34]. To achieve this degree of LDL-C lowering, the best options based on clinical trial data are atorvastatin (40 mg or 80 mg) or rosuvastatin (20 mg or 40 mg). Atorvastatin and rosuvastatin are similar. One study found that rosuvastatin (40 mg) had a more favorable effect on the lipid profile (with lower LDL-C and higher high-density lipoprotein cholesterol levels) compared with atorvastatin (80 mg), but a similar degree of regression of percent atheroma volume was seen in the coronary arteries [35]. Atorvastatin and rosuvastatin are generic; however, the cost to the patient may differ by formulary or prescription plan. Of note, the maximum daily dose of rosuvastatin is 10 mg if the creatinine clearance is <30 mL/min.

Moderate-intensity statin treatment (lowering the LDL-C by ~30% to <50%) can be considered for patients who are aged >75 years (eg, atorvastatin at 10 mg or 20 mg; rosuvastatin at 5 mg or 10 mg) [34, 35]. Simvastatin (20–40 mg) is another moderate-intensity option, but the FDA has issued restrictions. Simvastatin at 80 mg should be avoided altogether due to the risk of myopathy. Furthermore, the maximum daily dose of simvastatin is 20 mg when combined with amiodarone or with amlodipine, which is commonly prescribed for hypertension. In addition to reducing cardiovascular risk, a few small studies have reported that statins

may also improve claudication symptoms. In one study (n 1/4 69), simvastatin (40 mg) increased pain-free treadmill walking time at 6 and 12 months compared with placebo [36]. In a larger study (n 1/4 354), atorvastatin (80 mg) also improved pain-free walking time at 12 months compared with placebo [37]. Statins also improve outcomes in patients with critical limb ischemia [38]. Statins receive considerable attention in the media, with various reports of increased risk of diabetes, muscle issues, and liver toxicity. Much of the current controversy surrounds the use of statins in primary prevention, which is not relevant to PAD patients. Patients with PAD are high risk and have established atherosclerotic vascular disease, in which case there is no debate about the statin benefits, which are enormous regardless of the cholesterol levels.

Given that PAD patients usually already have leg pain, the question of myalgias or statin-induced myopathy often arises among PAD patients. Adverse effects of statins are typically mild and reversible. Efficacy and adverse effects vary among all statins because of their different pharmacokinetic and pharmacodynamics properties [39]. Thus, if a patient reports muscle pains from one statin, then a lower dose of the same statin or an alternative statin should be prescribed. The cardiovascular benefits of statins greatly outweigh any risks in the PAD population.

Antiplatelet therapy. Three antiplatelet agents are available for use in patients with vascular disease. Aspirin should be considered for use in any patient with coronary artery disease, cerebrovascular disease or PAD. In the Physicians' Health Study [40], patients who were randomized to receive aspirin therapy had a relative risk of 0.54 for peripheral arterial surgery when compared with patients who received placebo [40]. The Antiplatelet Trialists' Collaboration Study [41] demonstrated that patients with intermittent claudication who were treated with antiplatelet therapy had a 17.8 percent relative reduction in the incidence of myocardial infarction, stroke and vascular death.

Treatment with ticlopidine (Ticlid) or clopidogrel (Plavix) should be considered in patients who are intolerant of aspirin therapy. In the Swedish Ticlopidine Multicentre Study [42], the group treated with ticlopidine had an incidence of myocardial infarction, stroke and transient ischemic attack of 13.8 percent versus an incidence of 22.4 percent in the group taking placebo. A lower rate of mortality from all causes was also demonstrated — 18.7 percent of the ticlopidine group compared with 26.1 percent of the placebo group.

The mechanism of action of clopidogrel is similar to that of ticlopidine, with fewer hematologic side effects. In the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) trial [43], patients with recent ischemic stroke, recent myocardial infarction or symptomatic PAD were evaluated. Patients who were treated with clopidogrel for the combined end points of ischemic stroke, myocardial infarction and vascular death demonstrated an overall relative risk reduction of 8.7 percent compared with patients who were treated with aspirin without a significant reduction in overall mortality. In the subgroup analysis, patients with PAD had a relative risk reduction of 23.8 percent for the combined end points.



Aspirin (typically 81 mg/d; range, 75–325 mg/d) is recommended for the reduction of the risk of MI, ischemic stroke, and vascular death among patients with symptomatic PAD (Table 4). The data supporting this recommendation are derived from the Antiplatelet Trialists' Collaboration, a meta-analysis of 287 studies of 135,000 patients with cardiovascular disease, including 9214 patients with PAD [44]. In the PAD subgroup, there was a 23% odds reduction for serious vascular events. Subsequent studies have suggested that the benefits of antiplatelet therapy are greater among patients with symptomatic PAD and are somewhat controversial among patients with asymptomatic PAD. In general, aspirin is under prescribed in PAD patients compared with patients with coronary artery disease (CAD). Clopidogrel (75 mg/d) is an alternative to aspirin. It may be marginally more effective than aspirin based on the CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) trial, although it is more costly [45].

