НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

SCIENTIFIC PUBLISHING CENTER «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ № 2

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES 2024

Журнал Научное обозрение. Медицинские науки зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-57452 выдано 27.03.2014.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ=0,801
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ=0,526

Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Почтовый адрес: 101000, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя, издателя: 410056, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History

Post address: 101000, Moscow, p.o. box 47
Founder's, publisher's address: 410056, Saratov, 56 Chapaev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov, 5 Mamontovoi str.

Подписано в печать 27.04.2024
Дата выхода номера 31.05.2024
Формат 60×90 1/8

Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания», 410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Signed in print 27.04.2024
Release date 31.05.2024
Format 60×90 8.1

Typography
LLC SPC «Academy of Natural History»
410035, Russia, Saratov, 5 Mamontovoi str.

Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.

Распространяется по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2024/2

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.

М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено Академией Естествознания

From 2014 edition of the journal resumed by Academy of Natural History

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова

Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2024 г.

В журнале представлены научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера

The issue contains scientific reviews, problem and practical scientific articles

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СТАТЬИ

РАЗМЕРЫ ОПУХОЛИ И ПЕРИТУМОРАЛЬНЫЙ ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ
Дуйшобаев А.Р., Ырысов К.Б. 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СИСТЕМЫ ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ
Никитюк И.Е. 10

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ПАТТЕРН-ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ
Попова Н.В. 16

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Корнякова В.В., Муратов В.А., Лацерус К.В. 21

ФОРМИРОВАНИЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ СРЕДСТВ КАРДИООНКОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ
Максименко А.В. 27

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ
Масягутова Л.М., Рафикова Л.А., Власова Н.В., Вагапова Д.М., Валеева Л.Р. 37

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ НАЛОЖЕНИЯ КИШЕЧНОГО ШВА
Мосолова А.В., Мутова Т.В., Гунов С.В., Новомлинец Ю.П. 43

ЭТИОЛОГИЯ РАКА У ДЕТЕЙ (ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА)
Талгат Талант Уулу, Макимбетов Э.К., Айдарбекова А.А. 49

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ С НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ
Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Русин Е.Е. 55

СТАТЬИ

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НАЗНАЧЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
Исмаилов У.Ш. 60

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОСОБЕННОСТИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ВОЗРАСТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ
Щанкин А.А. 66

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СНА СТУДЕНТОВ ЮЖНО-УРАЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Щипицын А.Я., Заварухин Н.Е., Мочалов Ю.А., Торкай Н.А. 72

CONTENTS

Medical sciences

ARTICLES

TUMOR SIZE AND PERITUMORAL EDEMA OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH MENINGIOMAS
Duyshobaev A.R., Yrysov K.B. 5

COMPARATIVE ASSESSMENT OF STABILOMETRIC DIAGNOSTIC METHODS FOR ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE POSTURAL CONTROL SYSTEM IN YOUNG ATHLETES
Nikityuk I.E. 10

CLINICAL CASE

PATTERN LASER COAGULATION IN THE TREATMENT OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY
Popova N.V. 16

REVIEWS

USE OF POLYPHENOLS IN MEDICINE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASES
Kornyakova V.V., Muratov V.A., Latserus K.V. 21

FORMATION OF TREND FOR CARDIOONCOLOGY MEANS ELICITATION ACCORDING TO DATE OF GLYCOSAMINOGLYCAN METABOLISM
Maksimenko A.V. 27

HEALTH OF THE WORKING RURAL POPULATION AS A SOCIAL PROBLEM OF MODERN SOCIETY
Masyagutova L.M., Rafikova L.A., Vlasova N.V., Vagapova D.M., Valeeva L.R. 37

MODERN METHODS OF INTESTINAL SUTURE APPLICATION
Mosolova A.V., Mutova T.V., Gunov S.V., Novomlinets Yu.P. 43

ETIOLOGY OF CANCER IN CHILDREN (GENETIC AND NON-GENETIC RISK FACTORS)
Talgat Talant Uulu, Makimbetov E.K., Aydarbekova A.A. 49

MEDICINAL PLANTS WITH NEUROPROTECTIVE PROPERTIES
Filatova O.V., Mamyshev D.D., Rusin E.E. 55

ARTICLES

INVESTIGATION OF FACTORS INFLUENCING THE ADMINISTRATION OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS TO PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE KYRGYZ REPUBLIC
Ismailov U.Sh. 60

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE FEATURES OF THE CONSTITUTIONAL TYPE OF AGE EVOLUTION
Schankin A.A. 66

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE SLEEP QUALITY OF STUDENTS OF THE SOUTH URAL STATE MEDICAL UNIVERSITY.
Schipitsyn A.Ya., Zavarukhin N.E., Mochalov Yu.A., Torkay N.A. 72

СТАТЬИ

УДК 616.831-005.1-079.4-08

РАЗМЕРЫ ОПУХОЛИ И ПЕРИТУМОРАЛЬНЫЙ ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ

Дуйшобаев А.Р., Ырысов К.Б.

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com

Аннотация. Перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ) является распространенным осложнением менингиомы, и нарушение опухолево-мозгового барьера при менингиоме имеет решающее значение для развития перитуморального отека головного мозга. Чтобы оценить связь между размером менингиомы и перитуморальным отеком головного мозга, авторы измерили объемы менингиомы с помощью 3D-слайсера у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Анализ кривой рабочих характеристик приемника использовался для определения оптимальных значений объема менингиомы для прогнозирования возникновения перитуморального отека головного мозга. Логистические регрессии были использованы для оценки коэффициентов вероятности развития перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами в соответствии с несколькими прогностическими факторами. В общей сложности 205 пациентов с конвекситальными или парасагиттальными менингиомами без каких-либо других заболеваний головного мозга, которые прошли одну или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением, были включены в этот анализ. Оптимальное значение объема менингиомы для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у всех исследуемых пациентов составило 13,953 куб. см (чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу, 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре. Данное исследование установило предельное значение диаметра менингиомы 3 см для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Авторы считают, что выяснили, почему менингиома диаметром 3 см имеет клиническое значение.

Ключевые слова: менингиома, размер, конвекситальные, парасагиттальные, отек головного мозга

TUMOR SIZE AND PERITUMORAL EDEMA OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH MENINGIOMAS

Duyshobaev A.R., Yrysov K.B.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com

Annotation. Peritumoral edema of the brain (PTOGM) is a common complication of meningioma, and violation of the tumor-brain barrier in meningioma is crucial for the development of peritumoral edema of the brain. To assess the relationship between meningioma size and peritumoral cerebral edema, authors measured meningioma volumes using a 3D slicer in patients with convexital and parasagittal meningiomas. The analysis of the receiver performance curve was used to determine the optimal values of the meningioma volume to predict the occurrence of peritumoral edema of the brain. Logistic regressions were used to estimate the probability coefficients of developing peritumoral cerebral edema in patients with convexital and parasagittal meningiomas in accordance with several prognostic factors. A total of 205 patients with convexital or parasagittal meningiomas without any other brain diseases who underwent one or more MRI of the brain with contrast enhancement were included in this analysis. The optimal value of the meningioma volume for predicting peritumoral edema of the brain in all studied patients was 13.953 cubic cm (sensitivity = 76.1%; specificity = 92.5%). Assuming that the meningioma is a complete sphere, 13,953 cubic meters. cm is about 2.987 cm in diameter. This study established a limit value of the meningioma diameter of 3 cm for predicting peritumoral edema of the brain in patients with convexital and parasagittal meningiomas. Authors believe that we have found out why a meningioma with a diameter of 3 cm has clinical significance.

Keywords: meningioma, size, convexital, parasagittal, cerebral edema

Менингиома является второй по распространенности внутричерепной опухолью. Одним из грозных осложнений у больных с внутричерепной менингиомой, являющейся причиной значительной смертности, можно считать перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ). Различные факторы риска, приводящие к развитию ПТОГМ среди больных с менингиомой, были изучены в ряде исследований. К ним относили размер опухоли, расположение, форму менингиомы, наличие гиперинтенсивности T2WI, опухолево-мозговой барьер, экспрессию фактора роста эндотелия сосудов [1–3]. Но относительно локализации опухоли и возможности развития ПТГОМ некоторые исследователи столкнулись с неоднозначными результатами, так как менингиомам свойственен широкий спектр локализаций. В некоторых работах авторы утверждали о влиянии локализации менингиомы на степень и развитие ПТОГМ [4–6].

В связи с этим, с целью уменьшения возможного влияния на связь локализации менингиом и ПТОГМ, авторы данной работы включили в исследование аналогичные расположения менингиом.

В развитии ПТОГМ большое значение придают нарушению опухолево-мозгового барьера у больных с менингиомой. Но размер менингиомы является основным фактором, который определяет целостность опухолево-мозгового барьера головного мозга в случаях хирургического лечения или лучевой терапии. Оценка чистой связи между развитием ПТОГМ и размером менингиом без хирургического лечения или облучения при менингиомах аналогичной локализации [7–9]. В связи с этим авторами изучена обоснованность размера опухоли, влияющего на развитие ПТОГМ у больных с менингиомой, как стандарта необходимого для оценки порогового значения размера опухоли. Для проверки этой гипотезы авторами осуществлено измерение объема опухоли посредством МРТ-исследования головного мозга с контрастированием и применением инструмента 3D-слайсер при менингиомах конвекситальной и парасагиттальной локализаций, у больных не подвергнутых хирургическому лечению и облучению. Авторами проведена оценка прогностических факторов развития ПТОГМ у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

Авторы провели ретроспективное исследование среди больных с внутричерепной менингиомой в клинике нейрохирургии с 2013 по 2022 г. Диагностика менингиом осуществлялась по компьютерно-томографическим (КТ) и магнитно-резонансно-томографическим (МРТ) данным или интраоперационно при хирургическом удалении опухоли. С тем чтобы неоднородность локализации опухоли не повлияла на полученные результаты, в это исследование авторы включили только менингиомы конвекситального и парасагиттального расположения. Критериями исключения были другие заболевания головного мозга, такие как опухоли головного мозга (кроме менингиомы), черепно-мозговая травма, ишемический и геморрагический инсульты, инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга. Пациенты, у которых хотя бы один раз не было МРТ с контрастным усилением, показывающей менингиому, также были исключены, поскольку МРТ головного мозга с контрастным усилением необходима для более точного измерения объема менингиомы с помощью 3D-слайсера и для оценки рентгенологических прогностических факторов для развития ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Если проводилось несколько МРТ, то для анализа использовалась последняя последующая МРТ. Когда пациентам делали операцию или лучевую терапию по поводу менингиомы, авторы включали последующие МРТ-снимки, которые были сделаны непосредственно перед операцией или лучевой терапией.

Это исследование было одобрено Комитетом по биоэтике и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером исследования требование об информированном согласии было отменено. Все отдельные записи были анонимизированы перед анализом.

Все менингиомы и ПТОГМ были рентгенологически подтверждены на МРТ головного мозга рентгенологами. Степень ПТОГМ была классифицирована как 1-я степень (площадь отека была меньше объема опухоли), 2-я степень (площадь отека и объемы опухоли были равны) и 3-я степень (площадь отека была больше объема опухоли). Неправильный или неровный край опухоли определялся, когда на границе раздела мозг – опухоль была видна долька формы опухоли. Перитуморальный край был определен как наличие слоя ликвора, что определялось на границе мозга с опухолью интенсивностью гипосигнала на T1WI и интенсивностью гиперсигнала на T2WI.

Анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) использовался для определения оптимальных значений объема менингиомы, которые предсказывают возникновение ПТОГМ. Объемы менингиомы использовались в качестве тестовой переменной, а наличие ПТОГМ – в качестве переменной состояния (зависимой переменной) при анализе кривой ROC. Авторы установили группу, не относящуюся к ПТОГМ, как код 0, а класс ПТОГМ 1, 2 и 3 – как код 1 и вводили переменную состояния.

Прямоугольные графики использовались для визуализации различий в объеме менингиомы между группами без ПТОГМ и ПТОГМ, а также между младшими и старшими возрастными группами в соответствии с оценками ПТОГМ и ПТОГМ или без них.

Диаграмма рассеяния с линией, определенной локально взвешенным сглаживанием диаграммы рассеяния, была выполнена для графического представления связи между степенями ПТОГМ и объемами менингиомы в зависимости от пола и возрастных групп. Обоснование и подробные методы, лежащие в основе использования диаграммы рассеяния, были представлены ранее.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством программного обеспечения SPSS для Windows версии 21.0. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В это исследование были включены данные 205 больных с менингиомой конвекситальной или парасагиттальной локализации (возраст > 18 лет). Всем больным была выполнена одна или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением. В общей сложности у 71 (34,6%) пациента с менингиомой был выявлен ПТОГМ. Средний возраст пациентов составлял 65,8 лет, и 21,5% пациентов были мужчинами. Были значительные различия в возрасте, объеме менингиомы, интенсивности сигнала опухоли на T2WI, крае опухоли и перитуморальном крае между группами без ПТОГМ и ПТОГМ.

Определение оптимального объема менингиомы для прогнозирования ПТОГМ

При разделении больных на возрастные группы существенной разницы в размере менингиом среди возрастных категорий ПТОГМ ($p = 0,209$) не отмечалось. Предельным объемом менингиомы для прогнозирования ПТОГМ у всех исследуемых пациентов оптимальным значением оказалось 13,953 куб. см (AUC [площадь под кривой] = 0,916; чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%; $p < 0,001$). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу, 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре. Когда мы классифицировали пациентов по возрастным группам, оптимальные значения отсечения объема менингиомы для прогнозирования ПТОГМ составляли 14,082 куб. см (AUC = 0,923; чувствительность = 80,0%; специфичность = 93,9%; $p < 0,001$) у более молодых пациентов и 9,174 куб. см (AUC = 0,911; чувствительность = 82,6%; специфичность = 86,8%; $p < 0,001$) у пожилых пациентов. Опять же, предполагая, что менингиома представляет собой полную сферу, 14,082 куб. см составляет около 2,996 см в диаметре, а 9,174 куб. см – около 2,597 см в диаметре (табл. 1).

Связь между степенью ПТОГМ и объемом менингиомы

Кривые диаграммы рассеяния показали сходные объемы менингиомы между степенями ПТОГМ. Сходные закономерности ассоциации между ПТОГМ и размерами менингиомы показали пациенты, классифицированные по полу. Но, несмотря на небольшую выборку (n = 16) отмечались различия в размерах опухоли среди возрастных групп для 2 степени ПТОГМ ($p = 0,044$). Это свидетельствует об уязвимости пожилых пациентов к ПТОГМ более высокой степени при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами.

Независимые прогностические факторы возникновения ПТОГМ при конвекситальных и парасагиттальных менингиомах

В однофакторном анализе значимыми предикторами ПТОГМ оказались возраст, размер опухоли, перитуморальный край, интенсивность сигнала опухоли на T2WI. По результатам многомерного логистического анализа установлено, что только объем менингиомы был независимым прогностическим фактором ПТОГМ у пациентов с конвекситальной и парасагиттальной менингиомой (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,05–1,35; $p = 0,006$; увеличение объема менингиомы на 1 куб. см).

Наше исследование показало примерно 1,2-кратное увеличение риска ПТОГМ на 1 куб. см увеличения объема менингиомы у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Общий порог объема менингиомы для прогнозирования возникновения ПТОГМ с высокой специфичностью и чувствительностью составлял приблизительно 14 куб. см.

Таблица 1

Характеристика пациентов с менингиомой и с перитуморальным отеком

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Количество (%)	134 (65,4)	71 (34,6)	205	
Пол, мужчины, n (%)	27 (20,1)	17 (23,9)	44 (21,5)	0,529
Возраст, средний ± СО, лет	64,3 ± 13,3	68,5 ± 11,4	65,8 ±12,8	0,026
Промежуток времени от диагностики до МРТ в отдаленном периоде, среднее ± СО, дней	399,8 ± 907,8	209,3 ±604,7	333,8 ± 819,1	

Таблица 2

Распределение больных по градации перитуморального отека

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Градация перитуморального отека, n (%) 0,103				
Градация 1	0	34 (47,9)	34 (16,6)	
Градация 2	0	16 (22,5)	16 (7,8)	
Градация 3	0	21 (29,6)	21 (10,2)	

Таблица 3

Характеристика менингиом

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Локализация менингиом, n (%) 0,697				
Конвекситально	83 (61,9)	42 (59,2)	125 (61,0)	
Парасагиттально	51 (38,1)	29 (40,8)	80 (39,0)	
Объем опухоли, куб. см	5,6 ± 8,1	36,5 ± 30,5	16,3 ± 24,0	< 0,001
Операция, n (%)	29 (21,6)	50 (70,4)	79 (38,5)	< 0,001

Когда предполагается, что менингиома представляет собой полную сферу, пациенты были более уязвимы как к возникновению, так и к более высокой степени ПТОГМ при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами (табл. 2).

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором предлагается оптимальное значение предельного объема менингиомы, которое прогнозирует ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами.

Клинически значимым стандартом для лечения конвекситальных и парасагиттальных менингиом может быть установлена опухоль диаметром 3 см (табл. 3).

Итак, важнейшим компонентом развития ПТОГМ считается нарушение интерфейса мозг – менингиома. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты дополнительно указывают на конвекситальные или парасагиттальные менингиомы в виде полной сферы с диаметром около 3 см, которые, возможно, являются точкой отсечения при нарушениях интерфейса между мозгом и опухолью.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, было проведено ретроспективное исследование с присущими ему ограничениями. Во-вторых, при измерении объема опухоли посредством 3D-слайсера вполне допускаются технические погрешности. В-третьих, исследование включило в себя менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации, в связи с чем результаты данного исследования нельзя применить к другим типам опухоли. В то же время это является сильной стороной данного исследования, так как посредством критериев включения устранен возможный эффект неоднородности расположения опухоли на ассоциацию размера опухоли с развитием ПТОГМ. Следует отметить, что менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации представляют собой наиболее распространенные типы внутричерепных менингиом, а симптоматическое ПТОГМ является распространенным осложнением после радиохирургии при выпуклости и парасагиттальных менингиомах [10]. Поэтому авторы склонны к мнению о том, что менингиомы конвекситального и парасагиттального расположения позволяют клиницистам освоить основные механизмы развития ПТОГМ при менингиомах. В-четвертых, патологического подтверждения при хирургическом лечении не получили все менингиомы. В-пятых, объем опухоли 3 см в диаметре, взятый из порогового значения объема опухоли 13,953 куб. см, предполагал сферическую форму опухоли. В противном случае прогноз развития ПТОГМ для менингиом конвекситальной локализации неправильной формы или менингиом парасагиттального рсположения вместо диаметра 3 см может быть основан на пороге прямого объема опухоли. Не следует забывать о наличии других факторов развития ПТОГМ при менингиомах. К ним можно отнести расположение опухоли, гистологическое строение, гормональные ре-

цепторы и артериальное обеспечение менингиомы [11].

Менингиома является наиболее частой первичной опухолью центральной нервной системы. В последние десятилетия в лечении менингиомы были достигнуты важные успехи. Хотя большинство менингиом являются доброкачественными и имеют хороший прогноз после операции, клиницисты часто сталкиваются с проблемами, когда морфология опухоли сложная или опухоль близка к жизненно важным структурам головного мозга. Давними стратегиями лечения менингиомы являются в основном хирургия и лучевая терапия. Эффективность системной терапии, такой как химиотерапия или таргетная терапия, не была подтверждена сериями больших данных, и некоторые клинические испытания все еще продолжаются [12].

Менингиомы обычно удаляются в максимальной степени в соответствии с критериями Симпсона. Ключевым моментом операции является защита нормальной ткани головного мозга рядом с опухолью. Трудно полностью удалить опухоли, которые тесно прилегают к венозному синусу или сосудисто-нервным тканям основания черепа без серьезных осложнений [13].

Результаты хирургического лечения варьируются в зависимости от локализации и лечения менингиом. Опухоли, расположенные в медиальном клиновидном отростке, кавернозном синусе и клиновидном отростке, имеют плохой прогноз, высокую операционную смертность, множество послеоперационных осложнений и низкое качество жизни [14].

Благодаря постоянному прогрессу в хирургии основания черепа, технике анестезии, МРТ, реконструкции сосудов головного мозга и ультразвуковом исследовании, лечение менингиом и прогноз пациентов значительно улучшились. Пациентов с менингиомами следует лечить индивидуально в различных дисциплинах, режимах и стадиях, а опухоли следует удалять и контролировать в максимальной степени на основе обеспечения функции черепно-мозговых нервов и качества жизни пациентов. Стереотаксические методы, включая гамма-нож, линейный ускоритель и лучевую терапию протонным пучком, позволяют лечить менингиомы с помощью лучевой терапии, сохраняя при этом важные нервные структуры [15].

Эти исследования могут объяснить причины возникновения и прогрессирования опухолевых поражений головного мозга в будущем, тем самым обогатив методы лечения менингиом на всех уровнях и улучшив прогноз для пациентов.

Заключение

Пороговым значеним объема опухоли для прогноза развития перитуморального отека головного мозга оказалось 14 куб. см. Авторы выяснили причину клинического значения объема 3 см в диаметре. У лиц пожилого возраста с менингиомой перитуморальный отек головного мозга может встречаться чаще, чем у больных более молодого возраста. Полученные результаты могут улучшить понимание связи между размером менингиомы и развитием перитуморального отека головного мозга. Эти исследования могут объяснить причины возникновения и прогрессирования опухолевых поражений головного мозга в будущем, тем самым обогатив методы лечения менингиом на всех уровнях и улучшив прогноз для пациентов.

Список литературы

1. Баторoев Ю.К., Ермолаев Ю.Ф., Сороковиков В.А. Дифференцированные подходы к послеоперационному лечению больных менингиомами // Неврологический вестник. 2019. Т. XLI. Вып. 1. С. 74–78.

2. Shin C., Kim J.M., Cheong J.H. Association between tumor size and peritumoral brain edema in patients with convexity and parasagittal meningiomas // PLoS One. 2021. Vol. 16 (6). P. 252–945.

3. Adkins W.Y. Jr. Maxillectomy with preservation of orbital function // Surg Forum. 2019. Vol. 27. P. 548–550.

4. Castellano F., Guidetti B., Olivecrona H. Pterional meningiomas en plaque // J Neurosurg. 2019. Vol. 9. P.188–196.

5. Couldwell W.T., Kan P., Liu J.K. Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function. Technical note // J Neurosurg. 2016. Vol. 105. P. 148–152.

6. De Monte F., Tabrizi P., Culpepper S.A. Ophthalmological outcome after orbital entry during anterior and anterolateral skull base surgery // J Neurosurg. 2020. Vol. 97. P. 851–856.

7. Deborah L. Review of Meningioma Histopathology // Neurosurg. Focus. 2019. Vol. 23, Is. 4. P. 83.

8. Heufelder M.J., Sterker I., Trantakis C. Reconstructive and ophthalmologic outcomes following resection of sphenoorbital meningiomas // Ophthal Plast Reconstr Surg. 2019. Vol. 25. P. 223–226.

9. Larson D.L., Christ J.E., Jesse R.H. Preservation of the orbital contents in cancer of the maxillary sinus // Arch Otolaryngol. 2018. Vol. 108. P. 370–372.

10. Maroon J.C., Kennerdell J.S., Vidovich D.V. Recurrent spheno-orbital meningioma // J Neurosurg. 2014. Vol. 80. P. 202–208.

11. McCary W.S., Levine P.A. Management of the eye in the treatment of sinonasal cancers // Otolaryngol Clin North Am. 2015. Vol. 28. P. 1231–1238.

12. Oya S., Sade B., Lee J.H. Sphenoorbital meningioma: surgical technique and outcome // J Neurosurg. 2017. Vol. 114. P. 1241–1249.

13. Saeed P., van Furth W.R., Tanck M. Surgical treatment of sphenoorbital meningiomas // Br J Ophthalmol. 2018. Vol. 95. P. 996–1000.

14. Yrysov K.B., Arstanbekov N.A., Mamytov M.M. Postoperative complications in patients with intracranial meningiomas who underwent surgery // Biomedicine. 2023. Vol. 43, Is. 3. P. 34–38.

15. Ringel F., Cedzich C., Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 spheno-orbital meningiomas // Neurosurgery. 2018. Vol. 60 (4 Suppl 2). P. 214–222.

УДК 796.012.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СИСТЕМЫ ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

Никитюк И.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: femtotech@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – оптимизация стабилометрической диагностики системы постурального контроля у юных спортсменов в тестах с различной ориентацией стоп. Проведено исследование вертикального баланса 15 здоровых детей в возрасте от 7 до 10 лет, занимающихся спортом, с использованием стабилометрической платформы. Для контроля обследовали 15 детей того же возраста с обычным уровнем повседневной физической активности. Обе группы детей прошли две серии исследований. В первой серии исследований каждый ребенок становился на платформу по европейскому варианту – с ориентацией стоп «пятки – вместе, носки – врозь» под углом 30°. Во второй серии осуществляли установку ребенка на платформу по американскому варианту, при котором стопы были расположены параллельно друг другу на дистанции, соответствующей индивидуальному расстоянию между передними верхними остями таза обследуемого. У детей-спортсменов показатели вертикального баланса не были снижены по сравнению с детьми, не занимающимися спортом. Это предполагает сбалансированность и адекватность повышенных физических нагрузок для опорно-двигательной системы растущего организма ребенка. По ряду параметров у детей, занимающихся спортом, стабильность осанки была лучше, чем у неспортсменов: показатели площадей статокинезиограмм S при параллельной ориентации стоп составляли соответственно 46 [27 – 67] и 88 [51 – 129] мм^2 ($p < 0,05$). Стабилометрические тесты с ориентацией стоп по американскому варианту показали более высокий уровень постурального контроля в обеих группах детей, независимо от интенсивности их физических нагрузок. Американский вариант ориентации стоп при стабилометрии юных спортсменов можно рассматривать как более удобный, простой и информативный по сравнению с европейским вариантом стабилометрии.

Ключевые слова: детский спорт, медицинское сопровождение, функциональная диагностика в спорте, ориентация стоп, стабилометрия

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF STABILOMETRIC DIAGNOSTIC METHODS FOR ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE POSTURAL CONTROL SYSTEM IN YOUNG ATHLETES

Nikityuk I.E.

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia, e-mail: femtotech@mail.ru

Annotation. The aim of the study is to optimize the stabilometric diagnostics of the postural control system in young athletes in tests with different foot orientations. A study of the vertical balance of 15 healthy children involved in sports, aged 7 to 10 years, using a stabilometric platform. For control, 15 children of the same age with the usual level of daily physical activity were examined. Both groups of children underwent two series of studies. In the first series of studies, each child stood on the platform according to the European version with the orientation of the feet "heels together, socks apart" at an angle of 30°. In the second series, the child was placed on a platform according to the American version, in which the feet were located parallel to each other at a distance corresponding to the individual distance between the anterior upper pelvic bones of the subject. In child athletes, the vertical balance indicators were not reduced compared to children who do not play sports. This implies the balance and adequacy of increased physical activity for the musculoskeletal system of the growing child's body. According to a number of parameters, the stability of posture in children involved in sports was better than in non–athletes: the indicators of the areas of statokinesiograms S with parallel orientation of the feet were, respectively, 46[27-67] mm^2 and 88[51-129] mm^2 ($p < 0.05$). American-style stabilometric foot orientation tests showed a higher level of postural control in both groups of children, regardless of the intensity of their physical exertion. The American version of foot orientation in the stabilometry of young athletes can be considered as more convenient, simple and informative compared to the European version of stabilometry.