CAPRIE randomized 19,185 patients with recent MI, ischemic stroke, or symptomatic PAD to clopidogrel vs aspirin (325 mg). In the PAD subgroup (n 1/4 6452), a 23.8% relative risk reduction for vascular events was seen with clopidogrel compared with those treated with aspirin; however, the absolute risk reduction was small (1.15%). Dual antiplatelet therapy (aspirin plus clopidogrel) is generally not needed in PAD patients, although it may be considered in patients who are extremely high risk [46]. For example, dual antiplatelet therapy may be reasonable for a high-risk patient with diabetes who smokes and has PAD with concomitant CAD, particularly for as long as the patient continues to smoke. Ticagrelor is an oral, reversible inhibitor of P2Y₁₂ with faster onset/offset than clopidogrel and more predictable inhibition of adenosine 50-diphosphate-induced platelet aggregation. The recent EUCLID (A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Peripheral Artery Disease) trial found that ticagrelor (90 mg twice daily) was not superior to clopidogrel for the reduction of cardiovascular events among patients with symptomatic PAD and that major bleeding rates were similar [47]. In the WAVE (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation) trial,

the combination of anticoagulation with warfarin plus antiplatelet therapy was not more effective than antiplatelet therapy alone in preventing cardiovascular events; the combination was associated with an increase in life threatening bleeding [48]. Thus, there is no role for anticoagulation for PAD.

EXERCISE

Exercise plays a fundamental role in the treatment of PAD. It has been shown since the 1960s to be an effective treatment for claudication, leading to improvement in both pain-free and maximal walking distance. The CLEVER (Claudication: Exercise Vs Endoluminal Revascularization) trial found that a supervised exercise program improved treadmill walking performance more than endovascular revascularization for patients with aortoiliac disease [49]. A detailed discussion of exercise for PAD is provided in this supplement.

Current guidelines indicate that all patients should achieve 30 minutes of brisk exercise daily for overall cardiovascular health. This recommendation is especially important for PAD patients. Generally, patients should walk until they have moderate pain or discomfort (4 on a scale of 1 to 5), stop and rest until the pain subsides, and then start walking again [49]. Patients should aim to reach this moderate level of pain within the first 5 to 7 minutes of walking. Over time, they will need to walk uphill or more quickly, or both, to bring on the pain within this timeframe. These intermittent bouts of rest and exercise are thought to improve oxygen extraction by the muscles; claudication symptoms improve through a variety of mechanisms [50]. Exercise has tremendous benefits that extend far beyond the improvement in claudication symptoms and functional capacity and include improving endothelial function, blood pressure, cholesterol, glycemic control, and systemic cardiovascular health [50].

Walking improves the symptoms of claudication in several ways. The muscle can better adapt to anaerobic metabolism with repeated exposure to an ischemic environment. Oxidative metabolism and

Таблица 4

Краткие рекомендации по оценке оптимального медицинского ведения пациентов с заболеваниями периферических артерий^a

Table 4

Quick reference to assess optimal medical management in patients with peripheral artery disease^a

Question to ask	Possible next steps
Is the patient on antiplatelet therapy?	Add aspirin, 81mg daily
Is the patient on a statin?	Add atorvastatin, 40 mg daily (or 10-20 mg if aged >75)
Is the patient currently smoking?	Consider varenicline
Is the blood pressure above goal?	Add ramipril
Is the hemoglobin A _{1c} >7%?	Refer to primary care, nutrition, comprehensive diabetes center, and/or endocrinology
Is BMI >25 kg/m ² ?	Set appropriate weight loss goals
BMI — Body mass index.	
^a Consider referral to vascular medicine if any of the goals are not met.	

the overall number of available mitochondria increase. A meta-analysis [51] showed an increase of 179 percent in the initial claudication distance and 122 percent in the absolute claudication distance in patients who followed a walking program. Five components of a successful program were also identified. Walking is the preferred mode of exercise. Patients should walk at least three times per week for at least 30 minutes at each session. Near-maximal claudication pain (absolute claudication distance) should be the resting point, and the patients should follow the program for at least six months [51]. A supervised program is superior to a home-based exercise program [52]. A walking program can increase the objective distance that the patient with claudication can ambulate. This may result in subjective improvement and lead to an enhanced quality of life.

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF CLAUDICATION SYMPTOMS

Options are limited in the medications directed at ameliorating claudication symptoms. The first such medication was Pentoxifylline (Trental) (400 mg thrice daily with meals), which was approved by the FDA in 1984 based on small studies. Pentoxifylline is thought to reduce viscosity and improve erythrocyte flexibility; unfortunately, subsequent studies have shown that it is no different from placebo in treating claudication [53]. While the overall efficacy of pentoxifylline has been questioned [54], a recent meta-analysis [55] of patients treated with pentoxifylline demonstrated small improvements in the initial claudication distance and absolute claudication distance. Pentoxifylline is thus not recommended for PAD patients.

The newest agent for treating intermittent claudication is cilostazol. Cilostazol is a phosphodiesterase III inhibitor that suppresses platelet aggregation and acts as a direct arterial vasodilator [56–58], inhibitor and is more effective than pentoxifylline. In one study [58], the patients who received cilostazol had a 35 percent increase in the distance they could walk before claudication and a 41 percent increase in absolute claudication distance when compared with the subjects who received placebo. One half of the patients treated with cilostazol judged their walking to be “better” or “much better”; 84 percent of patients taking placebo felt that their symptoms were unchanged or worse [58]. Other patients taking cilostazol documented improvement in the absolute claudication distance and ankle-brachial index, along with similar subjective improvements in quality of life and walking ability [59].