Keywords: children's sport, medical maintenance, functional diagnostics in sports, stabilometry, foot orientation

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation.

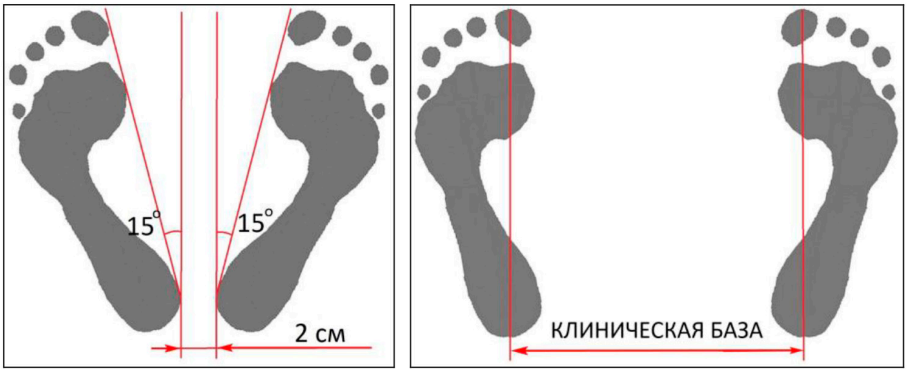
Укрепление и сохранение здоровья детского населения страны является приоритетной задачей, стоящей перед нашим государством. Поэтому современные медицинские исследования уделяют большое внимание указанной проблеме [1]. Вопросы детского здоровья ставятся в программах различного уровня вплоть до федерального. Предлагается не только осуществлять оздоровительные мероприятия в развивающих детских центрах в летнее время [2], но и приобщать школьников к круглогодичным систематическим занятиям спортом. Поэтому на сегодняшний день в стране уделяется большое внимание вовлечению в спорт детей младшей возрастной группы, так как сбалансированные физические нагрузки благоприятно влияют на растущий детский организм [3]. Необходимо учитывать, что спортивные занятия должны проводиться в соответствии с требованиями федеральных стандартов спортивной подготовки. При этом в первую очередь следует решать задачи укрепления здоровья детей, приобретения разносторонних двигательных навыков, развития способности к быстрому освоению новых движений. Необходимо принимать во внимание незрелость опорно-двигательной системы у юных спортсменов, поэтому из программы тренировок исключаются интенсивные и форсированные физические нагрузки. Инструментальная диагностика параметров опорно-двигательной системы может не только характеризовать ее функциональное состояние, но и являться важным диагностическим критерием оценки адаптивных возможностей организма ребенка, занимающегося спортом. Весьма перспективно использование метода стабилометрии, который широко применяется при диагностике опорно-двигательной системы юных спортсменов [4].

Цель исследования – оптимизация стабилометрической диагностики системы постурального контроля у юных спортсменов в тестах с различной ориентацией стоп.

Материалы и методы исследования

Было проведено исследование постурального баланса у 15 детей в возрасте от 7 до 10 лет, систематически занимающихся спортом в течение не менее одного года 3 раза в неделю. Спортивные дисциплины были разрешены для занятий детям младшего школьного возраста: легкая атлетика, спортивная и художественная гимнастика, баскетбол, футбол. Все дети находились либо на спортивно-оздоровительном этапе подготовки, либо на этапе начальной спортивной специализации. В контрольную группу отобрали 15 детей того же возраста, не занимающихся спортом, у которых физическая активность ограничивалась нагрузками в рамках уроков физкультуры в школе. У детей обеих групп весовые и ростовые параметры тела соответствовали возрастным нормативам, не была выявлена патология опорно-двигательной и нервной систем. Постуральный баланс тела всех детей оценивали последовательно в двух сериях методом стабилометрии с использованием стабилометрической платформы комплекса «Стабилан 01-2» (ОКБ РИТМ, Россия).

В первой серии исследований каждый ребенок становился на платформу по европейскому варианту в положении стоп «пятки – вместе, носки – врозь» под углом 30° (рис. 1, а), при котором разворот каждой стопы наружу от средней линии составлял 15° с расстоянием между пятками, равным 2 см [5].



а) б)

Рис. 1. Схема размещения стоп обследуемого на стабилометрической платформе: а) ориентация стоп по европейскому варианту; б) ориентация стоп по американскому варианту. Размер опорного контура при ориентации стоп в американском варианте больше по сравнению с таковым при ориентации стоп в европейском варианте

Во второй серии исследований регистрацию стабилограмм осуществляли при установке ребенка на платформу по американскому варианту (рис. 1, б). В этом случае стопы были расположены параллельно друг другу на дистанции, соответствующей клинической базе – индивидуальному расстоянию между передними верхними остями таза обследуемого [6].

Таким образом, при американском варианте стабилометрии система постурального контроля ребенка находилась в заведомо более благоприятных условиях по сравнению с европейским вариантом, так как площадь опорного контура тела, зависящая от расстояния между стопами и их ориентацией, во второй серии была гораздо больше, чем в первой.

Процедуру стабилометрии осуществляли стандартно с последовательным прохождением тестов по 20 с с открытыми и закрытыми глазами, регистрируя параметры движения центра давления (ЦД) тела: смещения по осям X (мм) и Y (мм), линейные V (мм/с) и угловые Ω (град/с) скорости ЦД, коэффициент резкого изменения направления движения $К_{РИНД}$ (%). Определяли площади статокинезиограмм S ($мм^2$), коэффициент сжатия $К_{сжат}$ фигур эллипса статокинезиограмм (соотношение длин его большой и малой осей), интегральный показатель качества функции равновесия КФР (%) детей. Рассчитывали величину угла направления колебаний *a* (град) статокинезиограмм, который является важным параметром при оценке постурального баланса [7].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statgraphics Centurion 16.2. Использовали критерии Манна – Уитни и Фишера с уровнем для принятия различий 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Стабилометрия по европейскому варианту не выявила значимых различий между группами детей в смещении центра давления тела во фронтальной (ось X) и сагиттальной (ось Y) плоскостях. При этом в обеих группах отклонения ЦД тела по оси X были равновероятны как в левостороннем, так и в правостороннем направлении (таблица). В то же время по оси Y ЦД тела у всех детей был значительно смещен назад, что свойственно детям младшей возрастной группы [8].

Показатели движений центров давления (*Me* [$Q_{25} – Q_{75}$])
при различных методах стабилометрии у обследованных детей

Параметры	Метод стабилометрии				*p*	
	Европейский вариант		Американский вариант			
	Дети НЗС (1) *n* = 15	Спортсмены (2) *n* = 15	Дети НЗС (3) *n* = 15	Спортсмены (4) *n* = 15		
X (мм)	1 [-2 – 5]	1 [-2 – 4]	-5 [-8 – 0]	-8 [-12 – -4]	$p^{1–2}$ = 0,261 $p^{3–4}$ = 0,203	**$p^{1–3}$ < 0,001** **$p^{2–4}$ < 0,001**
Y (мм)	-18 [-25 – -10]	-12 [-28 – -2]	-7 [-12 – 2]	-8 [-11 – 2]	$p^{1–2}$ = 0,445 $p^{3–4}$ = 0,651	**$p^{1–3}$ < 0,001** **$p^{2–4}$ = 0,032**
S ($мм^2$)	217 [159 – 336]	141 [83 – 189]	88 [51 – 129]	46 [27 – 67]	**$p^{1–2}$ = 0,001** **$p^{3–4}$ = 0,001**	**$p^{1–3}$ < 0,001** **$p^{2–4}$ < 0,001**
V (мм/с)	14 [11 – 17]	11 [9 – 13]	12 [9 – 16]	10 [8 – 11]	**$p^{1–2}$ = 0,011** **$p^{3–4}$ = 0,017**	$p^{1–3}$ = 0,148 $p^{2–4}$ = 0,198
Ω (град/с)	17 [15 – 19]	19 [16 – 21]	23 [22 – 27]	26 [23 – 29]	**$p^{1–2}$ = 0,022** $p^{3–4}$ = 0,079	**$p^{1–3}$ < 0,001** **$p^{2–4}$ < 0,001**
a (град)	13 [-48 – 71]	-18 [-39 – 10]	3 [-1 – 15]	1 [-9 – 4]	$p^{1–2}$ = 0,151 $p^{3–4}$ = 0,111	$p^{1–3}$ = 0,667 $p^{2–4}$ = 0,113
$К_{сжат}$	1,5 [1,3 – 1,7]	1,5 [1,3 – 1,7]	2,1 [1,4 – 3,4]	2,6 [2,2 – 3,4]	$p^{1–2}$ = 0,736 $p^{3–4}$ = 0,158	**$p^{1–3}$ = 0,013** **$p^{2–4}$ < 0,001**
КРИНД (%)	8 [6 – 10]	9 [7 – 11]	13 [11 – 18]	16 [13 – 19]	$p^{1–2}$ = 0,069 $p^{3–4}$ = 0,091	**$p^{1–3}$ < 0,001** **$p^{2–4}$ < 0,001**
КФР (%)	66 [55 – 74]	77 [67 – 82]	72 [55 – 82]	80 [75 – 86]	**$p^{1–2}$ = 0,008** **$p^{3–4}$ = 0,020**	$p^{1–3}$ = 0,105 $p^{2–4}$ = 0,158

Примечание: $p^{1–2, 3–4}$ – уровень значимости различий между группами детей; $p^{1–3, 2–4}$ – уровень значимости различий между методами стабилометрии. НЗС – не занимающиеся спортом.

Переход к стабилометрии по американскому варианту в обеих группах детей привел к идентичным изменениям ориентации центров давления тела в каждой из плоскостей. Во фронтальной плоскости наметилась тенденция к левостороннему отклонению ЦД, которое характерно для стабилометрических методик с увеличенными расстояниями между стопами [9]. Вместе с тем в сагиттальной плоскости произошло улучшение центрации ЦД тела, что проявлялось менее выраженной его задней диспозицией по сравнению со стабилометрическими тестами по европейскому варианту.

У детей, занимающихся спортом, показатели площадей статокинезиограмм S были значимо ниже таковых у детей-неспортсменов как при европейском варианте стабилометрии, так и при американском. В то же время указанный параметр в обеих группах детей был более низким при американском варианте ориентации стоп по сравнению с европейским (рис. 2), что является признаком большей сбалансированности системы постурального контроля при американском варианте стабилометрии. Это может быть обусловлено тем, что при развороте стоп в «европейской» стойке происходит изменение силового момента, поддерживающего вертикальное положение тела, которое неизбежно приводит к увеличению амплитудных характеристик движения центров давления каждой нижней конечности [10].

При анализе скоростных характеристик движения центров давления тела обследованных детей выявлена закономерность: чем выше показатели линейной скорости V, тем ниже показатели угловой скорости Ω. У юных спортсменов параметры V были снижены по сравнению с неспортсменами как при европейской установке стоп, так и при американской. Сниженные показатели линейных скоростей у детей, занимающихся спортом, указывают на более высокую стабильность баланса их тела. Вместе с тем у спортсменов были повышены показатели Ω по сравнению с детьми, не занимающимися спортом, независимо от метода стабилометрии. При этом в обеих группах детей в тестах с американской ориентацией стоп был более высокий показатель коэффициента резкого изменения направления движений КРИНД центра давления, по сравнению с европейской ориентацией стоп.

Сравнительный анализ медианных и квартильных значений, а также стандартных отклонений по F-критерию Фишера углов направления колебаний α статокинезиограмм выявил в тестах с европейской ориентацией стоп менее выраженные отклонения углов α от сагиттальной оси у детей-спортсменов по сравнению с детьми, не занимающимися спортом ($F = 2{,}57$; P-value = 0,015). В тестах с американским вариантом ориентации стоп наблюдалось резко выраженное уменьшение углов α как у неспортсменов, так и у спортсменов (соответственно $F = 6{,}05$; P-value < 0,001 и $F = 4{,}69$; P-value < 0,001) (рис. 2). В этом случае направленность колебаний центра давления тела детей обеих групп была ориентирована преимущественно в сагиттальной плоскости, что является свидетельством более стабильного постурального контроля при американском варианте стабилометрии по сравнению с европейским.

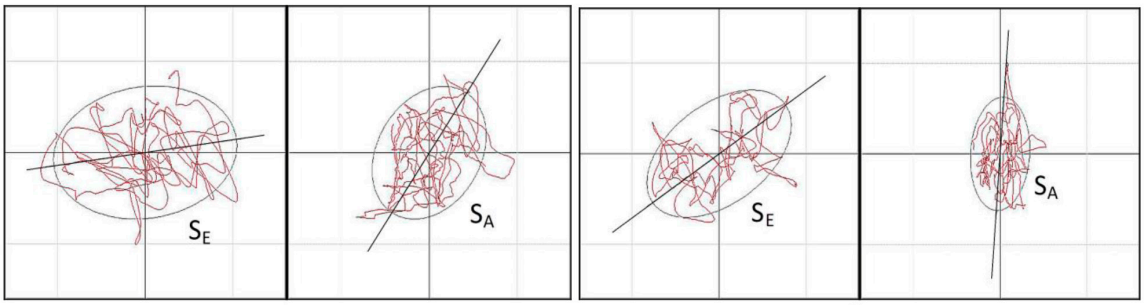
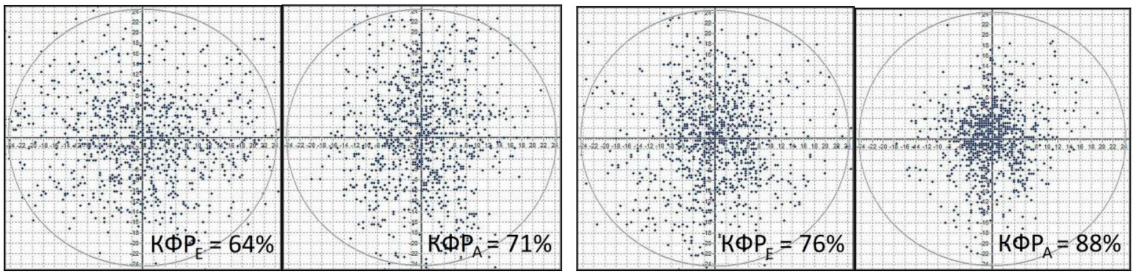


Рис. 2. Статокинезиограммы, полученные при стабилометрии детей по европейскому (E) и американскому (A) вариантам: а) ребенок, не занимающийся спортом; б) ребенок-спортсмен. У всех детей площади статокинезиограмм SE > SA. Угол α между длинной осью статокинезиограммы и срединной линией больше в тестах с европейской ориентацией стоп по сравнению с таковым в тестах с американской ориентацией стоп. Показатели коэффициентов сжатия $К_{сжат}$ при американской ориентации стоп выше, чем при европейской, что демонстрируется более вытянутыми фигурами эллипсов статокинезиограмм



а) *б)*

Рис. 3. Графическое представление качества функции равновесия КФР (%) посредством облаков вершин векторов скоростей центра давления тела, полученных при стабилометрии детей по европейскому (Е) и американскому (А) вариантам при открытых глазах: а) ребенок, не занимающийся спортом; б) ребенок-спортсмен. У всех детей КФР увеличивается при переходе от тестов с европейской ориентацией стоп к тестам с американской ориентацией стоп: $КФР_E < КФР_A$

Анализ коэффициентов сжатия $К_{сжат}$ позволил оценить форму фигуры эллипса статокинезиограмм. При стабилометрии по европейскому варианту не было выявлено значимых различий между группами детей в показателях $К_{сжат}$, которые были относительно невысокие, что объясняло овальную форму статокинезиограмм (рис. 2, а). Переход к стабилометрическим тестам по американскому варианту в обеих группах детей привел к увеличению параметров $К_{сжат}$, проявлением чего стало вытягивание статокинезиограмм в направлении длинной оси, придающее им веретеновидную форму (рис. 2, б). Более вытянутая форма статокинезиограмм может служить показателем более устойчивой осанки.

По совокупности признаков у детей, занимающихся спортом, качество функции равновесия КФР было значимо выше по сравнению с детьми-неспортсменами как при европейском методе стабилометрии, так и при американском (рис. 3).

Это может быть обусловлено активизацией системы постурального контроля, как составляющей адаптивных реакций детского организма в ответ на повышенные физические нагрузки. Считается, что вертикальный баланс тела у спортсменов улучшается вследствие выработанной в процессе постоянных тренировок повышенной способности удерживать осанку [11]. В настоящем исследовании отмечается тенденция к повышению КФР при переходе от европейской установки стоп к американской, что свидетельствует об улучшении способности детей обеих групп удерживать равновесие [12]. Указанный отклик системы постурального контроля обследуемых детей может быть обусловлен не только перестроением ориентации стоп, но и изменением площади опорного контура их тела [13]. Некоторые исследователи не считают ни европейский, ни американский вариант установки стоп идеальным для широкого круга людей, поэтому при проведении стабилометрии предлагают обследуемым самостоятельно выбирать удобную для них произвольную ориентацию стоп на платформе [14]. Каждый из описанных стабилометрических методов имеет свои положительные стороны, однако в практической деятельности целесообразнее придерживаться стандартизированного положения стоп при систематической оценке функции равновесия в динамике [15]. В настоящем исследовании при изучении постурального баланса у юных спортсменов американский вариант стабилометрии показал свои преимущества.

Заключение

У детей-спортсменов показатели вертикального баланса не были снижены по сравнению с детьми, не занимающимися спортом. Это предполагает сбалансированность и адекватность повышенных физических нагрузок для опорно-двигательной системы растущего организма ребенка. По ряду параметров у детей, занимающихся спортом, стабильность осанки была лучше, чем у неспортсменов. Стабилометрические тесты с параллельной ориентацией стоп (американский вариант) показали более высокий уровень постурального контроля в обеих группах детей, независимо от интенсивности их физических нагрузок, по сравнению с тестами с развернутой ориентацией стоп (европейский вариант). Американский вариант ориентации стоп при стабилометрическом обследовании юных спортсменов можно рассматривать как более удобный, простой и информативный по сравнению с европейским вариантом.

Список литературы

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 4. С. 698–705. DOI: 10.17816/kmj2018-698.

2. Антонова А.А., Сомова Е.И., Тимаева Э.А., Манджиева Н.Ю., Биймурзаева А.Т. Эффективность оздоровления детей и подростков за время пребывания в летнем оздоровительном центре // Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40, № 5. С. 90–99. DOI: 10.17816/pmj40590-99.

3. Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Полфунтикова А.В., Иорданская Ф.А., Зюрин Э.А., Петрук Е.Н., Тарасова Л.В. Влияние систематических занятий спортом на физическое развитие и физическую подготовленность детей 6–10 лет // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2019. № 3. С. 5–14. DOI: 10.32521/2074-8132.2019.3.005-014.

4. Opala-Berdzik A., Głowacka M., Wilusz K., Kołacz P., Szydło K., Juras G. Quiet standing postural sway of 10 to 13-year-old, national-level, female acrobatic gymnasts // Acta Bioeng. Biomech. 2018. Vol. 20, Is. 2. P. 117–123.

5. Соловых Е.А. Диагностические возможности регистрации постурального баланса в стоматологии // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2014. Т. 19, № 6. С. 1986–1993.

6. Sozzi S., Ghai S., Schieppati M. Incongruity of Geometric and Spectral Markers in the Assessment of Body Sway // Front Neural. 2022. No. 13. P. 929132. DOI: 10.3389/fneur.2022.929132.

7. Никитюк И.Е., Кононова Е.Л., Гаркавенко Ю.Е. Особенности нарушения баланса тела у детей с односторонним укорочением нижней конечности // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста // 2019. Т. 7. № 3. С. 45–54. DOI: 10.17816/PTORS7345-54.

8. Никитюк И.Е., Савина М.В. Двухплатформенный метод оценки стабильности вертикального баланса тела у детей раннего возраста, занимающихся спортом // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 1. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=33248 (дата обращения: 14.02.2024). DOI: 10.17513/spno.33248.

9. Kirby R.L., Price N.A., MacLeod D.A. The influence of foot position on standing balance // J Biomech. 1987. Vol. 20, Is. 4. P. 423–427. DOI: 10.1016/0021-9290(87)90049-2.

10. Казенников О.В., Киреева Т.Б., Шлыков В.Ю. Исследование вертикальной позы человека при стоянии с разной ориентацией стопы одной или обеих ног // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 5. С. 37–45. DOI: 10.31857/S0131164620050057.

11. Andreeva A., Melnikov A., Skvortsov D., Akhmerova K., Vavaev A., Golov A., Draugelite V., Nikolaev R., Chechelnickaia S., Zhuk D., Bayerbakh A., Nikulin V., Zemková E. Postural stability in athletes: The role of sport direction // Gait Posture. 2021. No. 89. P. 120–125. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2021.07.005.

12. Доценко В.И., Усачев В.И., Морозова С.В., Скедина М.А. Современные алгоритмы стабилометрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике // Медицинский совет. 2017. № 8. С. 116–122. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-116-122.

13. Gibbons C.T., Amazeen P.G., Likens A.D. Effects of Foot Placement on Postural Sway in the Anteroposterior and Mediolateral Directions // Motor Control. 2019. Vol. 23, Is. 12. P. 149–170. DOI: 10.1123/mc.2017-0074.

14. Oliveira J.V., Azzi N.M., Coelho D.B., Teixeira L.A. Differential activation of the planter flexor muscles in balance control across different feet orientations on the ground // J Electromyogr Kinesiol. 2022. No. 62. P. 102625. DOI: 10.1016/j.jelekin.2021.102625.

15. Azzi N.M., Coelho D.B., Teixeira L.A. Automatic postural responses are generated according to feet orientation and perturbation magnitude // Gait Posture. 2017. No. 57. P. 172–176. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.06.003.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 617.735-002

ПАТТЕРН-ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ

Попова Н.В.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru

Аннотация. Тяжелая и прогностически неблагоприятная форма ретинопатии – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных. При отсутствии своевременного диагностического обследования прогноз у маленьких пациентов крайне неблагоприятен. Цель работы – оценить эффективность паттерн-лазеркоагуляции при лечении задней агрессивной ретинопатии на конкретном клиническом примере. Клинический пример: пациентка П. рождена от первой беременности, первых родов на сроке 25 недель массой 830 г. Диагноз: задняя агрессивная ретинопатия обоих глаз. Ребенку выполнили непрямую бинокулярную офтальмоскопию, В-сканирование – TOMEY UD-8000 (Япония). Лазеркоагуляцию выполняли на паттерн-офтальмокоагуляторе Pascal-532 (Opticmedica, США) с использованием роговичной линзы VOLK. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных требует наблюдения, раннего выявления и своевременного лечения. При осмотрах глубоко недоношенных детей следует обращать внимание на перипапиллярную зону, так как она является местом наиболее частого начала отслойки сетчатки. Перспективным методом лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных является паттерн-лазеркоагуляция, которая значительно уменьшает продолжительность общей анестезии недоношенному ребенку и лазерного воздействия. При прогрессировании активной фазы задней агрессивной ретинопатии недоношенных повторные лазерные сеансы неэффективны, а также и хирургическое лечение V стадии в начале рубцового процесса. Лечение данной патологии должно выполняться в максимально короткие сроки, при появлении первых неблагоприятных признаков прогрессии заболевания для предотвращения нежелательных осложнений.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, паттерн-лазеркоагуляция, сетчатка, клинические проявления

PATTERN LASER COAGULATION IN THE TREATMENT OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY

Popova N.V.

The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru

Annotation. The most severe and predictably unfavorable is the form of retinopathy: posterior aggressive retinopathy of the premature. In the absence of a timely diagnostic examination, the prognosis in small patients is extremely unfavorable. Purpose: to evaluate the effectiveness of laser-pattern coagulation in the treatment of posterior aggressive retinopathy on a specific clinical example. Clinical example: Patient P. is born from the first pregnancy, I labor 25 weeks weight 830. Diagnosis: Posterior aggressive retinopathy of both eyes. The child performed indirect binocular ophthalmoscopy, B-scanning – "TOMEY" UD-8000 (Japan). The laser coagulation was performed on the Rascal-532 (US Opticmedica) ophthalmococagulator pattern using the VOLK corneal lens. Conclusions: Posterior aggressive retinopathy of prematurity requires observation, early detection and timely treatment. The peripapillary zone should be taken into account when examining children who are immature, as it is the site of the most frequent beginning of retinal detachment. A promising treatment for posterior aggressive retinopathy of premature babies is laser-coagulation, which significantly reduces the duration of general anesthesia to premature babies and laser exposure. If the active phase of the posterior aggressive retinopathy progresses, repeated laser sessions are ineffective, as well as surgical treatment of the V stage at the beginning of the scar process. Treatment of this pathology should be carried out as soon as possible, when the first adverse signs of disease progression to prevent unwanted complications.

Keywords: retinopathy of premature, laser coagulation pattern, retina, clinical manifestations

Достаточно опасной и тяжелой формой ретинопатии недоношенных является задняя агрессивная (ЗАРН), имеющая неблагоприятный прогноз для зрительных функций. При осмотре офтальмологом глубоко недоношенных детей, особенно с тяжелым соматическим статусом, очень важно своевременно диагностировать патологию и определить дальнейший подход в лечении маленьких пациентов. Своевременное лечение этой патологии может предотвратить потерю зрения с раннего детского возраста [1–3].

В 2005 г. Международный комитет по классификации ретинопатии недоношенных (РН) предложил дополнения к действующей классификации, задняя агрессивная ретинопатия недоношенных была выделена как самостоятельная форма течения активной РН [1, 4, 5]. Это связано с появлением современных цифровых систем для визуа-

лизации глазного дна у недоношенных младенцев (ретинальная педиатрическая система RetCam), которые позволили расширить представление о клинических проявлениях ретинопатии недоношенных. Заднюю агрессивную РН подразделяют на шесть стадий:

− субклиническая;
− ранних клинических проявлений;
− манифестации;
− развитая;
− далеко зашедшая;
− терминальная.

Благоприятный и неблагоприятный тип течения дифференцируют на второй и третьей стадии патологии. Своевременное выполнение лазеркоагуляции приводит в большинстве случаев к регрессу заболевания с дальнейшим положительным прогнозом в отношении зрительных функций при благоприятном течении [6]. В свою очередь, при неблагоприятном – несмотря на выполненную лазерную операцию – происходит дальнейшее прогрессирование патологического процесса и риск потери зрительных функций остается попрежнему высоким [1, 7].