A Cochrane review of 15 double-blind, randomized controlled trials (n 1/4 3718) concluded that cilostazol improves walking distance among patients with claudication. Cilostazol is a vasodilator that inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and prevents platelet aggregation. Its mechanism for improving claudication symptoms is not clear and is probably multifactorial. The dose is 100 mg twice daily and should be taken at least 30 minutes before or 2 hours after breakfast and dinner. Adverse effects can be limiting and include headache, palpitations, dizziness, and gastrointestinal complaints. Cilostazol is contraindicated in heart failure.

The dose should be reduced to 50 mg twice daily in patients with hepatic dysfunction or when given with cytochrome P450 enzyme inhibitors, such as azole antifungals, macrolide antibiotics, or proton pump inhibitors; grapefruit juice should be avoided. The dose may also be reduced if adverse effects are an issue.

In clinical practice, patients with PAD are often taking many medications. For example, a typical ideal regimen may include aspirin (81 mg/d), atorvastatin (40 mg/d), and ramipril (10 mg/d). These three medications are aimed at reducing cardiovascular morbidity and mortality, or to achieve the “live longer” goal. Given the high prevalence of diabetes and hypertension, the same PAD patient may also take other medications such as metformin, gabapentin, amlodipine, or hydrochlorothiazide. With this extensive medication list, the patient and the practitioner may be hesitant to add cilostazol considering its adverse effect profile and suboptimal efficacy. A 3-month course of medical management, including an exercise program, is a reasonable approach before adding cilostazol, which can be seen as an intermediate step before endovascular or surgical revascularization.

Clinical Presentation. Intermittent claudication is the hallmark of PAD and is defined as fatigue, discomfort, cramping, or pain of vascular origin in the calf muscles of the lower extremities that is consistently induced by exercise and consistently relieved within 10 minutes by rest. In the general population, only about 10% of persons with known PAD have the classic symptom of intermittent claudication. Approximately 40% do not complain of leg symptoms at all, and 50% have a variety of leg symptoms different from classic claudication, such as exertional pain that does not stop the individual from walking, does not involve the calves, or does not resolve within 10 minutes of rest [60–71]. The 2016 American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guideline on the management of patients with lower extremity PAD recommends patients at increased risk of PAD should be assessed for exertional leg symptoms, ischemic rest pain, and nonhealing wounds. Other common lower extremity findings include hair loss, shiny skin, and muscle atrophy. Arterial ulcerations are characterized by well-demarcated, “punched-out” lesions. Dependent rubor and elevation pallor may be present in advanced disease and result from impaired autoregulation in the dermal arterioles and capillaries (Fig. 3, 4).

CONCLUSIONS

The primary medical management of PAD clearly demonstrates the benefits of cholesterol lowering statin therapy, smoking cessation, antiplatelet therapy and physical exercises, safely producing highly significant reductions in cardiovascular morbidity and mortality. The medical management is aimed at the two goals of feeling better and living longer. For the “live longer” goal, compulsory medications include antiplatelet therapy, a statin, and an ACE inhibitor, as summarized in Table 4. For the “feel better” goal, the main pharmacologic treatment is cilostazol. Fortunately, smoking cessation, exercise are safe and low-cost treatment options that achieves both aims.





Рис. 3. Критическая ишемия конечностей: а — бледность при подъеме; б — зависимый рубец

Fig. 3. Critical limb ischemia: a — elevation pallor; b — dependent rubor

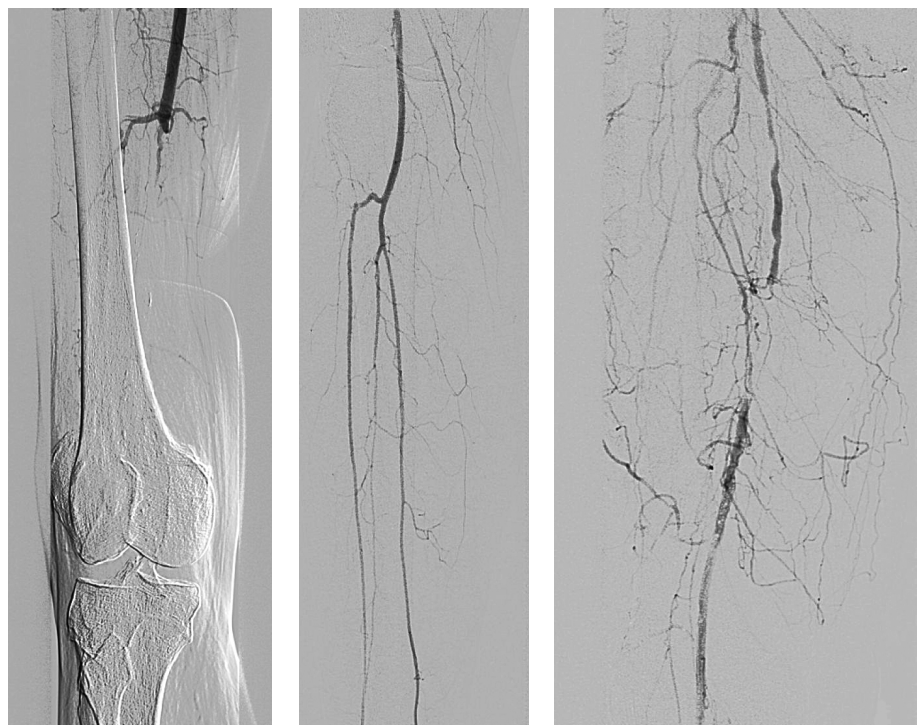


Рис. 4. Ангиограммы атеросклероза артерий нижних конечностей (заболевания периферических артерий)

Fig. 4. Angiograms of atherosclerosis in lower limb arteries (peripheral artery disease)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение 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 работы.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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 / REFERENCES

- Shu J., Santulli, G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379–381.
- Fowkes F.G., Aboyans V., Fowkes F.J., McDermott M.M., Sampson U.K., Criqui M.H. Peripheral artery disease: Epidemiology and global perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:156–170.
- Hamburg N.M., Creager M.A. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2017;81:281–289.
- Brevetti G., Martone V.D., Perna S., Cacciatore F., Corrado S., Di Donato A. et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology*. 1998;49:843–8.
- Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E. et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135:e726–79.
- Leng G.C., Lee A.J., Fowkes F.G., Whiteman M., Dunbar J., Housley E. et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1172–81.
- Cox G.S., Hertzner N.R., Young J.R., O'Hara P.J., Krajewski L.P., Piedmonte M.R. et al. Nonoperative treatment of superficial femoral artery disease: long-term follow up. *J Vasc Surg.* 1993;17:172–82.
- de Virgilio C., Toosie K., Arnell T., Lewis R.J., Donayre C.E., Baker J.D. et al. Asymptomatic carotid artery stenosis screening in patients with lower extremity atherosclerosis: a prospective study. *Ann Vasc Surg.* 1997;11:374–7.
- Alexandrova N.A., Gibson W.C., Norris J.W., Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1996;23:645–9.
- Farkouh M.E., Rihal C.S., Gersh B.J., Rooke T.W., Hallett J.W., O'Fallon W.M. et al. Influence of coronary heart disease on morbidity and mortality after lower extremity revascularization surgery: a population-based study in Olmsted County, Minnesota (1970–1987). *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1290–6.
- Dawson I., van Bockel J.H., Brand R. Late nonfatal and fatal cardiac events after infrainguinal bypass for femoropopliteal occlusive disease during a thirty-one-year period. *J Vasc Surg.* 1993;18:249–60.
- Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., McCann T.J. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381–6.
- Sutton-Tyrrell K., Rihal C., Sellers M.A., Burek K., Trudel J., Roubin G. et al. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol.* 1998;81:375–81.
- Bainton D., Sweetnam P., Baker I., Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J.* 1994;72:128–32.
- Creager M.A. Clinical assessment of the patient with claudication: the role of the vascular laboratory. *Vasc Med.* 1997;2:231–7.
- McDermott M.M., Mehta S., Ahn H., Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med.* 1997;12:209–15.
- Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C., Friedman R.H., Glickman M., Kader B. et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med.* 1998;339:1957–63.
- Olin J.W. Antihypertensive treatment in patients with peripheral vascular disease. *Cleve Clin J Med.* 1994;61:337–44.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993;269:3015–23.
- Powell J.T. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med.* 1998;3:21–8.
- Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation.* 1990;82:1925–31.
- Willigendael E.M., Teijink J.A., Bartelink M.L., Peters R.J., Büller H.R., Prins M.H. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005;42:67–74.
- Ratchford E.V., Evans N.S. Smoking cessation. *Vasc Med.* 2016;21:477–9.
- Garrison G.D., Dugan S.E. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther.* 2009;31:463–91.
- Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J., Rennard S.I., Russ C., McRae T.D. et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction. *JAMA.* 2015;313:687.
- Ratchford E.V., Black J.H. Approach to smoking cessation in the patient with vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13:91–102.



27. James P.A., Oparil S., Carter B.L., Cushman W.C., Dennison-Himelfarb C., Handler J. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2013;1097:1–14.
28. SPRINT Research Group, Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–16.
29. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151:1769–76.
30. Mueller T., Hinterreiter F., Poelz W., Haltmayer M., Dieplinger B. Mortality rates at 10 years are higher in diabetic than in non-diabetic patients with chronic lower extremity peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2016;21:445.
31. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A.J., Hannan L., MacInnis R.J. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211–9.
32. Ritti Dias R.M., Forjaz C.L. de M., Cucato G.G., Costa LAR., Câmara L.C., Wolosker N. et al. Obesity decreases time to claudication and delays post-exercise hemodynamic recovery in elderly peripheral arterial disease patients. *Gerontology*. 2009;55:21–6.
33. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45:645–54.e1.
34. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2013;129(25 Suppl 2):1–85.
35. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078–87.
36. Aronow W.S., Nayak D., Woodworth S., Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol*. 2003;92:711–2.
37. Mohler E.R., Hiatt W.R., Creager M.A. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481–6.
38. Aiello F.A., Khan A.A., Meltzer A.J., Gallagher K.A., McKinsey J.F., Schneider D.B. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2012;55:371–9.
39. Patel J., Martin S.S., Banach M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1497–507.
40. Goldhaber S.Z., Manson J.E., Stampfer M.J., LaMotte F., Rosner B., Buring J.E. et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet*. 1992;340:143–5.
41. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81–106.
42. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J., Boberg M., Eriksson I., Lindgarde F. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*. 1990;227:301–8. 1990;228:659.
43. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–39.
44. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
45. CAPRIE Steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
46. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E. et al. Patients With prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982–8.
47. Hiatt W.R., Fowkes FGR., Heizer G., Berger J.S., Baumgartner I., Held P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32–40.
48. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S., Yusuf S., Xie C., Pogue J., Eikelboom J., Budaj A. et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med*. 2007;357:217–27.
49. Murphy T.P., Cutlip D.E., Regensteiner J.G., Mohler E.R., Cohen D.J., Reynolds M.R. et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease clinical perspective. *Circulation*. 2012;125:130–9.
50. Stewart K.J. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2007;5:291–9.
51. Gardner A.W., Poehlman E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274:975–80.
52. Patterson R.B., Pinto B., Marcus B., Colucci A., Braun T., Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg*. 1997;25:312–9.
53. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R., Hobson R.W., Martin J.D., Bortey E.B. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109:523–30.
54. Radack K., Wyderski R.J. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med*. 1990;113:135–46.
55. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1996;155:1053–9.
56. Kimura Y., Tani T., Kanbe T., Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung*. 1985;35:1144–9.
57. Kamiya T., Sakaguchi S. Hemodynamic effects of the antithrombotic drug cilostazol in chronic arterial occlusion in the extremities. *Arzneimittelforschung*. 1985;35:1201–3.