Частота возникновения задней агрессивной РН на территории России варьирует от 7 до 24 % [1, 7]. Патология характерна для детей, рожденных на сроке 28–31 недель, маловесных младенцев с бронхолегочной дисплазией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также анемией недоношенных. Для нее характерны симметричность процесса, отсутствие четкой стадийности (как при классическом течении активной РН) и самостоятельного регресса. Течение заболевания молниеносное. Процесс локализуется в I–II зонах глазного дна. При развитии данной формы наблюдается резкое расширение сосудов заднего полюса (от 1:3 до 1:6) и их витиеватость во всех квадрантах до появления демаркационного вала и экстраретинальной пролиферации. Для задней агрессивной ретинопатии характерны интра- и преретинальные геморрагии (нередко массивные), возможна экссудация в стекловидное тело, ригидность зрачка, новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) и персистирующая хрусталиковая сумка [8], что существенно препятствует детализации глазного дна при офтальмоскопии и выполнении лазерного лечения. При отсутствии лечения очень быстро прогрессирует до V стадии ретинопатии недоношенных [9–11].

В многочисленных литературных источниках очень подробно представлены выраженные клинические проявления ЗАРН, но представление о сроках их возникновения и ранних признаках болезни не отмечено. Учитывая, что патология развивается стремительно быстро, для выполнения своевременного лечения в обязательном порядке следует внимательно проводить скрининг и мониторинг изменений на глазном дне у глубоко недоношенных детей из группы риска [6, 12].

«Золотой стандарт» в лечении ретинопатии недоношенных – лазеркоагуляция аваскулярной зоны. По данным зарубежной литературы, эффективность от лазерного лечения составляет 60–72 %, а благоприятное течение заболевания после выполненной лазеркоагуляции не превышает 45 % [7]. Паттерн-лазеркоагуляция является перспективным способом лечения, так как уменьшается время лазерного воздействия, сокращается и наркозное пособие недоношенному ребенку, а также возможно выполнять необходимый объем вмешательства одним сеансом.

Главный признак стабилизации патологического процесса – отсутствие прогресса. Отсутствует нарастание тяжести заболевания, начинается процесс замещения активных проявлений ретинопатии недоношенных рубцовой тканью, уменьшается сосудистая активность. Перечисленные признаки должны быть отмечены как минимум на двух последовательных осмотрах.

Цель работы – оценить эффективность паттерн-лазеркоагуляции при лечении задней агрессивной ретинопатии на конкретном клиническом примере.

Клинический пример.

Пациентка П. рождена от первой беременности, первых родов на сроке 25 недель массой 830 г. С момента рождения и до момента операции пациентка была кислородозависима.

Соматический статус: Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения, врожденная пневмония, ДН III, энцефалопатия новорожденного тяжелой степени, перивентрикулярные кровоизлияния справа, IV степени слева, гипертензионно- гидроцефальный синдром, тяжелая асфиксия при рождении. Врожденный гипотиреоз.

Ребенку выполнили непрямую бинокулярную офтальмоскопию, В-сканирование – TOMEY UD-8000 (Япония).

При осмотре офтальмологом на сроке 33 недель (на 8-й неделе жизни), масса – 1600 г., выставлен диагноз: Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных на оба глаза.

Офтальмологический статус:

Оба глаза – не инъецированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, ригидный зрачок, сохраняется персистирующая зрачковая мембрана (англ. tuni-

са vasculosa lentis), которая свидетельствует о врожденной аномалии мезодермальной ткани радужной оболочки. В стекловидном теле глиоз, выраженная неоваскуляризация.

Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва монотонный, неоваскуляризация, мазки крови на поверхности, контуры четкие. По всей сетчатке неоваскуляризация с глиозом, аваскулярные зоны протяженностью 12 часовых поясов и доходят до I зоны. Артерии и вены полнокровны, извиты.

Глазное дно левого глаза: диск зрительного нерва монотонный, неоваскуляризация, мазки крови на поверхности, контуры четкие. По всей сетчатке неоваскуляризация с глиозом, аваскулярные зоны протяженностью 12 часовых поясов и доходят до I зоны. Артерии и вены полнокровны, извиты.

По данным В-сканирования – сетчатка утолщена, особенно в верхних отделах, на правом глазу возможна локальная отслойка в верхневнутреннем квадранте.

Назначена паттерн-лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки на оба глаза, которая была выполнена в течение 72 ч с момента установки диагноза.

Перед выполнением паттерн-лазеркоагуляции пациента осматривает врач- анестезиолог, осуществляется инстилляция м-холиноблокатора + альфа-адреномиметика (Мидримакс) в конъюнктивальную полость. Ребенка укладывают на бок на специальный стол-приставку с возможной настройкой высоты подъема. Паттерн-лазеркоагуляцию проводили под действием ингаляционного наркоза (смесь севофлурана и кислорода), интубации трахеи ларингеальной маской.

Метод паттерн-лазеркоагуляции.

Лазерное лечение выполняли на паттерн-офтальмокоагуляторе Pascal-532 (Opticmedica, США), с использованием роговичной линзы VOLK.

От крайней периферии до демаркационного вала, по всей площади аваскулярной сетчатки по порядку покрывали лазерными аппликатами в виде матричных паттернов. В зависимости от конфигурации паттернов располагали их по отношению друг к другу на расстоянии, аналогичном интервалу между лазерными точками в каждом паттерне. Интервал между лазерными коагулятами менялся от 0,25 до 0,5 диаметра коагулята. По завершению лазерной процедуры на свободные зоны аваскулярной сетчатки дополнительно наносили лазерные аппликаты с использованием матричных паттернов или одиночным импульсом. Энергетические параметры лазерной коагуляции: мощность излучения от 500–700 мВт, экспозиция 0,03, диаметр пятна 400 микрон (мкм) [13]. В соответствии с протяженностью аваскулярных зон объем вмешательства составлял от 1800 до 2300 лазерных аппликатов и выполнялся однократной процедурой.

Критериями эффективности лазерной коагуляции сетчатки служили такие клинические признаки, как уменьшение, уплощение и исчезновение демаркационного вала, регресс экстраретинальной пролиферации, уменьшение диаметра магистральных сосудов, уменьшение толщины сетчатки. Все перечисленные показатели свидетельствуют о регрессе заболевания.

При осмотре на 5-е сутки после выполненной лазеркоагуляции была отмечена положительная динамика.

Офтальмологический статус:

Оба глаза – не инъецированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, ригидный зрачок, сохраняется персистирующая зрачковая мембрана (tunica vasculosa lentis).

Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва монотонный, границы четкие, в макулярной зоне (MZ) без очаговых изменений, лазеркоагуляты, доходящие до аркад, на периферии осмотр затруднен. Ретинальных геморрагий стало меньше.

Глазное дно левого глаза: диск зрительного нерва прикрыт кровью, в макулярной зоне (MZ) атрофические очажки вне фовеолярной васкулярной зоны, лазеркоагуляты по всей сетчатке. На периферии осмотр затруднен. Ретинальных геморрагий стало меньше.

Офтальмоскопически отмечается положительная динамика.

В-сканирование: Оба глаза – состояние без изменений. На левый глаз в области заднего полюса шварта, толщина сетчатки неравномерная. Назначено динамическое наблюдение через 10 дней.

Офтальмологический статус при осмотре через 10 дней:

Оба глаза – не инъецированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, ригидный зрачок, сохраняется tunica vasculosa lentis.

Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва монотонный, границы четкие, в MZ без очаговых изменений, лазеркоагуляты, доходящие до аркад, появился широкий аваскулярный вал во II–III зонах протяженностью около 12 часовых поясов.

Глазное дно: диск зрительного нерва прикрыт кровью, в стекловидном теле частичный гемофтальм. Перипапиллярно – глиоз, неоваскуляризация. На периферии появился широкий аваскулярный вал протяженностью 12 часовых поясов, вдоль вала геморрагии, лазеркоагуляты по всей сетчатке. Отрица-

тельная динамика картины глазного дна ребенка обусловлена тяжелым соматическим статусом. В связи с отсутствием стабилизации процесса и положительной динамики (сохраняется геморрагическая активность, прогрессия ишемических процессов), рекомендовано дополнительное проведение паттерн-лазеркоагуляции по вышеописанной методике.

Энергетические параметры лазерной коагуляции: мощность излучения – 700 мВт, экспозиция 0,03 с, диаметр пятна 400 мкм. Количество лазерных аппликатов составило от 1900 до 1400, что обусловлено площадью аваскулярного пространства. Необходимый объем лазеркоагуляции проведен одним сеансом.

В течение месяца у ребенка отмечалось стабильное состояние.

Офтальмологический статус через 4 недели:

Оба глаза – не инъецированы. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, ригидный зрачок.

Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва монотонный, границы четкие, в MZ хорошо выраженные атрофические очаги, вся сетчатка обработана лазером. Сосуды узкие.

Глазное дно левого глаза: диск зрительного нерва бледноват, витреальная шварта с геморрагиями прикрыта кровью, локальный витреальный глиоз с неоваскуляризацией в верхненаружном сегменте. В стекловидном теле частичный гемофтальм. Активность патологического процесса сохраняется, что обусловлено отсутствием стабилизации общего состояния пациентки.

В-сканирование: Правый глаз – в наружных сегментах оболочки утолщены до 1,01 мм, преретинальные помутнения, на левый глаз сохраняются грубые шварты в средних отделах стекловидного тела, сохраняются гиперэхогенные помутнения, оболочки прилежат, определяются тракции.

Выраженная сосудистая активность, увеличение отека сетчатки, прогрессирование фиброваскулярной пролиферации с одновременно развивающейся отслойкой сетчатки свидетельствовали об отсутствии регресса задней агрессивной ретинопатии недоношенных после выполненной паттерн-лазеркоагуляции, что и определило показания к хирургическому вмешательству [14].

Пациентка направлена в ФГАУ «Микрохирургия глаза» в г. Санкт-Петербурге, где после обследования было рекомендовано и выполнено витреоретинальное вмешательство на левый глаз.

При осмотре через 32 недели офтальмологический статус следующий:

Правый глаз – не инъецирован. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва монотонный, границы четкие, в MZ – деструкция пигментного эпителия. Сетчатка обработана лазером с хорошей атрофией в полном объеме.

Левый глаз – уменьшен в размерах. Роговица прозрачная, передняя камера мельче среднего, послеоперационная афакия. Глазное дно: тотальная отслойка сетчатки. Паттерн-лазеркоагуляция оказалась неэффективной на поздней стадии ретинопатии недоношенных.

Диагноз:

Правый глаз: Ретинопатия недоношенных, регресс. Миопия высокой степени.

Левый глаз: Ретинопатия недоношенных, V стадия. Субатрофия глазного яблока. Афакия. Отслойка сетчатки.

Срок наблюдения ребенка составил 36 месяцев.

К преимуществам данной методики лазеркоагуляции следует отнести значительное уменьшение времени сеанса в 2,5 раза за счет нанесения группы аппликатов по предварительно выбранному паттерну с высокой точностью, что полностью исключает возможное перекрывание лазерных коагулятов между собой и отсутствие эффекта гиперкоагуляции. Паттерн-лазеркоагуляцию при ретинопатии недоношенных можно отнести к перспективному методу лечения.

Выводы

1. ЗАРН – тяжелая форма ретинопатии недоношенных, которая поражает детей с крайне тяжелой сопутствующей патологией, требующей наблюдения и лечения офтальмологов и неонатологов.

2. Особого внимания при осмотрах у глубоко недоношенных детей заслуживает перипапиллярная зона, так как является местом наиболее частого начала отслойки сетчатки.

3. Для достижения наилучшего результата хирургическое лечение ЗАРН должно выполняться в максимально короткие сроки, при появлении первых неблагоприятных признаков прогрессии заболевания.

Список литературы

1. Sanghi G., Dogra M.R., Katoch D., Gupta M. Aggressive posterior retinopathy of prematuritu in infants ≥ 1500 g birth weight // J Ophthalmol. 2014. Vol. 62, Is. 2. P. 254–257. DOI: 10.4103/0301-4738.128639.

2. Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. № 2. С. 28–32.

3. Попова Н.В., Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л. Ретинопатия недоношенных // Офтальмология. 2021. Т. 18, № 3. С. 399–407.

4. Kumawat D., Sachan A., Shah P., Chawla R., Chandra P. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding // Eye (Lond). 2021. Vol. 35, Is. 4. P. 1140–1158. DOI: 10.1038/s41433-021-01392-6.

5. Narnaware SH, Bawankule PK, Raje D. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (APROP): LASER as the Primary Modality of Treatment. // J Ophthalmic Vis Res. 2021. Vol. 16, Is. 3. P. 400–407. DOI: 10.18502/jovr.v16i3.9437.

6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных, основанная на клинических и морфометрических критериях // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 2. С. 29–32.

7. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения ретинопатии недоношенных первой зоны // Вестник офтальмологии. 2013. № 3. С. 24–27.

8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Ретинопатия недоношенных. Патогенез, классификация, лечение задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Обзор литературы // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. Т. 10, № 2. С. 8–16.

9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Панамарева С.В. Тактика хирургии отслойки сетчатки при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазерного лечения // Бюллетень СО РАМН. 2015. Т. 35, № 1. С. 28–32.

10. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных с использованием паттерновой технологии лазеркоагуляции сетчатки // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34, № 3. С. 98–103.

11. Hwang C., Hubbard G., Hutchinson A., Lambert S. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5- Year Retrospective Analysis // Ophthalmolody. 2015. Vol. 122, Is. 5. P. 1008–1015. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.017.

12. Erol M., Coban D., Sari E. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity // Arg. Bras. Oftalmol. 2015. Vol. 78, Is. 6. P. 340–343. DOI: 10.5935/0004-2749.20150090.

13. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л. Новые технологии лазерного лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Лазерная медицина. 2011. Т. 15, № 2. С. 25–28.

14. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н. Эффективность использования жидких перфторорганических соединений при хирургическом лечении активных стадий ретинопатии недоношенных // Медицина. 2016. № 3. С. 1–7.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 615.3:616-01/09

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Корнякова В.В., Муратов В.А., Лацерус К.В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: bbk_2007@inbox.ru

Аннотация. Целью литературного обзора явилось установление роли полифенольных соединений в профилактике и лечении ряда патологических состояний. Выявлено, что полифенольные производные играют важную роль в профилактике и лечении хронических и дегенеративных заболеваний, а также таких состояний, как рак, язва желудка, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. В обзоре представлены сведения о продуктах с наибольшим содержанием полифенолов, об эффектах каждой подгруппы полифенолов, их влиянии на организм человека, а именно на развитие и течение заболеваний. В ходе анализа литературных источников также выяснена и раскрыта роль полифенолов как средств антиоксидантной терапии. Полифенолы, обладая антиоксидантной активностью, снижают вредное воздействие на клетки свободных радикалов кислорода. Также установлена роль полифенольных соединений в качестве фитоэстрогенов, которые способны компенсировать или замещать действие эстрогенов, что невероятно важно для профилактики возникновения раковых опухолей, в частности рака молочной железы и шейки матки. Сделан вывод о том, что полифенолы играют значимую роль в профилактике различных заболеваний, а также о необходимости корректировки питания пациента в пользу продуктов, содержащих полифенолы, для того, чтобы повысить эффективность лечения. Именно поэтому следует как можно больше говорить пациентам о пользе полифенолов и рассказывать, какие продукты им лучше всего включать в рацион питания.

Ключевые слова: полифенолы, антиоксиданты, флавоноиды, стильбены, лигнаны, кверцетин, рутин, катехины

USE OF POLYPHENOLS IN MEDICINE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASES

Kornyakova V.V., Muratov V.A., Latserus K.V.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: bbk_2007@inbox.ru

Annotation. The purpose of the literature review was to establish the role of polyphenolic compounds in the prevention and treatment of a number of pathological conditions. It has been revealed that polyphenolic derivatives play an important role in the prevention and treatment of chronic and degenerative diseases, as well as conditions such as cancer, gastric ulcers, diabetes mellitus, cardiovascular and neurodegenerative diseases. The review provides information about products with the highest content of polyphenols, the effects of each subgroup of polyphenols, their impact on the human body, namely on the development and course of diseases. During the analysis of literary sources, the role of polyphenols as antioxidant therapy was also clarified and disclosed. Polyphenols, having antioxidant activity, reduce the harmful effects of oxygen free radicals on cells. The role of polyphenolic compounds as phytoestrogens has also been established, which can compensate or replace the effect of estrogens, which is incredibly important for the prevention of cancer, in particular breast and cervical cancer. It was concluded that polyphenols play a significant role in the prevention of various diseases, as well as the need to adjust the patient's diet in favor of products containing polyphenols in order to increase the effectiveness of treatment. That is why patients should talk as much as possible about the benefits of polyphenols, tell them which foods are best to include in their diet and what effect they will get from it.

Keywords: polyphenols, antioxidants, flavonoids, stilbenes, lignans, quercetin, rutin, catechins

Полифенольные антиоксиданты часто вызывают интерес из-за широко распространенного научного мнения о том, что они могут помочь снизить заболеваемость некоторыми видами рака, сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями, повреждения ДНК и даже могут обладать антивозрастными свойствами. Воздействие полифенолов на здоровье зависит от потребляемого количества и от их биодоступности. Диета, богатая полифенольными формами антиоксидантов, обладает профилактическим действием в отношении развития заболеваний, связанных с процессами старения [1–3]. В этом обзоре рассматриваются полифенольные антиоксиданты в отношении здоровья, болезней и старения.

Цель исследования – выяснить эффективность полифенолов в профилактике и лечении ряда заболеваний.

Материалы и методы исследования

Анализ отечественной и зарубежной литературы с использованием платформы Pubmed, eLibrary, базы данных Scopus, Web of Science.

Результаты исследования и их обсуждение

Полифенолы – большая группа химических соединений, где на одну молекулу

приходится более одной фенольной группы. Они способны активироваться в желудочно-кишечном тракте и связывать свободные радикалы, а также цитокины воспаления. Полифенольные соединения подразделяются на фенольные кислоты, флавоноиды, стильбены и лигнаны. Флавоноиды обладают высокой антиоксидантной активностью и защищают альфа-токоферол от окисления. Научные данные свидетельствуют, что флавоноиды играют роль сигнальных молекул, которые заставляют специфические гены синтезировать необходимые РНК и белки [4, 5]. Они также способствуют защите организма от опасного воздействия ксенобиотиков – химических веществ, которые не участвуют в биохимических процессах и, по сути, являются чужеродными для человеческого организма. Отмечено, что флавоноиды способствуют более эффективному заживлению ожоговых ран за счет антиоксидантной активности, это подтверждает ряд исследований [6, 7].

Кверцетин – это флавоноид, который во многих исследованиях был признан отличным антиоксидантом, он обладает противовоспалительными свойствами, может применяться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает противовирусное, противоаллергическое и антипролиферативное действие [8, 9]. Кверцетин (3,3’,4’,5,7-пентагидроксифлавон) упоминается в 21663 статьях, индексируемых в Scopus, и важен, вероятно, из-за его относительно высокой биодоступности. Он присутствует во фруктах, овощах, а также является компонентом многих пищевых добавок и растительных лекарственных средств, содержащихся в форме гликозидов кверцетина. В большинстве случаев одна или несколько групп сахаров (молекул глюкозы) часто связаны с 3-положением кверцетина. Лук – один из основных источников гликозидов кверцетина, а кверцетин-4’-O-β-D-глюкозид (Q4’G) и кверцетин-3,4’-β-O-D-диглюкозид (Q3,4’diG) обнаружены исключительно в луке [10].

Настоящее исследование показало, что рак, диабет и заболевания пищеварительной системы являются тремя наиболее распространенными заболеваниями, которые лечат с включением кверцетина. За последние пять лет ожирение также стало объектом дозозависимого лечения кверцетином. По имеющимся данным, диета, богатая кверцетином, оказывает значительное влияние на пациентов с ожирением [11]. Это соединение может стать оптимальным средством, не только для лечения ожирения, но и диабета. Что касается антибактериального действия кверцетина, то в последнее время этому соединению уделяется больше внимания при лечении заболеваний полости рта. Согласно результатам, полученным с помощью клеточных культур или животных моделей, кверцетин является хорошим кандидатом для разработки лекарств растительного происхождения [12].

Рутин – еще один наиболее изученный полифенол, который является основной гликозидной (3-O-рамноглюкозидной) формой кверцетина и наиболее распространенным флавонолом в овощах и фруктах. Это соединение является важным флавоноидом, который употребляется людьми как часть ежедневного рациона. Он также известен как витамин Р и кверцетин-3-O-рутинозид. Рутин тщательно изучался на предмет его различных фармакокинетических параметров с использованием различных моделей на животных, а также на добровольцах при проведении исследований на человеке. Считается, что рутин имеет пользу для поддержания здоровья [13]. Это соединение обладает значительной антиоксидантной активностью. Рак, гипертония и гиперхолестеринемия – основные хронические заболевания, которые можно лечить с помощью рутина. В клиническом исследовании с участием 30 пациентов с диабетом, показано, что добавление рутина в схему лечения может снижать уровень ЛПНП [14]. Исследования свидетельствуют, что рутин играет значительную роль в комплексном лечении диабета [15].

Катехины ((2R,3S)-2-(3,4-дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2H-хромен-3,5,7-триол) представляют собой еще одну группу полифенолов, встречающуюся в листьях *Camellia sinensis*. Помимо зеленого чая, яблоки, виноград, груши и вишня являются одними из основных источников катехинов. Около 10% сухой массы листьев зеленого чая составляют катехины, в том числе 50% – эпигаллокатехингаллат, 19–30% – эпигаллокатехин, 10–13% –эпикатехингаллат и 6–10% – эпикатехин [16]. Эпигаллокатехингаллат является наиболее доминирующей формой катехина в зеленом чае. По оценкам, ежедневное потребление катехина составляет 18–50 мг/день. Хотя катехины не являются необходимыми для питания человека, они помогают улучшить здоровье человека, предотвращая различные заболевания.

Согласно как эпидемиологическим, так и экспериментальным исследованиям, рак, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и старение являются основными заболеваниями, в отношении которых эффективны катехины. Как и другие полифенолы, эти соединения обладают большим потенциалом антиоксидантной активности. Хотя

исследования *in vitro* хорошо установили антиоксидантную активность этих соединений, клинические исследования этих соединений ограничены [17, 18].

Стильбены – группа природных, синтетических и полусинтетических биологически активных веществ. Основными пищевыми источниками являются плоды винограда, черники, голубики, арахиса, какао. Они обладают также выраженными антиоксидантными свойствами. Стильбены повышают тонус и устойчивость организма к стрессорным факторам окружающей среды, улучшают адаптивные возможности нервной и иммунной систем, проявляют противоопухолевую, кардиопротекторную и гиполипидемическую активность, ингибируют процессы перекисного окисления липидов [19].

Лигнаны – полифенолы, которые содержатся в некоторых растениях и обладают выраженным противоопухолевым действием. Ученые выяснили, что лигнаны являются великолепными фитоэстрогенами и антиоксидантами [20]. В литературных источниках встречаются подтверждения значительной антиоксидантной активности лигнанов лимонника китайского и 7-гидроксиматаирезинола, выделенного из ели обыкновенной [21, 22]. Фитоэстрогенами называют природные соединения, которые действуют на организм человека подобно стероидным гормонам. В тех случаях, когда вырабатываемых собственной эндокринной системой эстрогенов недостаточно, например в период менопаузы, фитоэстрогены способны компенсировать или замещать действие эстрогенов. Это важно для профилактики возникновения раковых опухолей, в частности рака молочной железы. Лигнаны способны восстанавливать защитный барьер кожи благодаря антиоксидантному действию и замедлять процессы ее старения, повышая синтез коллагена и эластина, благодаря чему кожа остается молодой и красивой [23].

Лечение и профилактика рака являются большой задачей для всего научного сообщества. Коррекция диеты является важным подходом к борьбе с раком. Потребление фруктов и овощей может иметь защитный эффект против нескольких видов рака, таких как рак пищевода, толстой кишки, молочной железы, эндометрия и почек [24]. Природные полифенолы обладают противораковым действием, главным образом благодаря их мощному антиоксидантному и противовоспалительному действию, а также их эффективности для модуляции молекулярных мишеней и сигнальных путей, связанных с жизнеспособностью клетки, делением, пролиферацией; иммунными реакциями, ферментами детоксикации, ангиогенезом и другими процессами. Дельфинидин обладает значительной противораковой активностью. В эксперименте на мышах установлено, что дельфинидин обладает эффективным химиопрофилактирующим действием, его применение ограничивает развитие рака молочной железы [25]. Также имеются исследования, подтверждающие, что дельфинидин способен ингибировать активность ксантиноксидазы, а следовательно, может найти применение для профилактики гиперурикемии [26]. Пеонидин-3-глюкозид и цианидин-3-глюкозид индуцируют апоптоз и избирательно снижают пролиферацию клеток и их аномальное развитие при раке молочной железы, а также подавляют рост клеток рака путем подавления экспрессии матриксной металлопротеиназы. Многие полифенольные соединения, такие как кверцетин, катехины, изофлавоны, лигнаны, флавоноиды, эллаговая кислота, антоцианидины, ксантогумол, ресвератрол, куркумин, показали защитные эффекты в ряде исследований на раковых моделях [27, 28].

Полифенолы из разных источников, таких как какао (содержит процианидины), чай (включает эпигаллокатехин); красный репчатый лук и желтый перец, в составе которых имеется кверцетин; виноград, содержащий флавоноиды – процианидины, транскофейную и транскумаровую кислоты; яблоки, содержащие флаван-3-олы, гидроксикоричные кислоты, флавонолы, дигидрохалконы и антоцианидины; цитрусовые, богатые флавоноидами, необходимы для поддержания работы сердечно-сосудистой системы [29–32]. В настоящее время предположено, что полифенолы, обладая антитромботическим, противовоспалительным и антиагрегационным свойствами, улучшают функцию эндотелия и уменьшают агрегацию тромбоцитов. Имеются доказательства, что у людей, рацион питания которых насыщен флавоноидами, риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний ниже [33]. Антоцианы, поступающие с пищей, подобно другим полифенолам, метаболизируются с формированием активного метаболита, который обладает противовоспалительными свойствами и снижает угрозу инфаркта миокарда у мужчин и женщин, оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [34, 35].

Сахарный диабет является одним из самых серьезных и распространенных заболеваний среди населения. Диеты, богатые полифенолами, обладают потенциалом защиты от диабета 2 типа. Полифенольные соединения стимулируют секрецию инсулина, гормона, который необходим для поддержа-

ния нормального уровня глюкозы в крови. Предположено, что регулярное употребление продуктов, богатых полифенолами, снижает риск развития диабета 2 типа [36, 37]. Среди полифенольных соединений антоцианы и процианидины обладают наиболее сильным антидиабетическим действием, они содержатся в красных, фиолетовых и синих продуктах, таких как смородина и другие ягоды, виноград, а также в какао, кофе и зеленом чае. Применение флавоноидов с пищей снижает риск возникновения не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и сахарного диабета [38, 39].