58. Dawson D.L., Cutler B.S., Meissner M.H., Strandness D.E. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multi-center, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation*. 1998;98:678–86.
59. Money S.R., Herd J.A., Isaacsohn J.L., Davidson M., Cutler B. Heckman J. et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1998;27:267–75.
60. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kuryanov P.S. et.al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;3(52):37–43.
61. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance*. 2022;10(S3):187–189.
62. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(4):54–64. (In Russian).
63. Kuchay A.A., Lipin A.N. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multilevel infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):25–35. (In Russian). DOI: 10.17816/PED626430.
64. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research (St. Petersburg)*. 2024;9(1):33–46. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005.
65. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S., Atmadzas K.A., Orlov A.G., Muhammedov H.A. Comparison of clinical outcome of bypass surgery versus below-the-knee angioplasty and stenting in infrapopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(2):50–56. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2024.50.12.006.
66. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024;23(2):60–66. (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66.
67. Kuchay A.A., Lipin A.N. Hybrid interventions on distal sections of the main arteries in extended chronic occlusions of the superficial femoral artery in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2021;2(55):33–40. (In Russian). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004.
68. Borisov A.G., Atmadzas A.V., Atmadzas K.A., Gruzdev N.N., Kozhevnikov V.B., Kuchay A.A., Lipin A.N., Orlov A.G., Pak S.E., Sobolev R.S., Eminov Ya.P., Khokhlova I.M. Extraanatomic cross-over autovenous bypass — reconstruction of the reserve in patients with a high risk of amputation and low life expectancy or an alternative to traditional treatment? *Russian Biomedical Research*. 2024;9(3):15–20. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2024.67.22.002.
69. Ratchford E.V., Evans N.S. Vascular disease patient information page: peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2014;19:218–20.
70. Quick C.R., Cotton L.T. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg*. 1982;69(Suppl):S24–6.
71. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Muhamedov H.A., Khojakuliev G.B., Revyakin A.A. Chronic limb threatening ischemia — epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment strategies. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(3):53–61. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2024.95.99.007.

УДК 615.37+616-053.8+615.218.3+616.329-002+616.211-002.193
DOI: 10.56871/RBR.2025.30.88.010

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Анна Николаевна Косова, Александра Юрьевна Пырх

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

Контактная информация: Анна Николаевна Косова — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог. E-mail: kosova@lahtaclinic.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5540-4066> SPIN: 8448-2479

Для цитирования: Косова А.Н., Пырх А.Ю. Эозинофильный эзофагит как редкое осложнение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. Клинический случай. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):99–103.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.88.010>

Поступила: 23.01.2025

Одобрена: 05.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный болезнь-модифицирующий метод лечения аллергии, который позволяет выработать долгосрочную толерантность к аллергену. Терапия заключается в том, что после подтверждения IgE-зависимой сенсibilизации к конкретному аллергену пациент может получать лечение препаратом этого аллергена. Терапия может проводиться препаратами для сублингвального применения либо подкожными инъекциями. Наиболее распространена и эффективна АСИТ при респираторных формах аллергии — рините и бронхиальной астме аллергенами пыльцы и клещей домашней пыли. Об эффективности применения аллергенов животных данных пока недостаточно. По жизненным показаниям проводится АСИТ ядами перепончатокрылых, и в некоторых странах — пищевыми аллергенами. Длительность терапии — от 3 до 5 лет, за исключением терапии ядами насекомых и аллергенами пищи, когда аллерген рекомендуется принимать пожизненно для поддержания толерантности. Сама толерантность формируется уже через 4–6 месяцев от начала лечения и сохраняется годами. Наиболее безопасная в плане развития анафилактических реакций — сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия (СЛИТ). Тем не менее описаны случаи развития редкого осложнения СЛИТ — эозинофильного эзофагита (ЭоЭ). В данном клиническом случае приводится пример развития ЭоЭ у 27-летнего мужчины через 4 недели от старта СЛИТ таблетированным препаратом аллергенов луговых трав. Симптомы ЭоЭ быстро разрешились в течение нескольких дней после отмены СЛИТ. Описаны возможные варианты продолжения АСИТ при развитии ЭоЭ и конкретно у этого пациента.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ), поллиноз