Болезнь Альцгеймера является еще одним широко распространенным нейродегенеративным заболеванием, которое связано с повреждением структуры и функции нервов и в итоге приводит к гибели нервных клеток в мозге человека, поражая пожилых людей во всем мире. Окислительное нарушение, как результат чрезмерного генерирования активных форм кислорода (АФК), играет значительную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Чрезмерное производство АФК ведет к повреждению ДНК, липидов и белков. Неравенство в статусе прооксидант – антиоксидант приводит к повреждению клеток. Однако АФК удаляются защитными механизмами, называемыми ферментативными и неферментативными антиоксидантами. Полифенольные соединения, обладая антиоксидантными свойствами, вызывают и нейропротекторный эффект. Антиоксидантные свойства полифенолов из фиников, гранатового сока и инжира способствуют снижению проявлений когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, что обусловлено поддержанием баланса в антиоксидантной системе [39].

Язвенная болезнь также представляет серьезную угрозу для здоровья человека [40]. Несмотря на достижения медицины, лечение язвенной болезни и связанных с ней осложнений остается сложной задачей. Природные полифенолы обладают многочисленными полезными свойствами для функционирования желудочно-кишечного тракта, оказывая спазмолитическое, антисекреторное, противодиарейное, противоязвенное и антиоксидантное действие. Именно с наличием полифенольных компонентов связаны терапевтические преимущества различных традиционных и дополнительных лекарственных средств при лечении язвенной болезни [41, 42].

Кишечная микробиота играет ключевую роль в регулировании биодоступности и биологической активности фенольных метаболитов, особенно это важно при включении в рацион пищи, содержащей высокомолекулярные полифенолы. Кроме того, пищевые полифенолы влияют на изменение состава или активности микробной популяции толстой кишки, стимулируя продукцию короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата, бутирата), которые питают клетки кишечника и сохраняют кишечный барьер или угнетают рост условно-патогенных бактерий [41]. Улучшение цитопротекции, эпителизации, неоваскуляризации и ангиогенеза играет ключевую роль в противоязвенном потенциале диетических полифенолов [42]. Кроме того, полифенолы снижают сосудистую проницаемость, инфильтрацию лейкоцитов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, опосредованное подавлением агентов клеточной и межклеточной адгезии. Пищевые полифенолы смягчают воспалительные реакции и подавляют провоспалительные цитокины в язвах слизистой оболочки за счет ингибирования внутриклеточных сигнальных путей воспалительного процесса [43]. Что касается важной роли оксидативного стресса в изъязвлении, то здесь реализуется уникальная способность полифенолов подавлять окислительное повреждение слизистой оболочки и обезвреживать свободные радикалы [44]. Опосредованные антиоксидантные свойства являются одними из основных противоязвенных и противовоспалительных механизмов полифенольных соединений. Например, антацидные и антисекреторные эффекты полифенолов опосредованы снижением Н+, К+ -АТФазной активности и их антигистаминной функцией [45].

Полифенольные соединения также проявляют антибактериальную активность. Фенольные соединения, обнаруженные во фруктах, вполне могут быть использованы в качестве потенциального природного антибактериального средства. Тропические фрукты, такие как гуава, хурма, а также сладкая смородина, обладают антиоксидантной и антибактериальной активностью, что подтверждает возможность их использования в качестве функционального питания [46, 47]. Эффекты фенольных соединений весьма гетерогенны: с одной стороны, они могут стимулировать рост бактерий, а с другой – обладают антибактериальной активностью, что связано с существованием различных бактериальных видов. Антибактериальное действие полифенолов объясняется изменением проницаемости клеточных мембран либо восстановлением различных внутриклеточных функций, обусловленных водородными связями фенольных соединений с ферментами, или изменением жесткости клеточной стенки за счет различных взаимодействий с клеточной мембраной [30, 48].

Важно отметить значение полифенольных соединений для отсрочивания возникновения утомления и профилактики переутомления в спорте. В зарубежных исследованиях приводятся подтверждения эффективности, в плане повышения работоспособности спортсменов, таких природных источников флавоноидов, как вербена лимонная, лимонник китайский и кверцетин [49, 50].

Заключение

Несбалансированное питание человека способствует росту хронических заболеваний, в том числе диабета, гипертонии, рака, язвы желудка, болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний. Полифенольные соединения обладают многочисленными полезными свойствами для здоровья человека. Подробная информация о биодоступности пищевых полифенолов поможет включать в рацион питания те из них, которые наиболее полезны для лечения соответствующих заболеваний и сохранения здоровья. Поэтому перед любым врачом стоит задача информировать своих пациентов о пользе продуктов, содержащих полифенолы, способах их приготовления, повышающих биодоступность полезных веществ. Продукты, богатые полифенолами, например фрукты, орехи и семена, не только благоприятно влияют на здоровье, но и повышают качество и продолжительность жизни.

Список литературы

1. Праскова Ю.А., Киселева Т.Ф., Резниченко И.Ю., Фролова Н.А., Шкрабтак Н.В., Лоуренс Ю. и др. Биологически активные вещества *Vitis amurensis* Rupr. для профилактики преждевременного старения // Техника и технология пищевых производств. 2021. Т. 51, № 1. С. 159–169. DOI: 10.21603/2074-9414-2021-1-159-169.

2. Платонова Е.Ю., Плюснин С.Н., Шапошников М.В., Москалев А.А. Арония черноплодная (*Aronia melanocarpa*) как источник соединений с потенциальной геропротекторной активностью // Вестник института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. 2019. № 2 (209). С. 2–9. DOI: 10.31140/j.vestnikib.2019.2(209).1.

3. Теличко Д.С., Касимова Р.М. Полифенольная фракция бергамота противодействует старению кератиноцитов человека, индуцированному ультрафиолетом // Моя профессиональная карьера. 2021. № 20. С. 169–175.

4. Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. Genes & Nutrition. 2014. Vol. 9, Is. 400. DOI: 10.1007/s12263-014-0400-z.

5. Ha S.K., Park H.Y., Eom H., Kim Y., Choi I. Narirutin fraction from citrus peels attenuates LPS-stimulated inflammatory response through inhibition of NF-κB and MAPKs activation. Food and Chemical Toxicology. 2012. Vol. 50, Is. 10. P. 498–504. DOI: 10.1016/j.fct.2012.07.007.

6. Vitale S., Colanero S., Placidi M., Di Emidio G., Tatone C., Amicarelli F., D'Alessandro A.M. Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. Molecules. 2022. Vol. 1, Is. 27 (11). P. 3566. DOI: 10.3390/molecules27113566.

7. Akhoondinasab M.R., Khodarahmi A., Akhoondinasab M., Saberi M., Iranpour M. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment. Burns. 2015. Vol. 41, Is. 1. P. 125–131. DOI: 10.1016/j.burns.2014.04.001.

8. Anand David A.V., Arulmoli R., Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. Pharmacogn Rev. 2016. Vol. 10, Is. 20. P. 84–89. DOI: 10.4103/0973-7847.194044.

9. Dagher O., Mury P., Thorin-Trescase N., Noly P.E., Thrin E., Carrier M. Therapeutic Potential of Quercetin to Alleviate Endothelial Dysfunction in Age-Related Cardiovascular Diseases. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021. Vol. 8. DOI: 10/3389/fcvm.2021.658400.

10. Ruiz-Canela M., Estruch R., Corella D., Salas-Salvadó J., Martinez-Gonzalez M.A. Mediterranean diet inversely associated with peripheral artery disease: The PREDIMED randomized trial // Journal of the American Medical Association. 2014. Vol. 311. P. 415–417. DOI: 10.1001/jama.2013.280618.

11. Zhao Y., Chen B., Shen J., Wan L., Zhu Y., Yi T., Xiao Z. The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017. Article ID 1459497. DOI: 10.1155/2017/1459497.

12. Kent K., Charlton K.E., Lee S., Mond J., Russell J., Mitchell P., Flood V.M. Dietary flavonoid intake in older adults: How many days of dietary assessment are required and what is the impact of seasonality? // Nutrition Journal. 2018. Vol. 17, Is. 7. P. 87–92.

13. Биджиева А.Э., Чиряпкин А.С. Обзор биологической активности рутина: противодиабетическая, антиоксидантная, противовоспалительная и противоопухолевая // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9, № 8. С. 48–57.

14. Sattanathan K., Dhanapal C.K., Umarani R., Manavalan R. Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus // Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2011. Vol. 1, Is. 8. P. 227–231.

15. Топоркова В.И., Вишняков Е.В., Сидоров К.О., Тернинко И.И., Ивкин Д.Ю. Оценка влияния минерального комплекса рутина на степень выраженности противодиабетической активности // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10 (4), С. 197–205. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-197-205.

16. Kim M.J., Kim J.H., Kim J.H., Kim Y.J. Comparative studies on the antioxidant capacities and catechin profiles of conventional and organic green tea // J. Korean Soc Appl Biol Chem. 2015. Vol. 58. P. 475–480. DOI: 10.1007/s13765-015-0045-7.

17. Соболева О.А., Минина В.И., Воробьева Е.Е., Милентьева И.С., Астафьева Е.А. Физиологическая роль катехинов зеленого чая // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2023. Т. 85, № 1 (95). С. 54–63.

18. Ahmad R.S., Butt M.S., Sultan M.T., Mushtaq Z., Ahmad S., Dewanjee S., De Feo V., Zia-Ul-Haq M. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia // Journal of translational medicine. 2015. Vol. 13. P. 79. DOI: 10.1186/s12967-015-0436-x.

19. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньщикова Е.Б. Растительные фенолы и аутофагия (обзор) // Биохимия. 2016. Т. 81, № 4. С. 429–447.

20. Teodor E.D., Moroeanu V., Radu G.L. Lignans from Medicinal Plants and their Anticancer Effect. 2020. Vol. 20, Is. 12. P. 1083–1090. DOI: 10.2174/1389557520666200212110513.

21. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В., Воробьева О.А., Крикунова Л.И. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комплементарной терапии гинекологических заболеваний // Гинекология. 2018. Т. 20, № 6. С. 25–30.

22. Левкович А.А., Онищук А.Г., Руденко Л.В. Препараты адаптогенов // Вестник научных конференций. 2018. № 4–1 (32). С. 65–67.

23. Draganescu D., Ibanescu C., Tamba B.I., Andritoiu C.V., Dodi G., Popa M.I. Flaxseed lignan wound healing formulation: characterization and in vivo therapeutic evaluation. International journal of biological macromolecules. 2015. Vol. 72. P. 614–623. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.012.

24. Briguglio G., Costa C., Pollicino M., Giambò F., Catania S., Fenga C. Polyphenols in cancer prevention: New insights (Review) // International Journal of Functional Nutrition. 2020. Vol. 1. Is. 2. DOI: 10.3892/ijfn.2020.9.

25. Yang X., Luo E., Liu X. et al. Delphinidin-3-glucoside suppresses breast carcinogenesis by inactivating the Akt/HOTAIR signaling pathway // BMC Cancer. 2016. Vol. 16, Is. 423. DOI: 10.1186/s12885-016-2465-0.

26. Jiahong Xie, Haoxin Cui, Yang Xu, Lianghua Xie, Wei Chen, Delphinidin-3-*O*-sambubioside: a novel xanthine oxidase inhibitor identified from natural anthocyanins. Food Quality and Safety. 2021. Vol. 5, Is. 9. DOI: 10.1093/fqsafe/fyaa038.

27. Bonfili L., Cecarini V., Amici M., Cuccioloni M., Angeletti M., Keller J.N., Eleuteri A.M. Natural polyphenols as proteasome modulators and their role as anti-cancer compounds // Federation of European Biochemical Societies journal. 2008. Vol. 275, Is. 22. P. 5512–5526. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06696.x.

28. Bhosale P.B., Ha S.E., Vetrivel P., Kim H.H., Kim S.M., Kim G.S. Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: a narrative review // Translational Cancer Research. 2020. Vol. 9, Is. 12. P. 7619–7631. DOI: 10.21037/tcr-20-2359.

29. Cristian Del Bo', Bernardi S., Marino M., Porrini M., Tucci M., Guglielmetti S., Cherubini A., Carrieri B., Kirkup B., Kroon P., Zamora-Ros R., Liberona N.H., Andres-Lacueva C., Riso P. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is there Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern? Nutrients. 2019. Vol. 11. P. 1355.

30. Kim K., Vance T.M., Chun O.K. Greater flavonoid intake is associated with improved CVD risk factors in US adults. British Journal of Nutrition. 2016. Vol. 115. P. 1481–1488. DOI: 10.1017/S0007114516000519.

31. Mendonça R.D., Gea A., Martin-Moreno J.M., Martinez-Gonzalez M.A., Pimenta A.M., Carvalho N.C., Bes-Rastrollo M., Lopes A.C.S. Total polyphenol intake, polyphenol subtypes and incidence of cardiovascular disease: The SUN cohort study // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2018. Vol. 29. P. 69–78. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.09.012.

32. Zhang L., Han Z., Granato D. Polyphenols in foods: Classification, methods of identification, and nutritional aspects in human health // Advances in food and nutrition research. 2021. Vol. 98. P. 1–33. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.02.004.

33. Micek A., Godos J., Del Rio D., Galvano F., Grosso G. Dietary Flavonoids and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis // Mol Nutr Food Res. 2021. Vol. 65, Is. 6:e2001019. DOI: 10.1002/mnfr.202001019.

34. Jacques P.F., Cassidy A., Rogers G., Peterson J.J., Dwyer J.T. Dietary flavonoid intakes and CVD incidence in the Framingham offspring cohort. British Journal of Nutrition. 2015. Vol. 114. P. 1496–1503. DOI: 10.1017/s0007114515003141.

35. Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R., Salas-Salvadó J., Fitó M., Martínez J.A., Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED Study. Advances in Nutrition. 2014. Vol. 5. P. 330–336. DOI: 10.3945/an.113.005389.

36. Oh J.S., Kwon O., Vijayakumar A., Kim H., Kim Y., Chang N. Association of dietary flavonoid intake with prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in Korean women aged ≥ 30 years // Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2017. Vol. 63. P. 51–58. DOI: 10.3177/jnsv.63.51.

37. Da Porto A., Cavarape A., Colussi G., Casarsa V., Catena C. & Sechi L.A. (2021). Polyphenols Rich Diets and Risk of Type 2 Diabetes // Nutrients. 2021. Vol. 13, Is. 5. P. 1445. DOI: 10.3390/nu13051445.

38. Grosso G., Stepaniak U., Micek A., Kozela M., Stefler D., Bobak M., Pajak A. Dietary polyphenol intake and risk of type 2 diabetes in the Polish arm of the health, alcohol and psychosocial factors in Eastern Europe (HAPIEE) study // British Journal of Nutrition. 2017. Vol. 118. P. 60–68. DOI: 10.1017/S0007114517001805.

39. Kola A., Dudek D., Valensin D. Metal Complexation Mechanisms of Polyphenols Associated to Alzheimer's Disease // Current medicinal chemistry. 2021. Vol. 28, Is. 35. P. 7278–7294. DOI: 10.2174/0929867328666210729120242.

40. Архипова А.А., Анищенко В.В. Характеристика язв желудка, осложненных кровотечением // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5. № 1. С. 42–46.

41. Ozdal T., Sela D.A., Xiao J., Boyacioglu D., Chen F., Capanoglu E. The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility // Nutrients. 2016. Vol. 8, Is. 2. P. 78. DOI: 10.3390/nu8020078.

42. Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдуль К.В. Полифенольные соединения черники: особенности биологической активности и терапевтических свойств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10–2. С. 221–228.

43. Farzaei M.H., Abdollahi M., Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer // World Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 21, Is. 21. P. 6499–6517. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6499.

44. Любителев А.В., Сивкина А.Л., Власова О.А., Белицкий Г.А., Студитский В.М. Механизмы действия растительных полифенолов на инициацию канцерогенеза // Успехи молекулярной онкологии. 2023. № 10 (2). С. 30–41. DOI: 10.17650/2313-805X2023-10-2-30-4.

45. Sánchez-Fidalgo S., Cárdeno A., Sánchez-Hidalgo M., AparicioSoto M., de la Lastra C.A. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice // The Journal of Nutritional Biochemistry. 2013. Vol. 24. P. 1401–1413. DOI: 10.1186/s12944-015-0001- x.

46. Chunyan Xie, Zhisheng Xie, Xinjun Xu, Depo Yang. Persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves: a review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties // J. Ethnopharmacol. 2015. Vol. 2, Is.163. P. 229–240. DOI: 10.1016/j.jep.2015.01.007.

47. Widén C., Renvert S., Persson G.R. Antibacterial activity of berry juices, an *in vitro* study. Acta Odontol Scand. 2015. Vol. 73, Is. 7. P. 539–543. DOI: 10.3109/00016357.2014.887773.

48. Rathod N.B., Elabed N., Punia S., Ozogul F., Kim S.-K., Rocha J.M. Recent Developments in Polyphenol Applications on Human Health: A Review with Current Knowledge // Plants. 2023. Vol. 12, Is. 6. P. 1217. DOI: 10.3390/ plants12061217.

49. Корнякова В.В., Бадтиева В.А., Баландин М.Ю. Использование биологически активных добавок с антиоксидантными свойствами при физическом утомлении и для повышения работоспособности в спорте // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 3. С. 86–96.

50. Baltaci S.B., Mogulkoc R., Baltaci A.K. Resveratrol and exercise // Biomed Rep. 2016. Vol. 5, Is. 5. P. 525–530. DOI: 10.3892/br.2016.777.

УДК 615.3+616.1]:577.322.5

ФОРМИРОВАНИЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ СРЕДСТВ КАРДИООНКОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Максименко А.В.

Институт экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Аннотация. Уменьшению и блокированию кардиоонкологических поражений помогает воздействие на гликозаминогликановый метаболизм, способствуя формированию новой области медицины – кардиоонкологии, обусловливающей составление когорты кардиоонкологических пациентов. Участники семейства гиалуронана проявляют себя в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе. Направленная и своевременная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других членов его семейства может оказаться заметно и значимо действенной для терапии кардиоонкологических патологий. Целью настоящего обзора было обнаружение и представление выявленных и появляющихся сейчас тенденций в поиске новых лечебных средств кардиоонкологического назначения на основании исследовательских данных метаболизма гликозаминогликанов. Было проанализировано более 60 публикаций, большинство из которых приведены в списке литературы. Медицинская перспективность использования гиалуронидазы разного происхождения и с разными способами модификации и введения подтвердилась биомедицинскими и лечебными эффектами ее применения. Заметна тенденция к использованию гиалуронидазы человека благодаря высокотехнологичному способу ее получения с помощью генно-инженерных технологий. Множественные изменения углеводных составляющих исследуемых биологических систем обусловили их высокую структурную изменчивость, связанную, в частности, с воздействием ферментов, способствующих многообразным превращениям и регулирующих метаболические изменения. Среди упомянутых внеклеточных эффектов биокатализаторов целесообразно подчеркнуть действие гиалуронидазы, заметно влияющей на состояние эндотелиального гликокаликса. Последний рассматривается как компонент двойного защитного слоя сосудистой стенки, поддерживающего необходимый для жизнедеятельности организма уровень кровообращения. Функционирование гиалуронидазы осуществляется в различном микроокружении (зачастую состоящем из гликозаминогликанов, выступающих значимой частью сосудистого гликокаликса). Исследования обмена углеводов подчеркнули важность этого биокатализатора и действенность использования приемов компьютерного изучения (вычислительной биохимии) для понимания механизма регуляции его/ее активности. Гликозаминогликаны взаимодействуют с белками, накапливаются в предрасположенных к нарушениям участках сосудистой системы (как точки ветвления), участвуют и влияют на различные заболевания человека (сердечно-сосудистые, инфекционные, нейродегенеративные патологии и опухоли), внятно демонстрируя важность контролирования их метаболического обмена.

Ключевые слова: гликозаминогликановое семейство гиалуронана, кардиоонкология, сосудистая проходимость, обогащенные гиалуронаном солидные опухоли, гиалуронидаза, эффекты лечебного использования производных гиалуронидазы

FORMATION OF TREND FOR CARDIOONCOLOGY MEANS ELICITATION ACCORDING TO DATE OF GLYCOSAMINOGLYCAN METABOLISM

Maksimenko A.V.

V.N. Smirnov Institute of experimental cardiology of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health Care of Russian Federation, Moscow, e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Annotation. The contemporary risk factors of non-communicable diseases have the grooving influence on human health and advance the cardiovascular and oncological pathologies on the leading positions (according to morbidity index and death rate). The investigation of medicative effect on glycosaminoglycan metabolism aid the decrease and blockade of such injuries. The partakers of hyaluronan family are active for progress of endothelial dysfunction, growth of tumors, metastasis and angiogenesis. The object of present review is finding and notion of elicit and appear now trends of search of new drugs for cardiooncological destination on base of the research data of glycosaminoglycan metabolism. The more sixty publications were analyzed with subsequent inclusion its majority in list of literature. Targeting pharmacological correction of hyaluronan metabolism and others partakers of its family may become efficacious for treatment of cardiovascular pathologies. For this aim the preparations of substitutive therapy (as sulodexide or albumin) are used and the controlled destruction of hyaluronan with enzyme activity of hyaluronidase also. The derivative of this biocatalyst become effective for correction of solid organs cancer, heart failure, edema of head brain, cancer of pancreas, glioblastoma. Medical prospects of using hyaluronidase of different origin and by means of its modification with diverse methods have confirmed in biomedical and medicative effects of its use. It is noticeable the trend of human hyaluronidase application due to high technology manner of its obtaining with help of gene engineering.

Keywords: glycosaminoglycan family of hyaluronan, cardiooncology, vascular patency, hyaluronan enriched solid tumors, hyaluronidase, effects of medicative using of hyaluronidase

Снижение сердечно-сосудистых рисков при умеренном потреблении алкоголя, вероятно, преобладает над увеличением риска новообразований [1]. Алкоголь классифицируется Международным агентством по изучению рака как канцероген для человека [2]. Во всяком случае, никто не должен употреблять алкогольные напитки по состоянию здоровья. Новая область, изучающая пожизненные эффекты всех воздействий окружающей среды на здоровье, направлена на изучение «экспозома» [3], концепция которого включает перспективу мультиэкспозиции (многократного воздействия). Стрессоры окружающей среды, нездоровое поведение (курение, малоподвижный образ жизни) и классические факторы риска (гипертония, диабет, ожирение) вызывают сходные патомеханизмы, способствующие появлению аддитивных синергических эффектов, ведущих к более выраженному развитию и более быстрому прогрессированию неинфекционных заболеваний. Связь только 1 % генов человека с канцерогенезом (при распространенном мнении, что рак – это болезнь генома, хотя, видимо, не единственная его причина) усиливает внимание к сопутствующим факторам риска окружающей среды. Значимая распространенность по всему миру рака желудка связана с заметной вероятностью его возникновения. Чаще всего рак желудка развивается не из-за какой-то мутации, а вследствие взаимодействия бактерии *Helicobacter pylori* с хроническим гастритом, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием атрофии слизистой оболочки желудка (атрофический гастрит), на фоне которой, с последующей заменой метаплазии желудочного типа на кишечный, проявляется дисплазия с дальнейшим развитием рака. Более 90 % рака желудка проявляется таким образом.

Отмеченное выше положение подчеркивает актуальность обзорного рассмотрения перспективных мишеней для коррекции выявленных сочетанных нарушений метаболизма кардиоонкологического профиля как среди членов гликозаминогликанового (ГАГ) семейства гиалуронана, так и данных разработок и исследований потенциальных средств лечебного назначения. Для решения поставленных задач составления настоящего обзора автором были проанализированы 64 статьи за последние 10 лет с использованием баз данных PubMed, Scopus, MedLine, Web of Science, Elibrary.

Целью настоящего обзора стало выявление и демонстрация появляющихся сейчас тенденций в поиске новых лечебных средств кардиоонкологического назначения с опорой на исследовательские данные по метаболизму гликозаминогликанов.

Лечебное воздействие ферментов на нарушения сосудистой системы

Множественные изменения углеводных составляющих исследуемых биологических систем обусловили их высокую структурную изменчивость, связанную, в частности, с воздействием ферментов, способствующих многообразным превращениям и регулирующих метаболические изменения. Строение сосудистой системы не только включает ее трехслойную структуру (интима-медиа-адвентиция) по направлению от люминальной поверхности вглубь сосудистой стенки, но и протеогликановый слой на поверхности просвета сосуда. Он формирует (в нерастворимом и в растворимом виде) эндотелиальный гликокаликс (ЭГЛК) [3], состояние которого, в частности, контролируется функционированием фермента гиалуронидазы. ЭГЛК вместе с эндотелиальными клетками предстает защитным покровом поверхности сосудистой стенки для поддержания необходимого уровня кровообращения при обеспечении жизнедеятельности организма [4]. Значимой частью ЭГЛК становятся ГАГ, составляющие заметную долю микроокружения гиалуронидазы [4, 5]. Пониманию механизма регуляции активности этого фермента служат приемы компьютерного изучения (вычислительной биохимии) [6–8] взаимодействия белков, накопленных в предрасположенных к нарушениям участках сосудистой системы (как точки ветвления) с ГАГ, которые участвуют и влияют на различные заболевания человека (сердечно-сосудистые, инфекционные, нейродегенеративные патологии и опухоли) [9]. Следует отметить, что в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе заметно проявляют себя члены семейства гиалуронана. Адресная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других участников его семейства может оказаться реально эффективной для терапии кардиоонкологических патологий. Понимание значимости продуктивного использования накопленных исследовательских данных гликозаминогликанового оборота для разработки новых лекарственных средств укрепляется и растет с обоснованным осознанием и рассмотрением внеклеточного матрикса как ключевого участника регуляции динамических процессов (миграция, пролиферация, дифференцировка резидентных клеток), а не только как каркаса и микроокружения клеток, влияющих на объем, форму и прочность тканей [10]. Протеазы

экстрацеллюлярного матрикса вместе с объектами их воздействия становятся перспективными кандидатами биомедицинского изучения. Представление внеклеточного матрикса компонентом/областью с динамическими функциями превращает его в значимый объект, потенциально пригодный для снижения сердечно-сосудистых воспалений и заболеваний.