DOI: 10.56871/RBR.2025.30.88.010

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS AS A RARE COMPLICATION OF SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC ALLERGEN IMMUNOTHERAPY. CLINICAL CASE

© Anna N. Kosova, Alexandra Yu. Pyrkh

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

Contact information: Anna N. Kosova — Assistant of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, pediatrician, allergologist-immunologist. E-mail: kosova@lahtaclinic.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5540-4066> SPIN: 8448-2479

For citation: Kosova AN, Pyrkh AY. Eosinophilic esophagitis as a rare complication of sublingual allergen-specific allergen immunotherapy. Clinical case. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):99–103. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.88.010>

Received: 23.01.2025

Revised: 05.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only disease-modifying method of allergy treatment that allows the development of long-term tolerance to an allergen. The therapy is that after confirmation of IgE-dependent sensitization to a particular allergen, the patient can receive treatment with a preparation of this allergen. The most common and effective ASIT for respiratory forms of allergy — rhinitis and bronchial asthma — is allergen therapy with pollen and house dust mite allergens. There is still insufficient data on the effectiveness of animal allergens. For vital indications, ASIT is performed with allergenic venoms of webworms and, in some countries, with food allergens. The duration of therapy is from 3 to 5 years, except for therapy with insect venoms and food allergens, when it is recommended to take the allergen for life to maintain tolerance. Tolerance itself is formed after 4–6 months from the start of treatment and is maintained for years. The safest in terms of anaphylactic reactions is sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT). However, cases of eosinophilic esophagitis (EoE), a rare complication of SLIT, have been described. The present case report describes the development of EoE in a 27-year-old man 4 weeks after starting SLIT with a tablet preparation of meadow grass allergens. The symptoms of EoE resolved rapidly within a few days of SLIT withdrawal. Possible options for continuing ASIT in the development of EoE and specifically in this patient are described.

Keywords: allergen immunotherapy (AIT), eosinophilic esophagitis (EoE), sublingual immunotherapy (SLIT), pollinosis



ВВЕДЕНИЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный болезнь-модифицирующий метод лечения аллергии, который позволяет выработать долгосрочную толерантность к аллергену. Суть терапии заключается в том, что после подтверждения IgE-зависимой сенсibilизации к конкретному аллергену пациент может получать лечение препаратом этого аллергена. В основе формирования толерантности лежит индуцирование аллерген-специфических Т-регуляторных клеток (T-reg), которые с помощью супрессорных цитокинов модулируют специфический Т- и В-клеточный ответ [1]. Это приводит к усилению выработки специфических IgG4, блокирующих действие IgE, функциональному ограничению тучных клеток, базофилов и эозинофилов и формированию долгосрочной толерантности к аллергену. Терапия может проводиться препаратами для сублингвального применения либо подкожными инъекциями. У каждого метода есть свои плюсы и минусы. Наиболее распространена и эффективна АСИТ при респираторных формах аллергии — рините и бронхиальной астме аллергенами пыльцы и клещей домашней пыли. Об эффективности применения аллергенов животных данных пока недостаточно. По жизненным показаниям проводится АСИТ ядами перепончатокрылых, и в некоторых странах — пищевыми аллергенами. Длительность терапии составляет от 3 до 5 лет, за исключением терапии ядами насекомых и аллергенами пищи, когда аллерген рекомендуется принимать пожизненно для поддержания толерантности. Сама толерантность формируется уже через 4–6 месяцев от начала лечения и сохраняется годами. Методу более 100 лет, его основоположники — Леонард Нун и Джон Фриман — впервые опубликовали результаты своей работы — терапии сенной лихорадки подкожными инъекциями водных пылевых экстрактов — в журнале *The Lancet* в 1911 году [2]. За многие годы методика АСИТ совершенствовалась, появились эффективные и стандартизированные препараты с высоким профилем безопасности.

Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия (СЛИТ) наиболее безопасна в плане развития системных аллергических реакций (не зарегистрировано ни одного случая, требующего введения эпинефрина) и часто является методом выбора [3]. Тем не менее описаны случаи развития редкого осложнения СЛИТ — эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) [4–6].

Типичные побочные реакции при применении СЛИТ — локальные (жжение под языком) и умеренное обострение аллергического риноконъюнктивита в начале терапии. Эти явления успешно купируются антигистаминными препаратами и при необходимости — топическими стероидами без прекращения АСИТ. В течение 2–4 недель эти симптомы, как правило, проходят.

Эозинофильный эзофагит — редкое (менее 1% случаев по данным инструкции к препарату АСИТ) осложнение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. ЭоЭ — хроническое, иммуно/антиген-опосредованное забо-

левание пищевода, клинически характеризующееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, а гистологически — воспалением с преобладанием эозинофилов [7–13].

В основе патогенеза лежит генетически детерминированное нарушение эпителиальной функции пищевода, что и приводит к несостоятельности его барьерной функции и развитию Th2-воспаления. В основном триггерами являются пищевые аллергены. Гораздо реже встречаются случаи провокации аэроаллергенами — сезонные обострения ЭоЭ у пациентов с аллергическим ринитом на фоне цветения значимых растений. СЛИТ пылевыми аллергенами также может быть триггером и, как правило, это является противопоказанием для продолжения СЛИТ [3, 4].

ЭоЭ ранее относили к аллергическим заболеваниям, протекающим по смешанному механизму: тип I, IgE-зависимый и тип IV — гиперчувствительность замедленного типа. Современная классификация относит ЭоЭ к IVb типу аллергических реакций, в основе которых лежит Th2-воспаление. Th2 продуцируют множество цитокинов — интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-31 и эотаксины I–III. Ключевая роль принадлежит ИЛ-4 и ИЛ-13, индуцирующих переключение В-лимфоцитов на синтез IgE. ИЛ-13 также ответственен за ремоделирование тканей, вовлеченных в хроническое воспаление. ИЛ-5 обеспечивает привлечение эозинофилов из костного мозга и их персистенцию в очаге воспаления. Дегрануляция эозинофилов и высвобождение их эндогенных протеаз способствует дальнейшему повреждению тканей, хронизации воспаления и усугублению дефекта барьерной функции эпителия [14].

ЭоЭ ранее считался редким заболеванием. Однако в настоящее время отмечается все больше публикаций и рост заболеваемости, что, вероятно, связано с внедрением знаний в практику и продолжением изучения данной патологии.

Первые публикации об эозинофилии пищевода появились в 70-х годах XX века. В Российской Федерации рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ впервые вышли в 2013 году [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мужчина 27 лет, с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, сенсibilизацией к луговым травам. Жалобы в течение нескольких лет, клинические проявления нарастают в динамике. Сенсibilизация к луговым травам была подтверждена с помощью прик-тестов.

С февраля 2022 года начат первый курс СЛИТ. Согласно инструкции к препарату, пациент проглатывал слюну после растворения таблетки. В первую неделю терапии отмечалась умеренная местная реакция (жжение слизистой оболочки под языком), что встречается часто при СЛИТ и ожидается на начальных этапах терапии. На фоне приема антигистаминных препаратов указанные симптомы уменьшились и в дальнейшем уже не беспокоили и без медикаментозной поддержки.

Примерно через месяц от старта терапии у пациента впервые появились симптомы дисфагии, чему он не придал значения и не связал со СЛИТ. О своих симптомах пациент сообщил только через 2 недели, так как они стали ежедневными, и возникла очень интенсивная боль при глотании, со слов пациента, «до слез». Были также жалобы на периодический дискомфорт в носоглотке, ощущение нехватки воздуха и надсадный кашель длительностью до нескольких минут после приема пищи, преимущественно днем.

Клинически заподозрен ЭоЭ, и сразу после сообщения пациентом о побочном эффекте препарата СЛИТ была прервана, что привело к быстрому разрешению клинической картины. Пациент был осмотрен оториноларингологом (ЛОРОм), патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено.

В ближайшие дни было проведено эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС). В силу непродолжительного времени приема СЛИТ макроскопическая картина не была убедительной и расценивалась лишь как подозрение на ЭоЭ. При гистологическом исследовании шести биоптатов слизистой оболочки пищевода выявлено до 50 эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$ при допустимых значениях для пищевода до 15, что подтвердило диагноз ЭоЭ.

Поскольку после отмены препарата симптомы дисфагии полностью купировались в течение 1–2 дней, медикаментозная терапия эзофагита не назначалась. На повторной эндоскопии, проведенной через 10 месяцев, наблюдалась нормальная картина слизистой оболочки. Биопсия без признаков эзофагита.

Несмотря на развитие серьезного осложнения СЛИТ, пациент был настроен на продолжение АСИТ в следующем сезоне (каждый сезон СЛИТ пыльцевыми аллергенами начинается за 4 месяца до начала цветения и длится до конца цветения), т.к. симптомы поллиноза сильно нарушали качество жизни. Рассматривалась возможность продолжения СЛИТ на фоне стандартной терапии ЭоЭ (ингибиторы протонной помпы (ИПП), будесонид либо флутиказон), что не исключало бы возможного обострения. Рассматривалась возможность продолжения СЛИТ «под прикрытием» препаратом Дупилумаб, применяемым для лечения ЭоЭ. Однако, учитывая нормальные результаты повторной эндоскопии с биопсией, получение данной терапии в рамках обязательного медицинского страхования было исключено. Переход на подкожную иммунотерапию (ПКИТ) также был нежелателен ввиду отсутствия стандартизированных препаратов для ПКИТ.

Есть исследования, подтверждающие возможность продолжения СЛИТ при условии сплевывания слюны после сублингвальной экспозиции препарата [5]. Перед возобновлением СЛИТ пациенту было проведено эндоскопическое исследование с биопсией, показавшее отсутствие эозинофильного воспаления в пищеводе. Терапия была продолжена. При таком способе проведения СЛИТ пациент в 2023 году успешно прошел полностью первый предсезонно-сезонный курс терапии без побочных эффектов и с положительным результатом в виде уменьшения симптомов поллиноза. В насто-

ящее время лечение продолжается (2-й курс из необходимых трех), это говорит о том, что продолжение СЛИТ возможно и эффективно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример демонстрирует, что в случае развития ЭоЭ на фоне СЛИТ продолжение СЛИТ причинно-значимым аллергеном возможно. Для успешного продолжения терапии необходимо соблюдение определенных условий: достижение полной ремиссии ЭоЭ перед возвращением к СЛИТ, сплевывание слюны после сублингвальной экспозиции аллергена.