Нестабильность атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах способствует их разрыву (с разрывом фиброзной капсулы, РФК) или эрозии (с сохранением фиброзной капсулы, СФК), ведущих к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) – наиболее яркого проявления ишемической болезни сердца. У пациентов с поражением с СФК активация нейтрофилов, опосредованная толл-подобным рецептором 2 (тпр2), предположительно вызывается повышенным уровнем гиалуронана [11]. Нейтрофилы выступают основным элементом прогрессирования и дестабилизации бляшек. Развитие повреждения с СФК отличает не только появление заметных количеств гиалуронана (в частности, и гиалуронана малой молекулярной массы), но и, наряду с нарушениями кровотока, высвобождение нейтрофилами активной матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9), усугубляющей отслойку эндотелиальных клеток и способствующей тромбозу. В результате местного/локального воздействия гиалуронан может запускать врожденный иммунный ответ при эрозии бляшек посредством тпр2. Повышенная экспрессия гиалуронидазы (HYAL2) в коронарных тромбах и повышенная локальная концентрация расщепленного гиалуронана становится одним из основных усилителей тпр2-опосредованной активации нейтрофилов при повреждении с СФК и определяет специфичность воздействия нейтрофилов именно в месте поражения (а не где-либо еще в артериальной системе). Совместная локализация гиалуронидазы и нейтрофилов в тромбах предполагает, что сами нейтрофилы могут быть источниками гиалуронидазы. Повышение ее активности у пациентов с поражением с СФК снижает количество гиалуронана, что может уменьшать активацию тпр2 нейтрофилов. Отмеченные изменения благоприятны для развития подходов антиракового лечения.

Поддержание посредством лечебного воздействия надлежащего функционирования сосудистой стенки [12, 13], опирающееся на результаты клинических исследований, подтверждается эффективным использованием ГАГ для восстановления нормальной эндотелиальной функции [9], обусловливая перспективность разработки препаратов гиалуронидазы (пригодных для регуляции размеров ГАГ сосудистого покрытия) потенциального кардиологического назначения. В качестве средств заместительной терапии активно применяется сулодексид [12, 13], который представляет собой смесь высокоочищенных ГАГ из высокоподвижного гепарина (80%) и дерматансульфата (20%) [14].

Первым и важным этапом эндотелиальной дисфункции выступает поражение ЭГЛК. Дефицит гиалуронидазы дает/обеспечивает наличие его более толстого/высокого слоя. Деградация протеогликанов обработкой гиалуронидазой сравнительно демонстрирует (с состоянием нормы) вовлечение гиалуронана в большинство функций ЭГЛК [15, 16]. Уменьшение или устранение нарушений метаболизма ГАГ, патологического состояния ЭГЛК происходит как в результате заместительного (сокращение потерь компонентов) или стабилизирующего (экранирование и поддержание сосудистого слоя) действия используемых средств, так и путем регулируемой терапевтами деградации гиалуронана [17–19].

Лечение с помощью пэгилированной гиалуронидазы человека (PEGPH20) увеличивало время выживаемости мышей при использовании производного биокатализатора в сочетании с лучевой терапией значительно больше, чем только с лучевой терапией или только с PEGPH20 [20]. Заметим, что участники сигнального пути гиалуронана (гиалуронансинтазы, его рецепторы, гиалуронидаза HYAL-1) способствуют росту опухоли, метастазированию и ангиогенезу, превращая/выделяя каждый из них в потенциальную мишень для антиракового лечения [21]. Разработано множество целевых подходов [8] для воздействия на различные члены семейства гиалуронана (низкомолекулярные ингибиторы, антитела, вакцины). Гиалуронан использовали в препаратах наночастиц [21] для адресной доставки химиотерапевтических лекарств и других противоопухолевых соединений к опухолевым клеткам благодаря взаимодействию с рецепторами гиалуронана на клеточной поверхности. Расщепляя гиалуронан, гиалуронидаза (HYAL-1) образует его небольшие фрагменты, некоторые из которых (состоящие из 10–25 дисахаридных звеньев/единиц) являются ангиогенными. Каждая гиалуронансинтаза или HYAL-1, по отдельности или совместно, способствуют пролиферации, подвижности и инвазии опухолевых клеток, а также усилению роста опухоли, метастазированию, ангиогенезу в ксенотрансплантатах. Ограниченная деградация гиалуронана перицеллюлярно-

го матрикса приводит к образованию ангиогенных фрагментов гиалуронана. Полная же деградация матричного гиалуронана (в результате сверхэкспрессии HYAL-1) будет (по мнению авторов) ингибировать рост и прогрессирование опухоли. Было обнаружено, что, в отличие от ангиогенных фрагментов гиалуронана его олигосахариды, состоящие из 2–3 дисахаридных единиц/звеньев, обладают противоопухолевой активностью [9, 20, 21]. Нацеливание фармакологического воздействия на гиалуронан и другие члены его семейства, используя разные способы введения препаратов, может оказаться весьма полезным при разработке средств для лечения рака с контролированием степени деградации гиалуронана.

Сочетанное применение производных гиалуронидазы

Более половины смертей онкологических пациентов во всем мире обусловлены кардиальной патологией. Причины оказания неотложной помощи онкологическим больным (с активным раком) в отношении сердечно-сосудистых заболеваний нечасты. Однако состояние таких пациентов может быть усугублено диагностированием у них кардиологического заболевания из-за его предполагаемой опасности для жизни. Отмеченные обстоятельства указывают на возможность и важность одновременного комбинированного/сочетанного применения терапевтических средств одного вида (с одним и тем же активным началом) на кардиологические и онкологические нарушения. Гиалуронидаза может оказаться активным агентом такого воздействия.

Отличие взаимодействия гиалуронидазы с полимерными и сополимерными ГАГ обусловлено влиянием на глобулу фермента С-5 эпимеров, остатков L-IdoA и D-GlcA; гликозидных связей α(1-4) и α(1-3), в отношении к β(1-4) и β(1-3), в составе ГАГ (гепарин, дерматансульфат в сравнении с хондроитинсульфатом, гиалуронаном) и дисахаридов (Mal против Cel); С-4 эпимеров, Glc по отношению к Gal. Значимо достижение многообразного микроокружения биокатализатора (как при его взаимодействии со смесью дисахаридов) [22, 23]. Лактозу (Lac, состава Gal[β1-4]Glc) можно представить (с учетом уменьшения размеров ГАГ лигандов) структурным аналогом хондроитинсульфата (как и кератансульфата со сходным полимерным блоком цепи). Целлобиоза (Cel, состава Glc[β1-4]Glc) выступает структурным аналогом гиалуронана, мальтоза (Mal, состава Glc[α1-4]Glc) [24, 25] – гепарансульфата. Длительная инкубация (в течение восьми суток) гиалуронидазы с вышеназванными моно- и дисахаридами ведет к инактивации фермента с монотонным снижением титруемых аминогрупп и заметным ингибированием гепарином [22, 23]. Следует отметить большой инактивирующий эффект Gal и смеси моносахаридов при взаимодействии нативной гиалуронидазы с моносахаридами (Glc и Gal). Обоснованно росла актуальность исследования изменений биокатализатора при его взаимодействии с ГАГ или их фрагментами/лигандами.

Компьютерное изучение взаимодействия гиалуронидазы с ГАГ и их лигандами обнаружило стабилизацию структуры нативного фермента благодаря влиянию лигандов димеров и тримеров хондроитинсульфата при термоинактивации биокатализатора [26]. Регуляция ингибирования гиалуронидазы гепарином проявилась в конкурентном взаимодействии лигандов тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина. Вычислительные изучения способствовали выявлению последовательности предпочтительного связывания ГАГ лигандов с ферментом, уточняя рекомендации для экспериментальной модификации этого белка с указанием значимости ковалентного взаимодействия биокатализатора (по его центрам cs7 или cs7, cs1, cs5) с тримерами хондроитинсульфата для получения стабилизированных форм фермента. Более полная картина молекулярного докинга и динамики гиалуронидазы с ГАГ лигандами может продемонстрировать преимущества используемого метода исследования. Вероятность конъюгирования гиалуронидазы по ее определенному, возможно, даже единственному, центру присоединения модификатора [27] оптимального вида наиболее эффективным или тому имеется альтернатива, последовательно установленная методами компьютерного моделирования 3D-структуры исследуемого фермента.

Стоит отметить достижимость экспериментальной реализации присоединения тримеров хондроитина по ограниченному набору центров (а именно cn7, cn1, cn5; cn2, cn8, cn4 /а вовсе не теоретически указанные cn6, cn3, cn1/) [28]. Такое обстоятельство порождает заметные сомнения в этом направлении экспериментальной ковалентной модификации гиалуронидазы.

Исследовательские подходы к кардиоонкологии

Повышение внутричерепного давления после отека головного мозга (как вазогенного, так и цитотоксического) определяет

летальность и плохие исходы после черепно-мозговой травмы. Повышение содержания воды в головном мозге человека даже на 1 % способствует увеличению внутричерепного давления выше 20 мм рт. ст. [29]. Связывая и удерживая 10–15 молекул воды, отрицательно заряженный гиалуронан становится ключевым компонентом гидратации тканей. Под действием гиалуронидазы возможна деградация гиалуронана, способствующая [30, 31] предотвращению и снижению отека. Уменьшение отека через 24 ч (в ипсилатеральном гиппокампе мышей с черепно-мозговой травмой) действительно происходило после интрацеребровентрикулярной инъекции гиалуронидазы. При этом введение фермента не нарушало по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) целостности гематоэнцефалического барьера и отрицательно не влияло на функциональное восстановление. Воздействие гиалуронидазы на посттравматический отек головного мозга способствует снижению внутричерепного давления и может оказаться, по авторскому мнению, перспективной терапевтической стратегией лечения таких тяжелых травм. Поддержанию наиболее опасной первичной опухоли головного мозга у взрослых – глиобластомы [32] способствует экстрацеллюлярный матрикс. Гиалуронан из его состава может служить развитию злокачественных фенотипов глиобластомы [33, 34]. Агрессивность опухоли и плохие исходы при различных новообразованиях тесно связаны с накоплением гиалуронана. Источником, экспрессирующим гиалуронидазу, может стать онколитический иммуномоделирующий аденовирус ICOVIR17, вызывающий деградацию гиалуронана экстрацеллюлярного матрикса (с уничтожением раковых клеток) с увеличением распространения вируса в опухоли с осуществлением модификации тканевого микроокружения опухоли при ортотопической глиобластоме [32]. С помощью ICOVIR17 проходила деградация гиалуронана, индуцировалась иммунная активация с развитием значимого терапевтического эффекта, когда опосредованная репликацией онколитического вируса гибель опухолевых клеток высвобождала опухолевые антигены и запускала иммунные и воспалительные реакции с ремоделированием у клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Достигнутая модификация тканевого микроокружения опухоли важна для стабильных лечебных ответов при агрессивной глиобластоме с применением сочетания INCOVIR17 с блокадой иммунных контрольных точек.

Применение гиалуронидазы демонстрирует возможность улучшения [35, 36] действенности противоопухолевой терапии. Отмечено, что высокое накопление гиалуронана в микроокружении опухоли увеличивает подъем внутритканевого давления и снижает перфузию лекарств. Опухолевое накопление гиалуронана предстает одним из маркеров более агрессивного злокачественного новообразования [36]. Увеличение содержания гиалуронана в опухоли сопровождается повышением в ней коллагена, сосудистым коллапсом, гипоксией и ростом метастатического потенциала (обуславливая повышение актина гладких мышц /α-SMA/). Лечение опухолей с высоким содержанием гиалуронана препаратами гиалуронидазы человека (ее пэгилированной формой PEGPH20) частично обращает этот фенотип и истощает связанный с опухолью VEGF-A165 (предполагая, что препарат PEGPH20 снижает ангиогенный потенциал тканевого микроокружения опухоли). Микроокружение опухоли служит поддержанию ее развития, а избыток гиалуронана вызывает внутриопухолевую иммуносупрессию и снижает эффективность иммунотерапии. Попытки уменьшения [37] количества гиалуронана в опухолях сопровождались ускорением метастазирования, что является основной причиной смертности онкологических больных. В этом случае индукция гликолиза гиалуронидазой проявляется как раз в сопутствующем ускорении миграции клеток. Следует учитывать такой двойной эффект активности гиалуронидазы при терапии рака: деградация гиалуронана и усиление метастазирования. С предусмотрением этого была сконструирована самосборная и генно-инженерная система доставки лекарств на основе экзосом, названная Exos-PH20-FA [38]. Она экспрессировала гиалуронидазу человека (PH20) и освобождала фолиевую кислоту (FA). Деградация гиалуронана гиалуронидазой приводит к образованию его дисахаридов и тетрасахаридов. Низкомолекулярные фрагменты гиалуронана вызывают перепрограммирование макрофагов М2 в тип М1, подтверждаемое высокой экспрессией генов, связанных с М1 (IL-6, TNF-α), свидетельствуя о локальной активации воспалительного процесса. Полученная система не только повышала эффективность лечения с химиотерапией, но и напрямую снизила риск метастазирования опухолевых клеток, вызванный гиалуронаном. Фолиевая кислота улучшала нацеливание на опухоль используемой системы экзосом и ингибировала миграцию клеток. Мо-

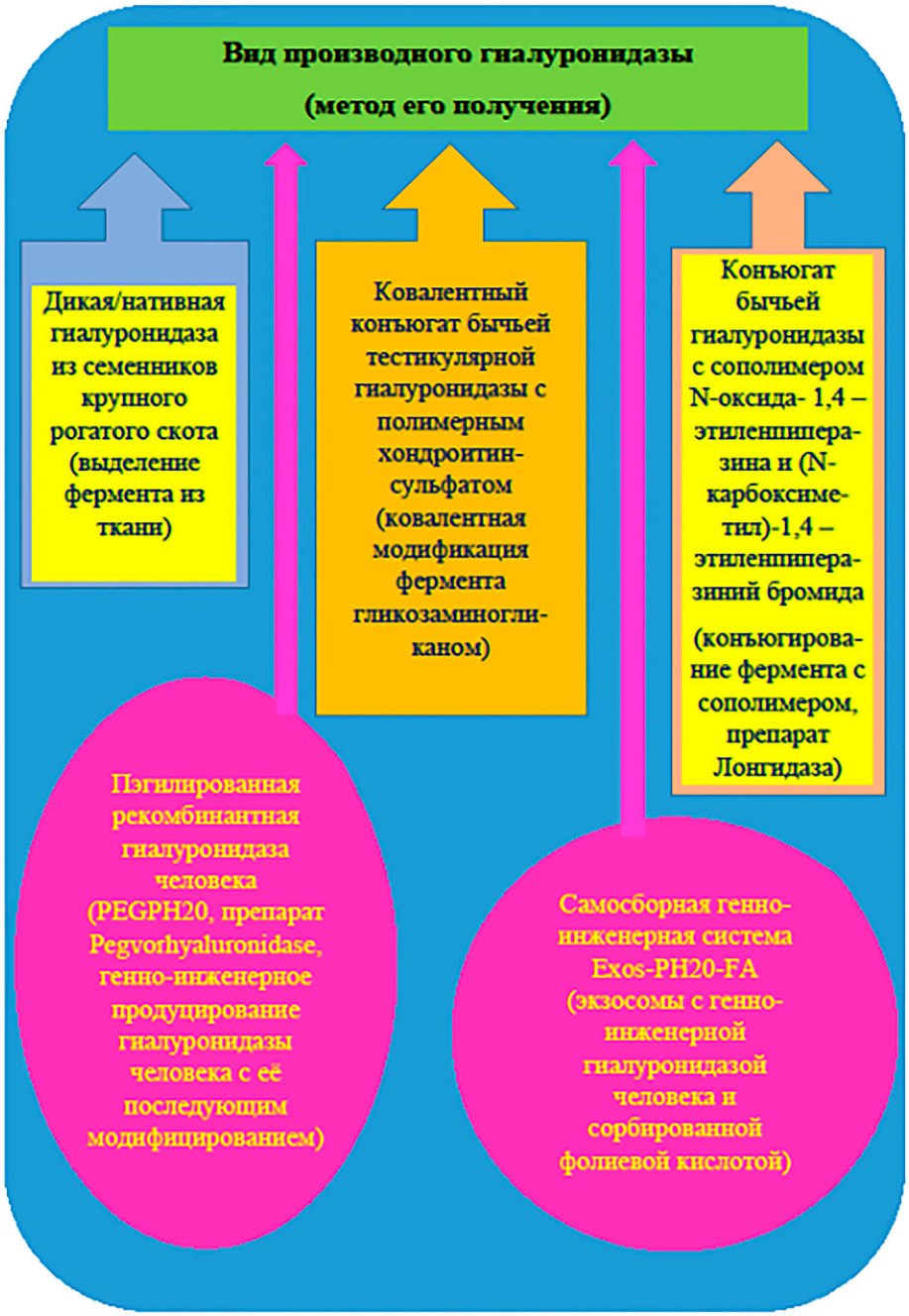
дулирование тканевого микроокружения опухоли модифицированием гиалуронидазы и сорбированием фолиевой кислоты увеличивало эффективность химиотерапии рака. Предлагаемые комбинированные стратегии химиотерапии и иммунотерапии способствуют преодолению [38] ограничений монотерапии, которая порой не позволяет достичь полной ремиссии опухоли.

Сердечная недостаточность связана с [39, 40] ускоренным ростом раковой опухоли, обнаруживая двунаправленную связь между сердечной недостаточностью и раком. Рак является ведущей причиной несердечно-сосудистой смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Наоборот, сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой нераковой причиной летальности пациентов со злокачественными новообразованиями [41]. Объяснить связь между сердечной недостаточностью и раком можно общими факторами риска (с возможным использованием метода менделевской рандомизации с анализом как гены, связанные с одним признаком, могут влиять на другие). Эти патологии характеризуются перекрывающимися изменениями метаболических путей. Центральная роль метаболических расстройств в отмеченных заболеваниях может оказаться реальной мишенью в кардиоонкологии. Исследователи полагают, что хроническое воспаление увеличивает риск возникновения нового рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Поздняя диагностика аденокарциномы протоков поджелудочной железы (называемой и раком поджелудочной железы), раннее метастазирование и отсутствие эффективных методов лечения способствует заметному уровню летальности этого заболевания. В клинических испытаниях (фаза Ib) пэгилированной рекомбинантной гиалуронидазы человека (PEGPH20) в комбинации/сочетании с гемцитабином (GEM) была показана хорошая переносимость этих препаратов пациентами и возможный терапевтический эффект у больных с прогрессирующей аденокарциномой протоков поджелудочной железы, особенно у пациентов с опухолями и высоким уровнем гиалуронана [42]. Применение PEGPH20 формирует новый подход к лечению рака поджелудочной железы путем истощения интерстициального гиалуронана, накапливаемого в десмопластической строме аденокарциномы протоков поджелудочной железы со значительным повышением давления жидкости, приводя к коллапсу сосудов и затруднению перфузии. Пэгилирование рекомбинантной гиалуронидазы человека PH20 (PEGPH20) увеличивает ее период полувыведения из кровотока с нескольких минут до более чем 20 ч, обеспечивая таким образом [42] устойчивый распад/деградацию гиалуронана в тканях. Максимальная (и рекомендуемая) переносимая доза составила для монотерапии 3,0 мкг/кг один или два раза в неделю (при назначении с дексаметазоном 4 или 8 мг). Профиль безопасности и предварительные результаты лечения убедительно подтверждают значимость дальнейшего изучения этой новой стратегии воздействия на гиалуронан в микроокружении опухоли с помощью PEGPH20 в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Также отмечалось, что пэгилированная рекомбинантная гиалуронидаза человека была успешной в клинических испытаниях по лечению рака поджелудочной железы и перспективна для оценки терапии других плотных раковых опухолей, характеризующихся накоплением гиалуронана (сочетанный рак желудка и пищевода, рак желчного тракта, рак молочной железы) [43].

Современное обновление аспектов лечения ферментами

Окружение глобулы биокатализатора ХС-оболочкой может стать дополнительным ресурсом стабилизации гиалуронидазы [5, 44]. Таким образом, посредством ковалентного связывания бычьей гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (сополимером *N*-оксида 1,4 – этиленпиперазина и (*N*-карбоксиметил) – 1,4-этиленпиперазиний бромида) был получен коммерческий препарат Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарма», Россия) [45], продемонстрировавший выраженные антифиброзные свойства [46]. Методы конъюгации белков/антител с лекарственными средствами постоянно совершенствуются [27, 42] с ростом перечня возможных для использования средств терапии. Перспективным по этому направлению изучения (апробированным практически) [47] представляется получение медицинских генно-инженерных конструктов гиалуронидазы разного доменного состава. Стабилизация структуры биокатализатора достигается и использованием методов биологического синтеза с получением модифицированных генно-инженерных производных фермента (пригодных и для выпуска гиалуронидазы) [48], в том числе посредством генно-инженерного продуцирования гиалуронидазы [49]. Обращает внимание использование производных фермента, полученных благодаря разной технологии выделения/получения и различным способам его модификации/конъюгации (рисунок).



Кардиоонкологические средства и подходы к коррекции метаболических нарушений разрабатываемыми и исследуемыми производными гиалуронидазы

Применяется и дикая/нативная гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота [29], трансгенная гиалуронидаза, экспрессируемая онколитическим аденовирусом ICOVIR17 [32], бычья тестикулярная гиалуронидаза, ковалентно конъюгированная с хондроитинсульфатом [44] или с сополимером N-оксида-1, 4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1, 4-этиленпиперазиний бромида [45, 46], пэгилированная рекомбинантная гиалуронидаза человека [20, 42, 43], самосборная генно-инженерная система на основе экзосом, экспрессирующих (посредством рекомбинантной плазмиды) гиалуронидазу (PH20) и с сорбированной фолиевой кислотой [38] (рисунок). Растет интерес к использованию гиалуронидазы человека [21, 42, 43] (с учетом ее неиммуногенности), переходу к генно-инженерным способам получения этого фермента, обна-

руживающему значимость лечебных успехов применения таких производных биокатализатора против разных патологий (при злокачественных новообразованиях [21, 38, 42, 43], отеках головного мозга, нейродегенеративных нарушениях [29, 32]).

Поиск новых лечебных препаратов заметно осложняется наличием у некоторых патологий лекарственной резистентности. Она делает неэффективной стандартную терапию. Для преодоления таких затруднений разрабатываются лекарственные средства, состоящие из нескольких компонентов с разными видами активности [50]. Такое производное было создано для лечения рака молочной железы со сверхэкспрессией фактора роста соединительной ткани (ФРСТ), придающего заболеванию лекарственную устойчивость. Производные наночастиц сомодифицированные гиалуронаном и пептидом, проникающим в клетки опухоли молочной железы, и загруженные доксорубицином и малой интерферирующей РНК (миРНК) показали в экспериментах на мышах наибольший эффект ингибирования роста опухоли. Указанные наночастицы были получены по схеме «послойной сборки» на каркасе из мезопористого диоксида кремния с совместным включением пептида (как вектора для терапии рака молочной железы), способствующего избирательному накоплению производного в сосудистой сети области опухоли, гиалуронана (в качестве нацеливающей среды), обеспечивающего рецептор-опосредованный эндоцитоз (в лизосомы), и двух противораковых терапевтических агентов (миРНК и доксорубицина) [50]. Гиалуронан повышал поглощение клетками со сверхэкспрессией CD44 наночастиц, а гиалуронидаза в кислой субклеточной органелле осуществляла деградацию гиалуронановой оболочки используемого производного с высвобождением из него доксорубицина и миРНК с остатками препарата. ФРСТ обуславливал лекарственную устойчивость рака молочной железы. Высвобождение миРНК инициировало взаимодействия, ведущие к молчанию гена, связанного с ФРСТ-опосредованной лекарственной устойчивостью, способствуя индуцированному доксорубицином апоптозу. По предположениям авторов, наноносители с подобным каскадным нацеливанием лекарственных агентов могут обеспечить универсальную наномедицинскую платформу для высокоточной транспортировки терапевтиков (в рамках синергетического лечения), а преодоление лекарственной устойчивости конкретных видов рака (благодаря подавлению соответствующего гена) потенциально может способствовать широкому клиническому эффекту [50].

Заключение

Воздействие на здоровье многообразных факторов риска способствует образованию и развитию новой области медицины – кардиоонкологии, занимающейся лечением пациентов с сочетанными кардиологическими и онкологическими патологиями. Как цель терапевтического воздействия следует выделить коррекцию отмеченных нарушений метаболизма гликозаминогликанов, в частности членов семейства гиалуронана. Его участники проявляют себя в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе. Обоснованно направленная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других членов его семейства реально может оказаться эффективной для терапии кардиоонкологических патологий. В настоящее время фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана осуществляется в основном защитой сосудистой стенки средствами заместительной терапии и регуляцией гиалуронанового оборота ферментными производными. Вычислительные (теоретические), биомедицинские и клинические данные демонстрируют широту, разнообразие и глубину разработок и исследований препаратов гиалуронидазы разного происхождения и при разных клинических нарушениях с разными способами их введения. Значимо проявляется использование гиалуронидазы человека и растущий интерес к ее получению высокотехнологичными методами генной инженерии. Представленные в обзоре данные, результаты их клинического применения, осуществление новых подходов складываются в перспективную тенденцию выявления на основе исследований метаболизма гликозаминогликанов новых средств кардиоонкологического назначения.

Список литературы

1. Poli A. Is drinking wine in moderation good for health or not? // European Heart Journal. 2022. Vol. 24 (supplement I). P. 1119–1122. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac084.

2. Münzel T., Hahad O., Sørensen M., Lelieveld J., Duerr G.D., Nieuwenhuisen M., Daiber A. Environment risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review // Cardiovascular Research. 2022. Vol. 118. P. 2880–2902. DOI: 10/1093/cvr/cvab316.

3. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами // Биоорганическая химия. 2018. Т. 44. С. 147–157.

4. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink Y., van Zandvoort M.A., onde Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, function, and visualization // Pflüger's Archives. 2007. Vol. 454. P. 345–359. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8.

5. Maksimenko A. Theoretical research of interactions between glycosidases and glycosaminoglycan ligands with molec-

ular docking and molecular dynamics methods // Cardiology and Cardiovascular Research. 2020. Vol. 4. P. 220–230.

6. Chandel N.S. Carbohydrate metabolism // Cold Spring Harbor Perspective Biology. 2021. Vol. 13. P. 1–7. DOI: 10.1101/cshspect.040568.

7. Sankaranarayanan N.V., Nagarajan B., Desai U.R. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan-protein interactions are too dry and too rigid? Think again! // Current Opinion Structural Biology. 2018. Vol. 50. P. 91–100. DOI: 10.1016/j.sbi.2017.12.004.

8. Yang J., Chi L. Characterization of structural motifs for interactions between glycosaminoglycans and proteins // Carbohydrate Research. 2017. Vol. 452. P. 54–63. DOI: 10.1016/j.carres.2017.10.008.

9. Shi D., Sheng A., Chi L. Glycosaminoglycan-protein interactions and their roles in human disease // Frontiers in Molecular Bioscience. 2021. Vol. 8. P. 639666. DOI: 10.3389/fmolb.2021.639666.

10. Kessler T., Sager H.B., Mann M. Role of the extracellular matrix in cell-cell communication: a new therapeutic target? // European Heart Journal. 2023. Vol. 44. P. 3495–3497. DOI: 10/1093/eurheartj/ehad061.