В нашем случае продолжение СЛИТ было осуществлено через год, что продиктовано особенностями СЛИТ пыльцевыми аллергенами — предсезонно-сезонный протокол, когда лечение начинается за 4 месяца до цветения и продолжается весь период цветения. Такой длительный интервал обеспечил полную ремиссию ЭоЭ у пациента. Повторную эндоскопию с биопсией проводили уже непосредственно перед запланированным продолжением СЛИТ.

В случае использования СЛИТ с круглогодичным протоколом необходимо ориентироваться на сроки стандартной ремиссии ЭоЭ. В большинстве случаев повторные эндоскопии пищевода с биопсией через 2 месяца элиминации причинного аллергена обнаруживают полное разрешение эозинофилии пищевода [8].

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 пациента на публикацию медицинских данных.

Компании-производителю о возникшем осложнении было сообщено.

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.

The manufacturer was informed about the complication that had arisen.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R.C.S. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet.* 1911;180(4580).
3. De Filippo M., Votto M. et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):27–30.
4. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. Maureen Egan, Dan Atkins. Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):43.
5. A case series of sublingual immunotherapy-induced eosinophilic esophagitis: stop or spit. Yasuhiro Fujiwara, Fumio Tanaka et al. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(6):1607–1611.
6. Votto M., De Filippo M., Caminiti L. et al. Review. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):814–823. DOI: 10/1111/pai.13458.
7. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., Atkins D., Attwood S.E., Bonis P.A., Burks A.W., Chehade M., Collins M.H., Dellon E.S., Dohil R., Falk G.W., Gonsalves N., Gupta S.K., Katzka D.A., Lucendo A.J., Markowitz J.E., Noel R.J., Odze R.D., Putnam P.E., Richter J.E., Romero Y., Ruchelli E., Sampson H.A., Schoepfer A., Shaheen N.J., Sicherer S.H., Spechler S., Spergel J.M., Straumann A., Wershil B.K., Rothenberg M.E., Aceves S.S. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3.
8. Wright B.L., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis. MOC: Difficult Cases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1799–1801.
9. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):50–72.
10. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
11. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019;4(1):164–171.
12. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей. М.: Педиатр; 2011. EDN: QMMLXP.
13. Насыров Р.А., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Калинина Е.Ю., Гнутов А.А. Морфологические особенности пищевода в норме и при патологии. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(3):4–13.
14. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–2874.

REFERENCES

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R.C.S. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet.* 1911;180(4580).
3. De Filippo M., Votto M. et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):27–30.
4. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. Maureen Egan, Dan Atkins. Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):43.
5. A case series of sublingual immunotherapy-induced eosinophilic esophagitis: stop or spit. Yasuhiro Fujiwara, Fumio Tanaka et al. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(6):1607–1611.
6. Votto M., De Filippo M., Caminiti L. et al. Review. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):814–823. DOI: 10/1111/pai.13458.
7. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., Atkins D., Attwood S.E., Bonis P.A., Burks A.W., Chehade M., Collins M.H., Dellon E.S., Dohil R., Falk G.W., Gonsalves N., Gupta S.K., Katzka D.A., Lucendo A.J., Markowitz J.E., Noel R.J., Odze R.D., Putnam P.E., Richter J.E., Romero Y., Ruchelli E., Sampson H.A., Schoepfer A., Shaheen N.J., Sicherer S.H., Spechler S., Spergel J.M., Straumann A., Wershil B.K., Rothenberg M.E., Aceves S.S. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3.
8. Wright B.L., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis. MOC: Difficult Cases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1799–1801.
9. Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapovaliants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. Latest data. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019;8(2):50–72. (In Russian).
10. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
11. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Comparison of morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases. *Medsina: teoriya i praktika.* 2019;4(1):164–171. (In Russian).
12. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Altunin V.V. i dr. Allergy in children. Moscow: *Pediatr*; 2011. (In Russian). EDN: QMMLXP.
13. Nasyrov R.A., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kalinina E.Yu., Gnutov A.A. Morphological features of the esophagus in norm and in pathology. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik.* 2022;4(3):4–13. (In Russian).
14. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–2874.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 05.04.24

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 биобъектами 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**» или через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/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 прописных 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 — Имя Отчество Фамилия (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, ORCID, SPIN-код, 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 должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного заключения (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» бланк ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно скачать (https://gpmu.org/science/pediatricsmagazine/Russian_Biomedical_Research, Бланк экспертного заключения).

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 srccenter@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), 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, SPIN-код. 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 (Abstract) (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 (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний из 2–4 слов, 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, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются 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, все надписи, а также текст таблиц должны иметь перевод). 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 рисунке 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 приводится в порядке упоминания.

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, переводов заголовков таблиц, подрисовочных подписей, надписей на рисунках,



текста таблиц и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Редакция оставляет за собой право осуществления литературного и технического редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребительных, 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 порядке упоминания (1, 2, 3 и т.д.) 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 переведенном на английский язык (References).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в порядке упоминания.

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, оформляется подстрочное примечание (сноска), 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&dp=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).

Примеры оформления литературы

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глуценко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

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:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

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.

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):574–580.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.



Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839_eng.pdf (accessed 11.04.2024)

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinerstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой Вами работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует

указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «М.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи*Книга:*

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

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).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

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 редак-

цией 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. Иногородным 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

Сайты журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