11. Meteva D., Vinci R., Seppelt C., Abdelwahed Y.S., Pedicino D., Nelles G., Skurk C., Haghikia A., Rauch-Kröhnert U., Gerhardt T., Straessler E., Zhao Y., Golla F., Joner M., Rai H., Kratzer A., Arnal H.G., Liuzzo G., Klotsche J., Crea F., Landmesser U., Leitsner D.M., Kränkel N. Toll-like receptor 2, hyaluronan, and neutrophils play a key role in plaque erosion: the OPTICO-ACS study // European Heart Journal. 2023. Vol. 44. P. 3892–3907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad379.

12. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in treatment of CVD // International Angiology. 2014. Vol. 33. P. 255–262.

13. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. International Angiology. 2014. Vol. 33. P. 263–274.

14. Максименко А.В. Молекулярные аспекты трансляционной кардиологии в исследованиях сосудистой стенки // Кардиология. 2017. Т. 57, № 7. С. 66–79.

15. Manello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease // International Angiology. 2014. Vol. 33. P. 236–242.

16. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H.J., Chapptell D. Degradation of the endothelial in clinical settings: searching fot the sheddases // British Journal of Clinical Pharmacology. 2015. Vol. 80, Is. 3. P. 389–402. DOI: 10.1111/bcp.12629.

17. Paterson D.I., Wiebe N., Cheung W.Y., Mackey J.R., Pituskin E., Reiman A., Tonelli M. Incident cardiovascular disease among adult with cancer: a population- based cohort study // Journal of the American College of Cardiology. CardioOncology. 2022. Vol. 4. P. 85–94. DOI: 10.1016/j.jaccao2022.01.100.

18. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology. 2018. Vol. 38, Is. 7. P. 1427–1439.

19. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. II. Биологические функции, состояние в норме и патологии, биоинженерное использование // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40, № 3. С. 259–274.

20. Seki T., Saida Y., Kishimoto S., Lee J., Otowa Y., Yamomoto K., Chandramouli G.Vr., Devasahayam N., Mitchell J.B., Krishna M.C., Brender J. PEGPH20, a PEGylated human hyaluronidase, induces radiosensitization by reoxygenation in pancreatic cancer xenografts. A molecular study // Neoplasia. 2022. P. 100793. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100793.

21. Lokeshwar V.B., Mirza S., Jordan A. Targeting hyaluronic acid family for cancer chemoprevention and therapy // Advanced Cancer Research. 2014. Vol. 123. P. 35–65. DOI: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00002-2.

22. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Гликирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы моносахаридами // Молекулярная Медицина. 2009. № 3. С. 51–56.

23. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Неферментативное гликозилирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы дисахаридами // Молекулярная Медицина. 2009. № 6. С. 50–55.

24. Scott J.E. On the polylactose nature of chondroitin and keratin sulfates // Biochemistry Journal. 1994. Vol. 298. P. 221–222.

25. Scott J.E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in Aqueous solution: A ^{13}C NMR study // Proceedings National Academy Science USA. 1996. Vol. 96, Is. 9. P. 4850–4855.

26. Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики // Кардиологический вестник. 2021. Т. XVI. № 4. С. 17–25.

27. Ferguson E.L., Varache M., Stokniene J., Thomas D.W. Polysaccharides for protein and peptide conjugation. In: Polymer-Protein Conjugates. 1st Edition (Eds. Pasut G., Zalipsky S.). Elsevier, 2019. P. 421–453. DOI: 10.1016/B978-0-444-64081-9.00019-X.

28. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гиалуронидазного микроокружения на соотношение структура-функция фермента и вычислительное исследование *in silico* молекулярного докинга гиалуронидазы с короткими фрагментами хондроитинсульфата и гепарина // Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. № 4. С. 636–646. DOI: 10.1007/s11172-018-2117-4.

29. Washington P.M., Lee C., Dwyer M.C.R., Konofagou E.E., Kernie S.G., Morrison B.III. Hyaluronidase reduced edema after experimental traumatic brain injury // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. 2026–2037. DOI: 10.1177/0271678X19882780.

30. Laurent T.C., Fraser J.R. Hyaluronan // FASEB Journal. 1992. Vol. 6. P. 2397–2404.

31. McConnell E.D., Wei H.S., Reitz K.M., Kang H., Takano T., Vaters G.E., Nedergaard M. Cerebral microcirculatory failure after subarachnoid hemorrhage is reversed by hyaluronidase // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2016. Vol. 36, Is. 9. P. 1537–1552.

32. Kiyokawa J., Kawamura Y., Ghouse S.M., Acar S., Barcin E., Martinez-Quintanilla J., Martuza R.L., Alemany R., Rabkin S.D., Shah K., Wakimoto H. Modification of extracellular matrix enhances adenovirus immunotherapy in glioblastoma // Clinical Cancer Research. 2021. Vol. 27, Is. 3. P. 889–902. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2400.

33. Balkwill F.R., Capasso M., Hagemann T. The tumor microenvironment at glance // Journal Cell Science. 2012. Vol. 125, Is. 23. P. 5591–5596. DOI: 10.1242/jcs116392

34. Klemm F., Joyce J.A. Microenvironment regulation of therapeutic response in cancer // Trends in Cell Biology. 2015. Vol. 25, Is. 4. P. 198–213. DOI: 10.1016/j.tcb2014.11.006.

35. Hingorani S.R., Zheng L., Bullock A.J., Seery T.E., Harris W.P., Sigel D.S., Braiteh F., Ritch P.S., Zalupsky M.M., Behery N., Oberstein P.E., Wang-Gilam A., Wu W., Chondros D., Jiang P., Khelifa S., Pu J., Aldrich C., Hendifer A.E. Halo 202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma // Journal Clinical Oncology. 2018. Vol. 36, Is. 4. P. 359–366. DOI: 10.1200/JCO.2017.749564.

36. Li X., Shepard H.M., Cowell J.A., Zhao C., Osgood R.J., Rosengren S., Blouw B., Garovillo S.A., Pagel M.D., Whatcott C.J., Han H., Van Hoff D.D., Taverna D.M., LaBarre M.J., Maneval D.C., Thompson C.B. Parallel accumulation of tumor hyaluronan, collagen, and other drivers of tumor progression // Clinical Cancer Research. 2018. Vol. 24, Is. 19. P. 4798–4807.

37. Sullivan W.J., Mullen P.J., Schmid E.W., Flores A., Momcilovich M., Sharpey M.S., Jelinek D., Whiteley A.E., Maxwell M.B., Wilde B.R., Banerjee U., Coller H.A., Shakelford D.B., Braas D., Ayer D.E., de Aguar Valling T.Q., Lowry W.E., Christofk H.R. Extracellular matrix remodeling regulates glucose metabolism through TXNIP destabilization // Cell. 2018. Vol. 175, Is. 1. P. 117–132. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.017.

38. Feng C., Xiong Z., Wang C., Xiao W., Xiao H., Xie K., Chen K., Liang H., Zhang X., Yang H. Folic acid-modified exosome-PH20 enhances the efficiency of therapy via modulation of the tumor microenvironment and directly inhibits tumor cell metastasis // Bioactive Materials. 2021. Vol. 6. P. 963–974.

39. Bruhn J.B., Malmborg M., Garred C.H., Ravn P., Zahir D., Andersson C., Gislason G., Torp-Pedersen C., Kragholm K., Fosbol E., Butt J.H., Lang H.H., Petrie M.C., McMurray J., Kober L., Schou M. Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study // European Heart Journal. 2023. Vol. 44, Is. 13. P. 1124–1132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac797.

40. Ameri P., Bertero E., Meijers W.C. Cancer is comorbidity of heart failure // European Heart Journal. 2023. Vol. 44, Is. 13. P. 1133–1135. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac710.

41. de Wit S., Glen C., de Boer R.F., Lang N.N. Mechanisms shared between cancer, heart failure, and targeted anti-cancer therapies // Cardiovascular Research. 2022. Vol. 118. P. 3451–3466. DOI: 10.1093/cvr/cvac13230.

42. Hingorani S.R., Harris W.P., Beck J.T., Berdov B.A., Wagner S.A., Pshevlotsky E.M., Tjulandin S.A., Gladkov O.A., Holcombe R.F., Korn R., Raghunand N., Dychter S., Jiang P., Shepard H.M., Devoe C.E. Phase Ib study of PEGylated recombinant human hyaluronidase and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer // Clinical Cancer Research. 2016. Vol. 22, Is. 12. P. 2848–2854. DOI: 10/1158/1078-0432. CCR-15-2010.

43. Maneval D.C., Caster C.L., Derunes C., Locke K.W., Muhsin M., Sauter S., Sekulovich R.E., Thompson C.B., LaDarre M.J. Pegvorhyaluronidase alfa: a PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20 for the treatment of cancer that accumulate hyaluronan. In: Polymer-Protein Conjugates. Eds. Pasut G., Zalipsky S. Elsevier, 2020. P. 175–204. DOI: 10.1016/B978-0-444-64081-9/000009-7.

44. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка // Биохимия. 2015. Т. 80, № 3. С. 348–357.

45. Trizna E., Baidamshina D., Gorshkova A., Drucker V., Bogachev M., Tikhonov A., Kayumov A. Improving the efficacy of antimicrobials against biofilm-embedded bacteria using Bovine hyaluronidase azoximer (Longidaza) // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, Is. 11. P. 1740. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111740.

46. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Винницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Урология. 2020. № 3. С. 56–62. DOI: 10.18565/urology.2020.3.56-62.

47. Миленькина С.Г., Дельвер Е.П., Белогуров А.А., Бибилашвили Р.Ш., Арзамасцев Е.В., Староверов И.И. Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пуролаза)? // Кардиологический вестник. 2019. Т. 15, № 4. С. 12–21. DOI: 10.36396/MS.2019.15.4.002.

48. Максименко А.В. Кардиологические биофармацевтики в концепции направленного транспорта лекарств: практические результаты и исследовательские перспективы // Acta Naturae. 2012. Т. 4, № 3. С. 76–86.

49. Maksimenko A.V., Sakharova Y.S., Beabealashvili R.S. Experimental and computational study of hyaluronidase interactions with glycosaminoglycans and their ligands // Current Molecular Medicine. 2022. Vol. 22, Is. 8. P. 675–690.

50. Ding J., Liang T., Zhou Y., He Z., Min Q., Jiang L., Zhu J. Hyaluronidase-triggered anticancer drug and siRNA delivery from cascaded targeting nanoparticles for drug- resistant breast cancer therapy // Nano Research. 2017. Vol. 10, Is. 2. P. 690–703. DOI: 10.1071/s12274-016-1328-y.

УДК 63-057.2:304.3

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

[1,2]Масягутова Л.М., [1]Рафикова Л.А., [1]Власова Н.В., [1]Вагапова Д.М., [2]Валеева Л.Р.

[1]ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, e-mail: linara.s@mail.ru;

[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Аннотация. Одним из основных разделов материально-технической базы государства, фактором обеспечения его продовольственной, в том числе и национальной, безопасности является сельское хозяйство. С сожалением приходится констатировать, что здоровье работников – основных производителей – не всегда можно охарактеризовать как благополучное. Цель работы: провести анализ имеющихся в свободном доступе результатов исследований, посвященных изучению здоровья сельского населения трудоспособного возраста. Были использованы различные базы данных: PabMed, статистические, официальные сайты научных журналов по данной тематике, данные российского информационно-аналитического портала, электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Основной причиной некачественного медицинского обслуживания сельского населения является недостаток квалифицированных медицинских работников. На этом фоне в ряде проведенных исследований отмечены ухудшение здоровья и высокий уровень смертности, преимущественно мужчин в трудоспособном возрасте, жителей села. Один из ключевых показателей, указывающих на недостаточно качественное медицинское обслуживание сельского населения, – это средняя ожидаемая продолжительность жизни. В последнее десятилетие этот показатель значительно отстает от аналогичных значений в городской местности. Среди основных причин ранней смертности указаны: в 53% случаев – болезни системы кровообращения; в 11,1% – травмы и интоксикации; в 9,2% – заболевания органов дыхательной системы и в 8,2% случаев – злокачественные новообразования. Полученный в результате осуществления указанных выше мероприятий экономический показатель может способствовать снижению затрат на выплаты по обязательному социальному страхованию от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, снижению потерь валового продукта вследствие потерь рабочего времени, обусловленных несчастными случаями на производстве и профессиональными заболеваниями.

Ключевые слова: сельское хозяйство, сельскохозяйственное производство, здоровье сельского населения, жители села, вредные производственные факторы, лечебно-оздоровительные мероприятия

HEALTH OF THE WORKING RURAL POPULATION AS A SOCIAL PROBLEM OF MODERN SOCIETY

[1,2]Masyagutova L.M., [1]Rafikova L.A., [1]Vlasova N.V., [1]Vagapova D.M., [2]Valeeva L.R.

[1]Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, e-mail: linara.s@mail.ru;
[2]Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Annotation. One of the main sections of the material and technical base of the state, a factor in ensuring its food security, including national security, is agriculture. However, for several decades now, the situation with the health of the rural working-age population and the system of its protection has remained difficult. Goal of the work: conduct an analysis of publicly available research results on the health of the rural working-age population. Various databases were used: PabMed, statistical, official websites of scientific journals on this topic, data from the Russian information and analytical portal, electronic library eLIBRARY.RU. Results and discussion. First of all, the lack of qualified medical workers is the main root cause of poor quality medical care for the rural population. Against this background, a number of studies have noted deteriorating health and a high mortality rate, mainly among men of working age, rural residents. One of the key indicators indicating insufficient quality of medical care for the rural population is average life expectancy. Over the past decade, this indicator has lagged significantly behind similar values in urban areas. Among the main causes of early mortality are: in 53% of cases, illnesses of the circulatory system; in 11.1% – injuries and intoxication; in 9.2% – diseases of the respiratory system organs and in 8.2% of cases – malignant neoplasms. The economic indicator obtained as a result of the above activities can become a reduction in the costs of payments for compulsory social insurance against accidents at work and occupational diseases, a reduction in losses of gross product due to losses of working time caused by accidents at work and occupational diseases.

Keywords: agriculture, agricultural production, health of the rural population, village residents, harmful production factors, medical and recreational activities

Сохранение здоровья и продление профессионального долголетия работников являются залогом устойчивого развития сельскохозяйственного производства, играющего главную роль в обеспечении социальной безопасности России [1].

Сохранение материально-технической базы, обеспечение национальной, в том числе и продовольственной, безопасности любого государства невозможны без развития сельскохозяйственного производства. С сожалением приходится констатировать,

что здоровье работников – основных производителей – не всегда можно охарактеризовать как благополучное. Проведенные многочисленные исследования связывают это с различными факторами: демографическими, экономическими, территориальными, культурными, медицинскими и организационно-управленческими [2, 3, 4].

На сегодняшний день здоровье жителей городов лучше, чем жителей села. На работников сельскохозяйственного производства воздействует комплекс различных неблагоприятных производственных факторов, таких как контакт с инсектицидами, пестицидами, нагревающий микроклимат, значительные физические нагрузки, которые, в свою очередь, вызывают ухудшение здоровья трудящихся. По данным научной литературы известно, что на работников сельскохозяйственного производства воздействуют неблагоприятные условия труда, вызывая у них ряд профессиональных заболеваний, среди которых: заболевания опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, болезни сердечно-сосудистой системы, аллергические заболевания кожи и органов дыхания, нарушения репродуктивного здоровья, отравления ядохимикатами в острых и хронических формах. Исследования показывают, что общая смертность и смертность от болезней кровеносной системы среди жителей сельского населения имеют высокую тенденцию.

Цель работы: провести анализ имеющихся в свободном доступе результатов исследований, посвященных изучению здоровья сельского населения трудоспособного возраста.

Материал и методы исследования

За отчетный период 2013–2021 гг. проведены сравнительные исследования продолжительности жизни городского и сельского населения Республики Башкортостан. Были использованы различные базы данных: PabMed, статистические, официальные сайты научных журналов по данной тематике, данные российского информационно-аналитического портала, электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестно, что уровень экономического дохода, возможности его повышения у жителей села, несомненно, ниже относительно других категорий жителей России, как следствие, большая их часть в отсутствие основной работы вынуждены заниматься приусадебным хозяйством, а значит, повторно подвергаются воздействию неблагоприятных факторов. Весьма часто в зарубежных публикациях попадаются работы, посвященные изучению влияния вредных факторов производственной и непроизводственной природы на здоровье работников сельского хозяйства [5, 6, 7]. В настоящее время сельхозпроизводство подвергается значительным переменам в результате развития крупных частных предприятий средней и малой мощности – фермерских и приусадебных хозяйств, к работе на которых привлекаются многие жители села независимо от профессиональной принадлежности.

Вопросы организации медицинского обслуживания в сельской местности на сегодняшний день остаются актуальными. Это связано не только с общемировыми тенденциями (всемирное стремление к градостроительству, миграция населения в города), но и с особенными для Российской Федерации факторами, такими как недостаток финансирования лечебных учреждений, в частности сельских; неполное кадровое укомплектование и ликвидация малоинтенсивных сельских лечебниц и фельдшерско-акушерских пунктов в отдаленных районах, что сокращает доступность к профессиональному медицинскому обслуживанию жителей села. Трудоспособное население все реже обращается за помощью в лечебные учреждения, что, естественно, влечет за собой ухудшение состояния здоровья ввиду замалчивания работником в целях сохранения за собой рабочего места, а со стороны работодателя – для облегчения финансовых трудностей [8, 9]. Результатом данной политики является высокая смертность на селе (средняя продолжительность жизни 67,4 года), особенно мужчин трудоспособного возраста (средний возраст умерших мужчин, проживавших в сельской местности в РБ, составил 61,4±0,5 года).

Основной причиной некачественного медицинского обслуживания сельского населения является недостаток квалифицированных медицинских работников.

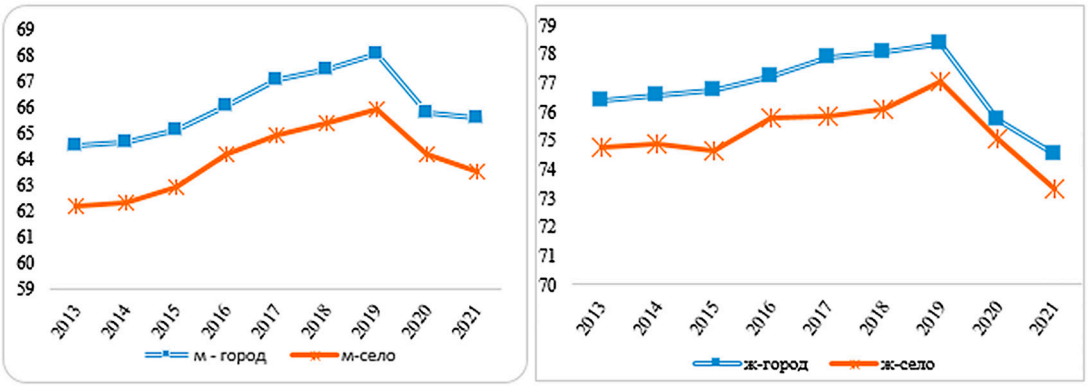
На этом фоне в ряде проведенных исследований отмечены ухудшение здоровья и высокий уровень смертности, преимущественно мужчин в трудоспособном возрасте, жителей села [10, 11]. Примечательно, что трудящиеся достаточно осведомлены о неблагоприятных влияниях вредных производственных факторов рабочей зоны. Работники имеют субъективное представление о характере и условиях своей работы. Низкий уровень жизни работников способствует тому, что большинство из них в свободное время занимаются личным подсобным хозяйством. Это, в свою очередь, вновь подвергает их воздействию внешних факторов [12, 13].

В ходе проведенных исследований были получены результаты, которые позволили оценить профессиональный риск среди работников, занятых в сельском хозяйстве. Оценка условий труда по степени вредности и опасности факторов производственной среды и трудового процесса позволила классифицировать условия труда в сельском хозяйстве как вредные (1-й, 2-й, и 3-й степеней).

Исследования показывают, что выполнение профессиональных обязанностей работниками сельского хозяйства предполагает воздействие на них разнообразных вредных производственных факторов. Они различаются для каждой конкретной профессиональной группы по уровню и продолжительности воздействия, а также особенностями сельскохозяйственного труда. Часто сельскохозяйственные работники в течение рабочего дня выполняют широкий спектр операций, объединяя в себе несколько профессий. Более того, некоторые манипуляции производственного характера требуют обслуживания рабочих мест, которые не являются постоянными. Часто работы на открытых территориях выполняются в изменчивых метеорологических условиях. Также необходимо учитывать, что при работе в сельскохозяйственном производстве возможны воздействие пестицидов и агрохимикатов на здоровье работающих, контакт с условно-патогенной и патогенной микрофлорой и другими биологически активными веществами. Согласно исследованиям некоторых авторов, микробный пейзаж воздуха в помещениях крупных животноводческих комплексов представляет собой важный биологический фактор, который сопутствует условиям труда работников и может быть одним из основных источников вредных воздействий вместе с шумом и пылью в производственных зонах этих комплексов. В процессе сенсибилизации организма основное значение придается микроскопическим грибам. Источниками этих грибов в воздухе могут быть сухие комбикорма, а также сами животные и птицы [14]. Финансирование сельскохозяйственного производства по остаточному принципу вынуждает использовать морально устаревшую и физически изношенные годами технику и оборудование, что, в свою очередь, отрицательно влияет на состояние работающих путем повышения уровней шума и вибрации. Очень важно учесть и тот факт, что в основном применяется ручной труд, также недостаточно средств для осуществления малой механизации и автоматизации трудоемких операций; отрицательную роль играют нерегулярность и сезонность проводимых работ, а также отсутствие четкого регламента режима труда и отдыха [15].

За последнее десятилетие в сельской местности Республики Башкортостан наблюдается существенное отставание от показателей средней предстоящей продолжительности жизни по сравнению с городским населением (рисунок).

Один из ключевых показателей, указывающих на недостаточно качественное медицинское обслуживание сельского населения, – это средняя ожидаемая продолжительность жизни. Среди основных причин ранней смертности указаны: в 53% случаев – болезни системы кровообращения; в 11,1% – травмы и интоксикации; в 9,2% – заболевания органов дыхательной системы и в 8,2% случаев – злокачественные новообразования.



А – Мужчины Б – Женщины

Динамика средней продолжительности жизни городского и сельского населения Республики Башкортостан за 2013–2021 гг. (http://bashstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/bashstat/ru/statistics/population)

Среди работников сельского хозяйства преобладают первоначально установленные профессиональные заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани – эпикондилезы надмыщелков плечевых костей, а также периартрозы, деформирующие артрозы; периферической нервной системы – моно- и полинейропатии конечностей от функционального перенапряжения. Профессиональные болезни органов дыхательной системы также имеют место быть, но их встречаемость несколько ниже [16–18].

Основную долю работы операторам-животноводам приходится выполнять с применением ручного труда: уборка навоза, переноска поросят, мытье поилок, ручное кормление на отдельных участках, выбраковка молодняка и иное; это связано с огромным физическим напряжением. Проведение таких работ вызывает напряжение мышц туловища и конечностей при вынужденном положении тела.

Проведенные исследования свидетельствуют об ухудшении ряда функциональных показателей организма при длительном воздействии факторов животноводческого производства. К их числу относятся и увеличение времени зрительно-моторной реакции, и резкие перепады артериального давления, и выраженная аритмия, и превышение порога восприятия запахов и звуков, и формирование выраженных симптомов вегетососудистой дистонии, и нарастание выраженности тремора, а также снижение способности мышц сохранять позу при статическом напряжении.

Многочисленные исследования доказывают, что к концу рабочего дня снижается функциональная подвижность нервных процессов, а также нарушается сопротивление периферических сосудов. У ряда работников, которые занимаются уходом за животными, отмечаются существенные изменения ритма сердечных сокращений [19]. При длительной работе с органической пылью могут формироваться хронические пылевые бронхиты, пневмокониозы (появилось выражение «легкое фермера») [20, 21].

Для повышения качества предоставляемых медицинских услуг сельскому населению необходимо проведение лечебно-оздоровительных мероприятий путем эффективного мониторинга и ранней донозологической диагностики заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью, в том числе работой в агропромышленном комплексе. Одним из важных аспектов организации лечебно-оздоровительных мероприятий является своевременное выявление работающих, которым требуются дополнительные обследования. Только путем такого выявления можно сформировать оптимальные схемы организации данных мероприятий [22–24]. Особое значение в последнее время исследователи придают поиску выявления ранних, или так называемых некритичных, повреждений здоровья (на молекулярном, клеточном и организменном уровне) с целью оценки и профилактики негативного воздействия различных факторов риска, при этом важным является использование простых и информативных тестов, позволяющих в краткие сроки решить, какие профилактические мероприятия и в какое время следует проводить для сохранения здоровья населения. Важно осознавать остроту необходимости разработки комплекса мероприятий, направленных на профилактику нарушений здоровья работников, занятых в сельскохозяйственном производстве современной России. Справедливо отметить, что именно данная группа работников находится в наиболее неблагоприятных условиях относительно доступности и качества медицинского обслуживания.

Управление лечебно-диагностическими мероприятиями является сложным и многоступенчатым процессом, играет важную роль в обеспечении качественного и своевременного оказания медицинской помощи. Одним из наиболее важных этапов этого процесса служат успешное прогнозирование и раннее выявление заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью [25–27]. Работники сельского хозяйства подвержены различным рискам, связанным с их профессиональной деятельностью. Для обеспечения их здоровья и безопасности необходимо разработать систему риск-ориентированного медицинского наблюдения. Одним из ключевых аспектов этой системы является комплексное проведение профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий [28]. При этом основу первичной профилактики составляет обеспечение допустимых гигиенических параметров различных производственных факторов с учетом ведущих, специфических особенностей. Комплекс профилактических мероприятий должен быть основан на принципах непрерывности, преемственности, этапности медицинского наблюдения и оказания первичной и специализированной медицинской помощи [29–31].

Качественное наблюдение за здоровьем сотрудников в соответствии с утвержденными регламентирующими актами является основой для внедрения медицинской профилактики и обеспечения их благополучия со стороны медицинской организации. Поступая на работу, сотрудники должны

пройти предварительный медицинский осмотр, который учитывает общие противопоказания, индивидуальную сенсибилизацию и прогностические риски заболевания. Для своевременной диагностики профессиональных и общих соматических заболеваний ежегодно проводятся периодические медицинские осмотры. Они основаны на этапности и регламентированном объеме комплекса медицинского обследования с целью выявления профессиональных и производственно обусловленных заболеваний. При индивидуальном диспансерном обследовании каждого работника, претерпевающего воздействие вредного фактора рабочей среды в течение трудового процесса, обязателен контроль за соблюдением рекомендаций по оздоровлению и профилактике. Работникам предоставляются практическое лечение и оздоровление, лечебное питание, лечебная физкультура, санаторно-курортное лечение; санитарно-гигиеническое воспитание, формирующее здоровый образ жизни, а также проводится выявление групп диспансерного наблюдения.

Заключение

Полученный в результате осуществления указанных выше мероприятий экономический показатель может способствовать уменьшению затрат на выплаты по обязательному социальному страхованию от несчастных случаев, снижению валового продукта вследствие потерь рабочего времени, обусловленных несчастными случаями на производстве и профессиональными заболеваниями. Перспективными представляются комплексные гигиенические, клинические исследования работников современного сельскохозяйственного производства, особенностями которых являются изучение условий труда, получение интенсивных показателей распространенности отдельных заболеваний, установление основных причинно-следственных связей нарушения здоровья. Перспектива развития отечественного промышленного сельского хозяйства является актуальной и важной в современном обществе. Развитие отечественного промышленного сельского хозяйства имеет огромное значение для обеспечения продовольственной безопасности страны. Недостаточная изученность многофакторного воздействия условий труда в сельском хозяйстве на здоровье работников является значительной проблемой.

Таким образом, многофакторное воздействие условий труда в сельском хозяйстве на здоровье работников является сложной проблемой, требующей дальнейших исследований. Необходимо уделять больше внимания этой теме и разрабатывать меры по улучшению условий труда в сельском хозяйстве, чтобы обеспечить безопасность и здоровье работников.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Павлович Д.П., Гончарова М.А. Состояние тепличной отрасли в России и перспективы ее развития. // Эпоха науки. 2021. № 25. С. 26-29.

2. Попова А.Ю. Проблемы и тенденции профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 9. С. 4-9.

3. Юрова И.Ю., Андриянова Е.А., Федорова Л.М., Масляков В.В. Проблема здоровьесбережения сельского населения современного российского общества // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-5. С. 1065-1069.

4. Еругина М.В., Кром И.Л., Ермолаева О.В., Ковалев Е.П., Бочкарева Г.Н. Современные проблемы организации медицинской помощи сельскому населению // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25246 (дата обращения: 04.02.2024).

5. Catherine C., Christina M., Judy G. Social Determinants of Rural HealthWorkforce Retention: A Scoping Review // International Journal of Environmental. 2019. Vol. 3. No 16. P. 314. DOI: 10.3390/ijerph16030314.

6. Kapur N., Ibrahim S., While D., Baird A., Rodway C., Hunt I.M., Windfuhr K., Moreton A., Shaw J., Appleby L. Mental health service changes, organisational factors, and patient suicide in England in 1997–2012: A before-and-after study // Lancet Psychiatry. 2016. No. 3. P. 526-534.

7. Cosgrave C., Maple M., Hussain R. An explanation of turnover intention of early-career nursing and allied health professionals working in rural and remote Australia: Findings from a grounded theory study // Rural and Remote Health. 2018. No. 18. P. 4511. DOI: 10.22605/RRH4511.

8. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И. Проблемы здоровья работающего населения в России // Проблемы прогнозирования. 2011. № 3. С. 56–70.

9. Умнягина И.А., Трошин В.В., Владыко Н.В. Проблемы выявления профессиональных заболеваний в современных социально-экономических условиях на примере Нижегородской области // Медицина труда и экология человека. 2020. № 2. С. 59–64. DOI: 10.24411/2411-3794-2020-10209.

10. Стародубов В.И., Калининская А.А., Дзугаев К.Г., Стрючков В.В. Проблемы здравоохранения села. М.: ИД «Академия естествознания», 2012. 207 с.

11. Садртдинова Г.Р., Масягутова Л.М., Газизова Н.Р. Значимость лабораторных исследований при диагностике метаболических нарушений у работников учреждения образования в сельской местности // Санитарный врач. 2019. № 10. С. 21-25.

12. Власова Н.В., Гайнуллина М.К., Масягутова Л.М., Гимранова Г.Г., Хайруллин Р.У., Садртинова Г.Р. Применение оценки отклонений гематологических показателей как индикатора дестабилизации гомеостаза у работников тепличных хозяйств // Гигиена и санитария; 2020. № 9 (99). С. 944-948. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-9-951-955.

13. Галлямова С.А., Масягутова Л.М. Диагностика нервно-мышечных нарушений с помощью информативных электронейромиографических показателей у работников сельского хозяйства // Медицина труда и экология человека. 2019. № 1 (17). С. 29-35.

14. Масягутова Л. М., Гайнуллина М. К., Рафикова Л.М., Волгарева А. Д., Гиззатуллина Л. Г., Сафин В.Ф., Григорьева Л.М. Особенности формирования микробной эколо-

гии организма работниц животноводческого комплекса // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа. 2016. С. 484-489.

15. Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г. Особенности организации риск-ориентированного медицинского наблюдения работников животноводческих комплексов // Медицина труда и экология человека. 2019. № 2 (18). С. 24-29.

16. Малютина Н. Н., Невзорова М. С. Дисфункция эндотелия и неспецифические иммунные реакции в развитии и прогрессировании остеоартроза у женщин, занимающихся физическим трудом / // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 8. С. 38-42.

17. Acute pulmonary function change associated with work on large dairies in California / C. Eastman, M.B. Schenker, D.C. Mitchell et al. // J. Occup. Environ. Med. 2013. Vol. 55. P. 74-79.

18. Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort / I. Baldi, C. Robert, F. Piantoni et al. // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2014. Vol. 217. P. 435-442.

19. Самородская И. В., Болотова Е. В., Тимофеева Ю.К. Распространенность факторов риска в программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди сельского населения // Профилактическая медицина. 2017. № 6. С. 21-26.

20. Янбухтина Г.А., Сафин В.Ф., Хуснаризанова Р.Ф., Масягутова Л.М. Влияние биологических факторов на организм работниц, занятых в агропромышленном комплексе // Современные технологии обеспечения биологической безопасности: сборник научно-практической школы конференции молодых ученых и специалистов НИО Роспотребнадзора, п. Оболенск, Московская обл. 2010 г. Оболенск, 2010. С. 43-46.

21. Колосов В.П. Эпидемиология и клинические особенности течения заболеваний бронхолегочной системы у работников животноводства // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. № 8. С. 27-40.

22. Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г. Итоги научных исследований ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» за 2016-2020 гг. // Медицина труда и экология человека. 2021. № 2. С. 6-12.

23. Щепин О.П., Коротких Р.В., Растегаев В.В., Растегаева И.Н. Результаты изучения состояния профилактики заболеваний и диспансеризации на селе // Социология медицины. 2011. № 1. С. 23-27.

24. Якушенко С.С. Сельское здравоохранение: особенности функционирования, дифференцированный подход к решению проблем на примере Комсомольского муниципального района // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2014. № 2. С. 1-7.

25. Яппаров К.С., Евсюков А.А. Социально-гигиенические проблемы образа жизни и состояния здоровья работающего населения, проживающего в сельской местности // Санитарный врач. 2012. № 2. С. 35-39.

26. Jarhyan P., Hutchinson A., Khatkar R., Botti M., Prabhakaran D., Mohan S. Diagnostic Accuracy of a Two-Stage Sequential Screening Strategy Implemented by Community Health Workers (CHWs) to Identify Individuals with COPD in Rural India // eCollection. 2021. No. 16. P. 1183-1192. DOI: 10.2147 / COPD.S293577.

27. Ледванова Т.Ю., Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Горюнов С.А., Носова М.Н. Особенности самосознания и ценностных ориентаций у работников сельского хозяйства, имеющих заболевания органов дыхания // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 5. С. 23-29.

28. Шайхы Р.Т., Нугманова А.А., Кенжебаева К.Н. Условия труда и оценка индивидуального профессионального риска работников предприятия сельского хозяйства // Вестник Казахской академии транспорта и коммуникаций им. М. Тынышпаева. 2020. № 3. (114). С. 76-81.

29. Акматова Б.А. К оценке удовлетворенности сельского населения качеством оказания медицинской помощи на первичном уровне // Вестник Ошского государственного университета. 2009. № 5. С. 3-5.

30. Sikalidis A.K., Kristo A.S., Reaves S.K., Kurfess F.J., DeLay A.M., Vasilaky K., Donegan L. Capacity Strengthening Undertaking – Farm Organized Response of Workers against Risk for Diabetes: (C.S.U. – F.O.R.W.A.R.D. with Cal Poly) – A Concept Approach to Tackling Diabetes in Vulnerable and Underserved Farmworkers in California. Sensors. 2022. No. 21. P. 8299. DOI: 10.3390/s22218299.

31. Gessert C., Waring S., Bailey-Davis L. et al. Rural definition of health: a systematic literature review. Rural definition of health: a systematic literature review. BMC Public Health. 2015. No. 15. P. 378. DOI: 10.1186/s12889-015-1658-9.

УДК 616-089.819.84:616.34-089

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ НАЛОЖЕНИЯ КИШЕЧНОГО ШВА

Мосолова А.В., Мутова Т.В., Гунов С.В., Новомлинец Ю.П.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: gunov99@yandex.ru

Аннотация. Цель исследования – провести анализ современных способов наложения кишечных швов по следующим направлениям: оптимальная техника наложения, снижение риска послеоперационных осложнений, быстрое заживление раны. Проведен анализ доступных источников информации, большинство из которых были найдены в научной электронной библиотеке WEBmedINFO, «Гастроэнтерологический портал России» Elibrary, Booksmed. Поиск современных методов наложения кишечного шва остается значимой проблемой, и об ее актуальности можно судить по огромному количеству научных работ по всему миру. Поиск новых методов основывается на требованиях, предъявляемых к шовному материалу и шву. Ряд авторов изучает возможность применения однорядного и многорядного шва, что носит спорный характер, однако многие исследования доказали преимущество однорядного шва в различных модификациях. Применение синтетических шовных материалов и механических шовных систем имеет особое место в практике каждого хирурга. Современные синтетические нити показали лучшие результаты по сравнению с классическими материалами. Механические шовные системы имеют ряд преимуществ, основные из которых – высокая скорость наложения, низкая травматизация и высокий эстетический эффект послеоперационной раны. Современные способы наложения кишечных швов являются эффективными инструментами для достижения оптимальных результатов в хирургии. Выбор техники наложения кишечных швов требует индивидуальной тактики и подхода хирургического лечения. Имеющиеся исследования подчеркивают актуальность данной темы, но остается ряд нерешенных вопросов, которые предстоит решить хирургам.

Ключевые слова: швы, шовный материал, требования шва, способы наложения шва, кишечник

MODERN METHODS OF INTESTINAL SUTURE APPLICATION

Mosolova A.V., Mutova T.V., Gunov S.V., Novomlinets Yu.P.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Kursk, e-mail: gunov99@yandex.ru

Annotation. The purpose of the study: to analyze modern methods of applying intestinal sutures in the following areas: optimal technique of applying, reducing the risk of postoperative complications, rapid wound healing. Materials and methods.The analysis of available sources of information was carried out, most of which were found in the scientific electronic library “WEBmedINFO”, “Gastroenterological portal of Russia” “Elibrary”, “Booksmed”. The results and their discussion. The search for modern methods of intestinal suture remains a significant problem and its relevance can be judged by a huge number of scientific papers around the world. The search for new methods is based on the requirements of the suture material and the seam. A number of authors are studying the possibility of using a single-row and multi-row seam, which is controversial, however, a number of studies have proven the advantage of a single-row seam in separable modifications. The use of synthetic suture materials and mechanical suture systems has a special place in the practice of every surgeon. Modern synthetic yarns have shown better results compared to classic materials. Mechanical suture systems have a number of advantages, the main of which are high application speed, low traumatization and high aesthetic effect of the postoperative wound. Conclusion. Modern methods of applying intestinal sutures are effective tools for achieving optimal results in surgery. The choice of intestinal suture technique requires individual tactics and surgical treatment approach. The available research highlights the relevance of this topic, but there are still a number of unresolved issues that surgeons have to solve.

Keywords: sutures, suture material, suture requirements, suture methods, intestines

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во всем мире занимают лидирующие позиции среди всех патологий, и наблюдается тенденция к их росту. Рост может быть связан с неправильным образом жизни и питанием вредной пищей, также особое место занимает неконтролируемый прием лекарственных веществ, особенно нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Смертность от причин, связанных с желудочно-кишечным трактом, на территории Российской Федерации занимает 3 место и составляет 0,09%, то есть 90 случаев на 100 тыс. человек. Для лечения данных заболеваний нередко приходится прибегать к хирургическим методам, поэтому вопрос о подборе оптимальных техник наложения кишечных швов не теряет своей актуальности. Ученые и практикующие хирурги всего мира стремятся к поиску идеального шовного материала и оптимизированной техники наложения шва для каждого вида операции. Появление новых способов кишечных анастомозов или модификация ранее известных не заставляет себя ждать, так как до сих пор не найдено оптимально-

го подхода по всем требуемым параметрам. Сохраняется неудовлетворенность результатами из-за наличия дальнейших осложнений или неэффективности использования определенных швов. Вопреки новизне методов, прогрессу в области медицины процент осложнений является достаточно высоким [1, 2].

Цель исследования – провести анализ современных способов наложения кишечных швов по следующим направлениям: оптимальная техника наложения, снижение риска послеоперационных осложнений, быстрое заживление раны.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ доступных источников информации, большинство из которых были найдены в научной электронной библиотеке WEBmedINFO, «Гастроэнтерологический портал России», Elibrary, Booksmed.

Результаты исследования и их обсуждение

Кишечные швы – это швы, накладываемые на полые органы ЖКТ (пищевод, желудок, кишечник). Однако к ним можно отнести органы, которые в своем строении имеют следующие слои: брюшной, мышечный, подслизистый и слизистый (желчный и мочевой пузыри). При наложении швов необходимо учитывать строение стенок органа, нуждающегося в оперативном лечении, для выбора оптимальной техники хирургического вмешательства. Также особое внимание следует уделить выбору шовного материала. Существует множество видов хирургических нитей, отличающихся по материалу, структуре, толщине, но наиболее важным является их соответствие определенным требованиям ГОСТ. Одним из критериев отбора является в первую очередь биодеградация. Шовный материал должен обладать биодеградирующими свойствами, то есть способностью к полному рассасыванию за время большее, чем необходимо для образования рубца. При этом продукты деструкции не должны оказывать токсического эффекта на организм и включаться в метаболизм. Нить не должна накапливать статический заряд. Высокая биосовместимость – важный критерий отбора шовного материала. При его несоблюдении у пациента повышается риск развития осложнений, которые чаще всего проявляются развитием аллергической, воспалительной реакции с дальнейшим отторжением шовного материала. Высокая механическая прочность необходима в местах повышенного давления, создаваемого тканями. Поэтому нить должна быть максимально прочной, обеспечивать исходное состояние в условиях повышенной температуры и влажности, то есть обеспечивать прочность в сухом и мокром состоянии, а также сохранять надежность в узле. Атравматичность понимается в способе соединения с иглой. Адекватная стоимость шовного материала, широкая распространенность и удобство упаковки необходимы для возможности применения его в общей клинической практике [1–4] (рис. 1).

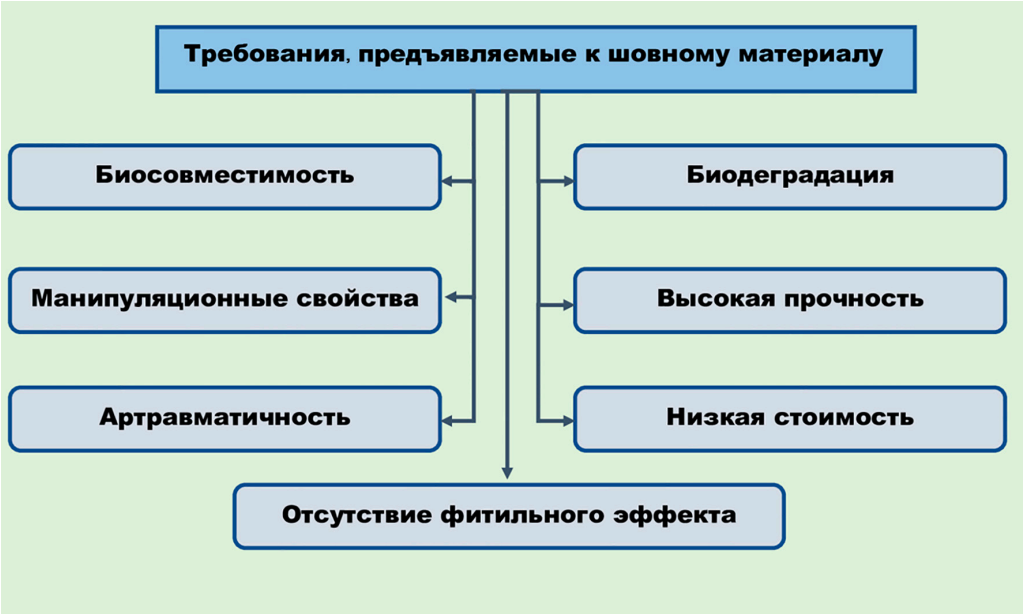


Рис. 1. Требования, предъявляемые к шовному материалу

К кишечные швам предъявляют следующие важные требования – это прочность и герметичность, с помощью которых можно будет обеспечить хороший гомеостаз и не нарушить перистальтику полого органа. Плотное соприкосновение обеспечивает удовлетворительную регенерацию тканей и быстрое восстановление морфологического состояния оперированного органа, что сказывается положительным образом на состоянии пациента. Асептичность шва достигается по многим факторам, но при правильной упаковке шовного материала и соответствующей подготовке медицинского персонала достигается ее максимум. Стоит отдельно выделить обеспечение гемостаза, так как это основной критерий способности оперированного органа к успешному восстановлению.

Поиск эффективного и безопасного метода наложения кишечных швов является одной из важнейших задач в хирургии. Операции на органах пищеварительной системы требуют прочного и надежного соединения двух участков кишечника, к примеру после резекции или удаления новообразования [5–7].

Все многообразие кишечных швов, применяемых в клинической практике, является модификациями классических методов. Нередко в широкой хирургической практике применяется П-образный шов, который по своей сути серозно-мышечно-подслизистый шов и является эволюционным продолжением шва Н.И. Пирогова. В свою очередь, для закрытия передней полуокружности однорядного желудочно-кишечного или межкишечного анастомоза врачи часто прибегают к использованию в ходе операции видоизмененного инвертирующего шва Шмидена. Это позволяет добиться высокой механической прочности и герметичности сформированного кишечного шва, тем самым в минимальной степени нарушая микроциркуляцию в зоне анастомоза [8].

Вопрос, который нельзя оставить без внимания при обсуждении проблемы кишечного шва – выбор между однорядным и многорядным методом его формирования. В результате многочисленных исследований и по данным медицинской литературы было принято решение, что однорядный кишечный шов имеет преимущества перед двухрядным и тем более многорядным швом. Научные исследования отечественных и зарубежных авторов доказали, что при наложении двухрядного шва заживление раны кишечной стенки проходит по типу вторичного натяжения, то есть с гнойным воспалением в зоне внутреннего ряда швов. Однорядный анастомоз, напротив, протекает по типу первичного натяжения, что делает его относительно стерильным. Механическая прочность и герметичность одно- и двухрядных анастомозов непосредственно после их формирования не отличается, однако биологическая прочность однорядных анастомозов восстанавливается значительно быстрее [7–10].

На территории РФ активно внедряется и пользуется популярностью метод модифицированного однорядного узлового серозно-мышечно-подслизистого шва. Основное преимущество данного метода – высокие гемостатические свойства, обеспечивающиеся захватом интрамуральных сосудов при движении иглы в пределах подслизистого слоя. Техника однорядного шва гарантирует минимальную травматизацию области анастомоза со сниженной воспалительной реакцией в послеоперационной зоне, благодаря чему достигается весь ряд требований при наложении кишечного шва [1–3] (рис. 2).

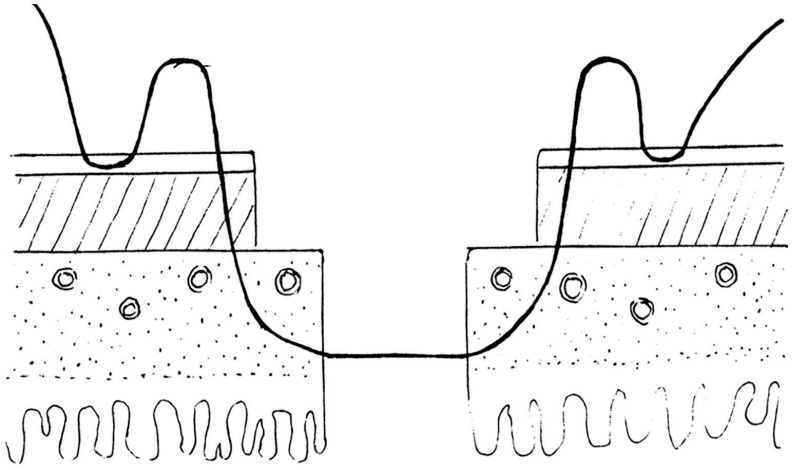


Рис. 2. Серозно-мышечно-подслизистый шов

Следует заметить, что формирование однорядного шва на некоторых органных структурах стало возможным лишь с появлением современных атравматичных абсорбируемых монофиламентных шовных материалов. Такой шовный материал, как атравматичный монофиламентный полипропилен, сделал возможным наложение высокоточных герметичных швов. Модифицированные хирургические нити в минимальной степени травмируют ткани, не усугубляют тканевую воспалительную реакцию и не являются полем для размножения патогенной микрофлоры. По данным зарубежных источников литературы, набирает популярность в медицинской практике ассиметричная техника наложения однослойного шва в форме восьмерки. Многочисленные доклинические исследования доказали ее существенную эффективность в сравнении с другими способами [10–12].

Помимо различных шовных материалов, а также рядности кишечных швов актуальными остаются методы укрепления анастомозов различными субстанциями, в том числе извне. Зарубежные исследования делают акцент на беспроводной локализованной стимуляции, состоящей из пьезоимпланта, выполняющего роль противоинфекционного пластыря. Его целью является модуляция электромикроокружения биопленки вокруг ран желудочно-кишечного тракта для эффективного ингибирования бактериальной инфекции в сочетании с ультразвуком. Импульсные заряды, генерируемые пьезоимплантатом в ответ на УЗ-стимуляцию, передаются в бактериальные биопленки, эффективно разрушая их макромолекулярные компоненты (например, мембранные белки), нарушая электрон-транспортную цепь биопленок и подавляя пролиферацию бактерий, что доказано экспериментальными и теоретическими исследованиями. Пьезоимплантат в сочетании с ультразвуковой стимуляцией также демонстрирует успешную противоинфекционную эффективность. Предложенная стратегия, сочетающая пьезоимплантаты с контролируемой УЗ-активацией, создает многообещающий путь ингибирования эндогенной бактериальной инфекции, вызванной перфорацией желудочно-кишечного тракта [12, 13].

По данным отечественных исследований, в современной клинической практике также внедрен аппаратный (механический шов), выполняемый специальными металлическими скобами. Большая часть исследований принадлежит отечественным ученым для формирования высококачественного шва в труднодоступных областях, где ручной шов невозможен и нецелесообразен по ряду причин. Преимущество аппаратного шва – минимальный травматизм, который достигается за счет мягкого воздействия на ткани при сравнении с ручным швом. Также при аппаратном шве не играет значимую роль стаж хирурга, что благоприятно для молодых специалистов. Снижается риск развития гнойных осложнений в послеоперационный период, так как сокращается время контакта взаимодействия кишки с окружающей ее средой [13] (рис. 3).

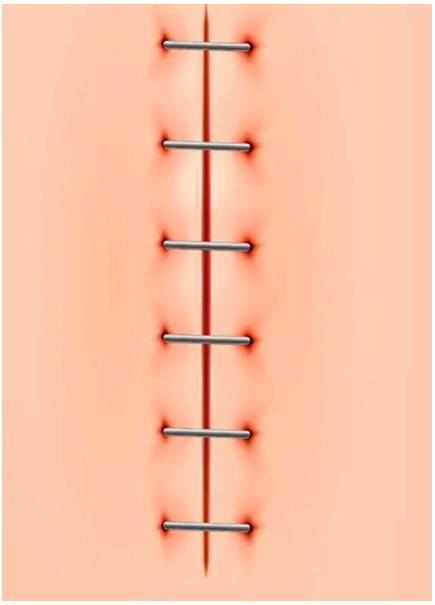


Рис. 3. Применение металлических скоб при формировании шва

Циркулярные и линейные аппараты являются основными в медицинской практике для наложения швов. Использование циркулярного степлера в хирургии прямой кишки позволяет значительно увеличить сохранность мышечных сфинктеров и снизить риск их повреждения во время операции. Линейные степлеры обладают механизмом контроля толщины тканей, который обеспечивает их сближение на определенное расстояние перед прошиванием. С появлением этих методов стало возможным проведение всех этапов резекции толстой кишки и желудка интракорпорально. Самым главным недостатком механических способов является отсутствие визуального контроля при наложении шва, что может привести к возникновению послеоперационных осложнений, таких как кровотечение, несостоятельность швов, инфицирование раны и окружающей клетчатки и др. [12].

Одним из инновационных методов является использование саморассасывающихся швов при проведении операций на желу-

дочно-кишечном тракте. Суть данного способа заключается в том, что наложенный шовный материал сам растворяется в течение определенного времени. При этом научно доказано ускорение заживления раны, снижение риска инфекции, шов становится более аккуратным, а рубец приобретает эстетичный внешний вид. Однако необходимо отметить, что каждый метод имеет свои ограничения и требует определенного мастерства хирурга. При выборе способа наложения кишечных швов необходимо учитывать особенности пациента, характер операции и индивидуальные предпочтения хирурга [14–16].

Инфицирование места оперативного вмешательства – частая проблема современной абдоминальной хирургии. Одно из бурно развивающихся направлений – покрытие шовных материалов биологически активными веществами, способными улучшить послеоперационный период. Группы ученых в 2016 г. во главе с J. Guo провели систематический обзор и метаанализ применения шовного материала с покрытием из триклозана. Данные образцы продемонстрировали статистически достоверное снижение частоты возникновения послеоперационных инфекционных осложнений в области наложения швов, а в некоторых группах выявлена ускоренная регенерация. Однако данный выбор шовного материала совершенно не подходит при операциях на органах грудной полости [17, 18]. Ученые в 2023 г. провели систематический обзор и метаанализ по целесообразности применения нитей с покрытием из триклозана. Поиск научной информации осуществлялся по базам данных PubMed, Embase и Cochrane. Всего было включено 2689 случаев, в том числе 1296 случаев в группе шовного материала с триклозановым покрытием и 1393 случая в контрольной группе. Применение исследуемого материала незначительно снижало частоту послеоперационных осложнений, что свидетельствует о необходимости выполнения новых исследований [19]. В другом исследовании (2024) выполнен систематический обзор и метаанализ по применению шовного материала с антибактериальным покрытием [20]. Это исследование соответствовало рекомендациям PRISMA 2020. Качество и полнота включенных метаанализов оценивались с помощью контрольного списка QUOROM и методик AMSTAR. Шовные материалы с противомикробным покрытием предлагают многообещающий подход к снижению риска послеоперационного инфицирования раны. Однако их эффективность оптимально реализуется при использовании в сочетании с другими надежными методами. Другой метаанализ выполненный в 2018 г. подтвердил успешность применения антимикробных шовных материалов при наложении кишечного шва [21, 22].

В колоректальной хирургии часто возникают протекания швов, требующие улучшения герметичности шва. Ряд исследователей предложили применение внешнего армирования синтетическими или биоматериалами. В 2023 г. выполнен систематический обзор и метаанализ по возможным способам укрепления шва, состоящий из анализа отобранных 97 статей, из которых 79 работ выполнялись на животных. Фибриновый герметик и коллагеновые пластыри были широко исследованы в качестве биоматериалов, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти выводы и дать конкретные рекомендации [23].

Другая область изучений характеризуется отсутствием шва и применением тканевых адгезивов (ТА), которые набирают популярность и признание среди практикующих хирургов. Группа ученых в 2017 г. на экспериментальных животных оценила целесообразность применения тканевых адгезивов. Всего было 160 крыс, которые разделили на 8 групп на основании применяемого адгезива: Histoacryl Flex, Bioglue, Dermabond, Tissucol, Duraseal Xact, желатин-резорцинол-формальдегид или Glubran 2. Контрольные точки на третий и десятый день оценивали механическую прочность и скорость регенерации тканей. Цианоакрилаты Glubran 2, Histoacryl Flex и Omnex, а также фибриновый клей Tissucol показали самую низкую общую частоту клинических осложнений при сохранении самого высокого давления разрыва на 10-й день. Histoacryl Flex показал значительно более высокое образование коллагена на 10-й день, чем другие ТА [24]. В 2015 г. Nordentoft T. Опубликовал результаты исследования о возможности применения Тахосил® при герметичном закрытии желудочно-кишечного дефекта. Герметизация желудочно-кишечного тракта эффективна и безопасна, не имеет сложности в выполнении и позволяет сократить время операции [25].

Заключение

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что современные способы наложения кишечных швов являются эффективными инструментами для достижения оптимальных результатов в хирургии. Но, несмотря на все плюсы инновационных методов, невозможно обойтись без традиционных, потому что каждый организм нестандартен, не все, что подходит одно-

му, непременно подойдет другому. Поэтому выбор техники наложения кишечных швов требует индивидуальной тактики и подхода хирургического лечения. Количество проанализированных исследований подчеркивает актуальность данной темы, но остается ряд нерешенных вопросов, которые предстоит решить хирургическому обществу.

Список литературы

1. Суковатых Б.С., Мосолова В.А., Затолокина М.А., Жуковский В.А. Профилактика несостоятельности кишечного шва в условиях экспериментального распространенного перитонита // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2021. № 3. С. 52–56.

2. Агаев Э.К., Исмайылова З.Э., Мамедов Т.Э. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов // Новости хирургии. 2022. № 1. С. 86–94.

3. Вайнер Ю.С., Атаманов К.В., Верятин Я.А. Анатомическое обоснование модификации способа формирования тонкокишечного анастомоза в условиях распространенного перитонита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 1. С. 21–31.

4. Кукеев И.А., Шерковцов Д.Б. Экспериментальное использование устройства для межкишечных анастомозов // Смоленский медицинский альманах. 2017. № 1. С. 242–244.

5. Каминский И.В. Десятилетний опыт применения кишечного шва на различных уровнях желудочно-кишечного тракта // Consilium Medicum. 2017. № 7–2. С. 45–50.

6. Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Маркелова Н.М., Василеня Е.С., Пахомова Р.А., Кузнецов М.Н., Назарьянц Ю.А. Применение кишечного шва в абдоминальной хирургии // Фундаментальные исследования. 2014. № 7–1. С. 177–180.

7. Бдоян А.А., Илларионова Е.Р., Бдоян Д.А. Простой прерывистый шов: особенности метода // Обществознание и социальная психология. 2023. № 5–4 (49). С. 50–53.

8. Салимгереева Б.Ж., Алмабаев Ы.А., Ерментаева Ж.М., Какетаева И.З., Фахрадиев И.Р., Власова Ж.О. Становление кишечного шва в формировании кишечного анастомоза и адекватность выбора вида кишечного шва // Проблемы науки. 2018. № 10. С. 57–62.

9. Шаматкова С.В., Тихонова Л.В. Способ однорядного непрерывного серозно-мышечно-подслизистого Z-образного кишечного шва // Оренбургский медицинский вестник. 2013. № 4. С. 53–55.

10. Шаматкова С.В. Микрохирургический способ однорядного непрерывного Z-образного кишечного шва // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. № 1. С. 70–73.

11. Семенюта А.А., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Новожилов В.А., Степанова Н.М., Милюкова Л.П. Морфологические особенности формирования кишечного анастомоза с помощью различных видов кишечного шва в эксперименте // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. № 3. С. 47–54.

12. Акопов А.Л., Артюх Д.Ю., Молнар Т.Ф. История механического скобочного хирургического шва (обзор литературы) // Вестник хирургии. 2020. № 6. С. 81–88.

13. Богопольский П.М., Глянцев С.П. К истории создания хирургических сшивающих аппаратов // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014. № 3 (5). С. 105–115.

14. Резанов П.А., Гривенко С.Г. Экспериментальная оценка механических прочностных свойств прецизионных однорядных межкишечных анастомозов // ТМБВ. 2020. № 3. С. 67–72.

15. Плечева Д.В., Галимов О.В., Плечев В.В., Шикова Ю.В., Елова Е.В. Профилактика несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой и ургентной хирургии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. № 13 (3). С. 47–49.

16. Василеня Е.С., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А., Карапетян Г.Э., Назарьянц Ю.А. Выбор шовного материала в абдоминальной хирургии // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25592 (дата обращения: 10.02.2024).

17. Guo J., Pan L.H., Li Y.X., Yang X.D., Li L.Q., Zhang C.Y., Zhong J.H. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials // J Surg Res. 2016. № 201 (1). P. 105–117. DOI: 10.1016/j.jss.2015.10.015.

18. Apisarnthanarak A., Singh N., Bandong A.N., Madriaga G. Triclosan-coated sutures reduce the risk of surgical site infections: a systematic review and meta-analysis // Infect Control Hosp Epidemiol. 2015. № 36 (2). P. 169–179. DOI: 10.1017/ice.2014.22.

19. He P., Liu Z., Chen H., Huang G., Mao W., Li A. The role of triclosan-coated suture in preventing surgical infection: A meta-analysis // Jt Dis Relat Surg. 2023. № 34 (1). P. 42–49. DOI: 10.52312/jdrs.2023.842.2023.

20. Suleiman A.S., Abbass M., Hossain M., Choudhary P., Bhattacharya P., Islam M.A. Impact of antibiotic-coated sutures on surgical site infections: a second-order meta-analysis // Int J Surg. 2024. № 110 (1). P. 507–519. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000822.

21. Uchino M., Mizuguchi T., Ohge H., Haji S., Shimizu J., Mohri Y., Yamashita C., Kitagawa Y., Suzuki K., Kobayashi M., Kobayashi M., Sakamoto F., Yoshida M., Mayumi T., Hirata K. SSI Prevention Guideline Committee of the Japan Society for Surgical Infection. The Efficacy of Antimicrobial-Coated Sutures for Preventing Incisional Surgical Site Infections in Digestive Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis // J Gastrointest Surg. 2018. № 22 (10). P. 1832–1841. DOI: 10.1007/s11605-018-3832-8.

22. Lekic N., Dodds S.D. Suture Materials, Needles, and Methods of Skin Closure: What Every Hand Surgeon Should Know // J Hand Surg Am. 2022. № 47 (2). P. 160–171.e1. DOI: 10.1016/j.jhsa.2021.09.019.

23. Gené-Škrabec C., Cremades M., Fernández-Pujol A., Cortinovis S., Corral J., Julián J.F., Parés D. Clinical results after external reinforcement of colorectal anastomosis: a systematic review // Int J Surg. 2023. № 109 (12). P. 4322–4332. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000747.

24. Vakalopoulos K.A., Wu Z., Kroese L.F., Jeekel J., Kleinrensink G.J., Dodou D., Lam K.H., Lange J.F. Sutureless closure of colonic defects with tissue adhesives: an in vivo study in the rat // Am J Surg. 2017. № 213 (1). P. 151–158. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.05.009.

25. Nordentoft T. Sealing of gastrointestinal anastomoses with fibrin glue coated collagen patch // Dan Med J. 2015. № 62 (5). B5081.

УДК 616-021-616-006.4

ЭТИОЛОГИЯ РАКА У ДЕТЕЙ (ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА)

[1]Талгат Талант Уулу, [2]Макимбетов Э.К., [2]Айдарбекова А.А.

[1]Ошский государственный университет, Ош;
[2]Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Аннотация. Этиология рака у детей до сих пор мало изучена. Целью исследования явилось изучение факторов риска, влияющих на возникновение злокачественных опухолей у детей, по данным мировой литературы. Материалами исследования стали литературные источники, которые изучались по различным базам данных, таким как Pubmed, Medline, российские медицинские журналы онкологической направленности, каталог диссертаций (Диссеркат). Всего проанализировано 60 литературных источников, из которых 27 включены в список литературы. В результате проведенного обзора было установлено, что этиология злокачественных опухолей у детей изучалась в течение длительного времени. Однако было выяснено, что важную роль в этиологии играют воздействие облучения и предшествующая химиотерапия первичных злокачественных новообразований. Кроме этих влияний были установлены такие врожденные факторы риска, как повышенный вес при рождении, относительно старший возраст родителей и врожденные аномалии. Также в последние годы было показано, что большинство видов детского рака связаны с генетическими нарушениями. При этом было показано, что генетические аномалии имеют большее влияние на детей, чем на взрослых. Следовательно, на этиологию рака у детей влияют генетические и негенетические факторы риска.

Ключевые слова: эпидемиология, этиология, общегеномные ассоциативные исследования, исследования случай-контроль, детский рак

ETIOLOGY OF CANCER IN CHILDREN (GENETIC AND NON-GENETIC RISK FACTORS)

[1]Talgat Talant Uulu, [2]Makimbetov E.K., [2]Aydarbekova A.A.

[1]Osh State University, Osh;
[2]Kyrgyz-Russian University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Annotation. The etiology of cancer in children is still poorly understood. The aim of the study was to study the risk factors affecting the occurrence of malignant tumors in children according to world literature. The research material was literary sources that were studied using various databases, such as Pubmed, Medline, Russian medical journals of oncological orientation, a catalog of dissertations (Dissercat). In total, 60 literary sources were analyzed, of which 27 are included in the list of references. As a result of the review, it was found that the etiology of malignant tumors in children has been studied for a long time. However, it was found that exposure to radiation and previous chemotherapy of primary malignancies play an important role in the etiology. In addition to these influences, such congenital risk factors as increased birth weight, relatively older age of parents and congenital anomalies have been identified. It has also been shown in recent years that most types of childhood cancers are associated with genetic disorders. At the same time, it has been shown that genetic abnormalities have a greater impact on children than on adults. Consequently, the etiology of cancer in children is influenced by genetic and non-genetic risk factors.

Keywords: epidemiology, etiology, genome-wide association studies, case-control studies, childhood cancer

Причины детского рака систематически изучались в течение нескольких десятилетий. Заболеваемость всеми видами рака, встречающимися у детей в возрасте до 20 лет, в США составляет около 175 случаев на один миллион детей [1]. Однако в других странах показатели колеблются от 90 до 140 на один миллион детской популяции. Это зависит от наличия детских раковых регистров и развития специализированной службы.

Редкость рака у детей является центральным фактом, который диктует качество и количество доказательств причинно-следственной связи между предполагаемыми факторами риска и детским раком. Таким образом, в большинстве этиологических исследований рака у детей по необходимости использовался дизайн исследования «случай-контроль», в котором характеристики пациентов с заболеванием сравниваются с характеристиками тщательно отобранной группы контроля без заболеваний. При этом информация о каком-либо воздействии собирается путем опроса родителей [2].

Учитывая особенности эпидемиологии детского рака, данные о причинно-следственных связях накапливались медленно. Однако по наиболее распространенным типам рака, особенно острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ), объем литературы в настоящее время достаточно велик, чтобы можно было обобщить определенные данные с помощью метаанализа и объединения данных в пул.

Цель исследования – изучить по данным современной литературы генетические и не генетические факторы риска в этиологии злокачественных опухолей у детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические факторы риска. Давно замечено, что заболеваемость раком у детей варьируется в зависимости от возраста, пола и расы/этнической принадлежности. Общая заболеваемость наиболее высока в младенчестве и составляет около 240 случаев в год на миллион. Этот показатель снижается до минимума в 128 случаев на миллион в возрасте 5–9 лет, прежде чем возрасти до 220 случаев на миллион в возрасте 15–19 лет. Однако групповая заболеваемость скрывает интересные закономерности среди отдельных видов рака. Например, все эмбриональные опухоли (нейробластома, опухоль Вильмса, ретинобластома и т.д.) имеют тенденцию к снижению, которая начинается с рождения и проходит примерно через 5 лет [3, 4]. Лимфобластные лейкемии примечательны тем, что пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет, в то время как заболеваемость саркомой костей резко возрастает примерно во время пубертатного всплеска роста в раннем подростковом возрасте [5].

В большинстве случаев детского рака наблюдается небольшое преобладание у мальчиков. Соотношение мальчики/девочки колеблется от 1,04 до 1,64 при нейробластоме и опухолях половых клеток соответственно в возрасте 0–19 лет, но значительно варьируется в зависимости от возрастной группы и более конкретного диагноза. Опухоль Вильмса примечательна тем, что является одним из основных видов детского рака, который чаще встречается у девочек [6].

Риск развития рака у детей также различается в зависимости от расы/этнической принадлежности. В США заболеваемость большинством видов рака ниже у чернокожих, азиатов и испаноязычных детей. В некоторых случаях, таких как почти полное отсутствие саркомы Юинга среди чернокожих и азиатских детей, разница довольно существенна. В нескольких известных случаях заболеваемость раком выше в других группах по сравнению с белыми детьми. Особенно примечательно, что заболеваемость острым лейкозом у испаноязычных детей примерно на 10% выше по сравнению с белыми детьми. Степень, в которой расовые/этнические различия объясняются генетическими различиями по сравнению с различиями в окружающей среде, еще предстоит определить, но они, несомненно, окажутся в центре внимания по мере дальнейшего выяснения генетической структуры детского рака [7].

Факторы риска, связанные с окружающей средой. Высокие дозы ионизирующего излучения и предшествующая химиотерапия являются общепринятыми причинами рака у детей, каждая из которых повышает риск в несколько раз [8]. Измерение воздействия окружающей среды создает проблему при выяснении их влияния на риск развития рака у детей. Для проведения проспективных исследований потребовались бы сотни тысяч, если не миллионы детей, чтобы выявить достаточное количество случаев для получения статистически значимых результатов. Таким образом, большинство исследований рака у детей должны основываться на схеме «случай-контроль», что особенно проблематично при оценке определенных типов облучения. Демографические и внутренние факторы однозначны, их относительно легко получить с помощью анкеты, и в таких случаях, как возраст родителей, раса/этническая принадлежность и врожденные дефекты, как правило, не допускаются ошибки. Напротив, такие факторы окружающей среды, как рацион питания родителей, прием матерью лекарств, употребление кофеина и алкоголя, воздействие пестицидов и загрязнение воздуха среди прочего, очень трудно точно измерить в ретроспективном анализе.

Для многих случаев рака у детей результаты противоречивы или исследований слишком мало для проведения метаанализа; более того, обобщение затруднено необходимостью раздельного изучения воздействия в период до зачатия, беременности и послеродового периода, а также постепенно усложняющимися классификациями опухолей. ОЛЛ, являясь наиболее распространенным детским раком, является предметом нескольких метаанализов предполагаемых факторов экологического риска (таблица) [8, 9]. Воздействие инфекций было одним из наиболее часто изучаемых факторов воздействия окружающей среды в отношении рисков ОЛЛ, и существуют две основные гипотезы относительно природы этой взаимосвязи. Показано, что ранее изолированные и, следовательно, иммунологически не активные популяции восприимчивы к воздействию специфических инфекционных агентов из-за смешения популяций [10].

Недавний метаанализ оценил повышенный риск ОЛЛ в сельской местности из-за смешения популяций [11].

Результаты отдельных метаанализов факторов риска, связанных с окружающей средой, и всего детского населения

Воздействие	Период	Число изучений	Данные
Действие алкоголя на мать	Беременность	10	Отсутствие связи употребления алкоголя во время беременности с ОЛЛ [mOR* = 1,10 (0,93–1,29)
Действие кофе на мать	Беременность	5	Небольшая связь любого употребления кофе во время беременности с ОЛЛ [mOR = 1,16 (1,00–1,34)]
Посещение детского сада в дневное время	Постнатальный	14	Небольшой сниженный риск всего, что связано с посещением детского сада [mOR = 0,76 (0,67–0,87)]
Электромагнитное излучение	Постнатальный	9	Отсутствие связи с воздействием электромагнитного поля >=0,2 μT with ALL [mOR = 1,25 (0,97–1,60)]
Профессиональное воздействие пестицидов	Беременность	5	Сильная связь профессионального воздействия пестицидов на мать во время беременности и ОЛЛ [mOR = 2,64 (1,40–5,00)]
Витамины для беременных женщин	Беременность	3	Небольшое снижение риска ОЛЛ, связанных с пренатальным потреблением витаминов [mOR = 0,61 (0,50–0,74)]
Курение отца	Предвзятое мнение	10	Небольшая связь любого предубежденного курения по отцовской линии с ОЛЛ [mOR = 1,15 (1,06–1,24)]
Курение матери	Беременность	20	Отсутствие связи курения матери во время беременности с ОЛЛ [mOR = 1,03 (0,95–1,12)]

*mOR = meta-analytic odds ratio (метааналитическое соотношение шансов).

Предполагается, что незрелая и неконтролируемая иммунная система, возникающая в результате замедленного воздействия распространенных инфекций, вызывает нерегулируемый иммунный ответ и приводит к ОЛЛ в присутствии чувствительных клеток [12]. Хотя прямое измерение подверженности инфекциям и результирующего иммунного ответа, как правило, неосуществимо, было использовано несколько косвенных показателей, включая условия рождения, посещение детского сада, грудное вскармливание, истории инфекционных заболеваний и прививки [13]. Выявлен повышенный риск как бытового, так и профессионального воздействия пестицидов на матерей [14]. Исследования воздействия пестицидов в жилых помещениях, как правило, основывались на самоотчетах, которые подвержены предвзятости отзывов, что может привести к завышению оценок риска. В некоторых недавних исследованиях использовалась близость жилых помещений к местам применения пестицидов [15]. Данный подход менее подвержен предвзятости, но все еще подвержен ошибкам измерений, которые могут ослабить оценки риска. Профессиональные исследования обычно основаны либо на самоотчетах, либо на данных записей. Хотя связь между воздействием пестицидов и ОЛЛ подтверждается имеющимися метааналитическими данными, трудно оценить истинную величину эффекта, если действительно существует причинно-следственная связь, учитывая различные методы оценки воздействия и присущие им предубеждения и ошибки измерений.

Ассоциации с другими видами воздействия, изученными с помощью метаанализов, включая употребление матерью алкоголя, кофе и витаминов, а также курение как отца, так и матери, дали в основном нулевые или слегка повышенные результаты. Хотя причинно-следственная роль этих факторов риска возможна, наблюдательная эпидемиология в этих обстоятельствах не является окончательной. Для оценки экологических факторов риска развития рака у детей необходимы высококачественные исследования с акцентом на точную оценку воздействия [16].

Внутренние факторы риска. Несколько внутренних характеристик детей или их родителей неизменно ассоциируются с детским раком. Риск развития ОЛЛ, опухолей центральной нервной системы, нейробластомы и опухоли Вильмса среди прочих в разной степени возрастает в линейной зависимости от веса при рождении, и недавние анализы, в которых использовались альтернативные показатели повышенного веса при рождении, получили аналогичные результаты [17]. Риск острого миелоидного лейкоза повышается как при низкой, так и при высокой массе тела при рождении, в то время как риск гепатобластомы обратно

пропорционален массе тела при рождении и поразительно повышен среди самых маленьких по весу младенцев. Причины, стоящие за ассоциацией большего веса при рождении с детским раком, детально не изучались, но могут включать воздействие пренатального гормона роста, генетику, лежащую в основе веса при рождении, и большее количество клеток, подверженных риску канцерогенной трансформации. Считалось, что сильная обратная связь гепатобластомы с массой тела при рождении связана с лечением новорожденных, но до настоящего времени не было выявлено ни одной причины [18].

Пожилой возраст родителей также был связан с большинством случаев рака у детей. Обширный объединенный анализ популяционных исследований выявил значительные положительные линейные тенденции в отношении лейкемии, лимфомы, опухолей головного мозга, нейробластомы, опухоли Вильмса, опухолей костей и сарком мягких тканей, где риск возникновения опухолей возрастает на 6–15% за каждые пять лет материнского возраста [19]. Возраст отца не был связан с этими видами рака после корректировки на возраст матери, однако, поскольку эти два показателя сильно коррелируют, неясно, был ли причиной исключительно возраст матери. Как и в случае с весом при рождении, причины, стоящие за этими результатами, неясны, но могут включать генетические или эпигенетические мутации, связанные с преклонным возрастом родителей [20].

Было установлено, что структурные врожденные дефекты неизменно увеличивают риск развития рака у детей в целом примерно в три раза, хотя из-за редкости как отдельных врожденных дефектов, так и отдельных видов рака у детей на сегодняшний день не сообщалось о более конкретных ассоциациях. Несомненно, отчасти эта связь объясняется лежащими в основе генетическими причинами, но, поскольку большинство врожденных дефектов появляются спорадически, генетика, вероятно, не является единственным объяснением совместного возникновения [20].

Генетические факторы риска. Известно, что наследственные синдромы, вызванные мутациями зародышевой линии ДНК с высокой пенетрантностью, хромосомной анеуплоидией или эпигенетическими нарушениями, вызывают незначительное количество случаев рака у детей. Хотя доля, относимая к синдромам, редко поддается точной количественной оценке, для распространенных видов рака у детей оценка обычно составляет 5–10%. Для особенно редких видов рака, таких как карцинома коры надпочечников у детей, доля может быть намного выше [21].

Исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) сравнивают частоту сотен тысяч распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у лиц с заболеванием и у лиц без него. Из-за большого количества сравнений, проведенных в GWAS, связь ОНП с заболеванием должна достигать высокой степени статистической значимости (обычно $p < 5\times10^{-8}$), чтобы быть убедительной. Для этого требуются большие размеры выборки, которые нелегко достижимы для редких заболеваний. Тем не менее, несмотря на априорное предположение о том, что дизайн GWAS не может быть успешно применен при исследовании ОЛЛ, нейробластомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы и саркомы Юинга, в каждом из них было выявлено несколько вариантов, связанных с каждым заболеванием. Неожиданный успех GWAS в исследованиях этих редких видов рака, по-видимому, обусловлен большей значимостью ассоциации ОНП и заболевания среди раковых заболеваний, возникающих в молодом возрасте. Общие генетические вариации объясняют большую долю относимого к популяции риска развития рака у детей, чем у взрослых [22].

Исследования GWAS и репликации ОЛЛ и нейробластомы включают различные популяции и анализы, специфичные для подтипа, что дает более полную картину генетической архитектуры каждого заболевания, чем доступно на сегодняшний день для пациентов с одним GWAS. Два недавних GWA из всех, проведенных с афроамериканцами и испаноязычными пациентами и контрольными группами, повторили многие из ОНП, впервые выявленных в исследованиях субъектов европейского происхождения; ОНП в генах ARID5B, IKZF1 и PIP4K2A были связаны с ОЛЛ у обеих этнических групп, а также CEBPE у латиноамериканцев [23]. Значения относительного риска (ОР) для каждого аллеля были одинаковыми в каждой группе, что соответствует в целом высокой трансэтнической воспроизводимости результатов GWAS, однако частоты варьировались в разных направлениях, что позволяет предположить, что несколько ОНП могут объяснить значительную долю более низкой заболеваемости ОЛЛ у афроамериканцев и более высокую у латиноамериканцев, по сравнению с европейцами. Ген ARID5B rs10821936 присутствовал у 33% европейцев, 24% афроамериканцев и 47% испаноязычных; эквивалентные показатели для гена IKZF1 rs11978267 составили 28, 19 и 26%. Ген CEBP rs4982731 присутствовал у 28%

европейцев и 39% испаноязычных, а также у 38% афроамериканцев, у которых этот SNV не реплицировался. Аналогичным образом, ОНП в гене BARD1 реплицировались в GWAS нейробластомы у афроамериканцев, в то время как у других этого не происходило, возможно, из-за небольшого размера выборки [24].

Несколько ОНП демонстрируют гораздо более сильные ОР с определенными подтипами, демонстрируя, что объединение разрозненных случаев может ослабить ассоциации. В целом ОНП гена ARID5B были более тесно связаны с гипердиплоидными заболеваниями, а ОНП гена GATA3 – с лейкозами, демонстрирующими паттерн экспрессии, подобный филадельфийской хромосоме; последний является особенно драматичным примером, с подтипоспецифичными ОР на аллель примерно 3,5 против 1,3. ОНП генов BARD1 и LMO1 ассоциированы с агрессивным заболеванием при нейробластоме, а ОНП в DUSP12, DDX4, IL31RA и HSD17B12 или вблизи них – с заболеванием низкого риска [25]. Представляется разумным предположить, что аналогичные специфические ассоциации с подтипами других видов рака у детей возникнут по мере расширения данных по GWAS.

Хотя прогресс в выявлении распространенных вариантов, связанных с несколькими видами рака у детей, за последние несколько лет был заметным, значительная часть наследуемости остается необъясненной. Например, оценки показывают, что около 25% генетических вариаций ОЛЛ были обусловлены распространенными вариантами, выявленными с помощью GWAS. Оставшаяся часть генетического риска может быть отнесена на счет нескольких других вероятных механизмов, которые будут чаще оцениваться по мере внедрения секвенирования следующего поколения и включения родительских образцов на местах. Редкая вариация обычно определяется как вариация с частотой аллеля в популяции < 0,01. Исследование экзомного секвенирования лейкоза у младенцев, одно из первых в своем роде, выявило сложную гетерозиготность по редким патогенным вариантам в гене MLL3 в качестве факторов риска. Секвенирование родителей и детей, а также сравнение экзомов или геномов может выявить мутации *de novo*, которые не будут заметны с помощью других технологий. Наконец, поскольку предполагается, что многие виды рака у детей возникают внутриутробно, генетические эффекты матери могут быть релевантными, но на сегодняшний день они изучались только в гене-кандидате, а не в контексте всего генома [26, 27].

Заключение

Злокачественные новообразования у детей встречаются реже, чем у взрослых. Это обстоятельство является главным препятствием для полноценного и углубленного изучения причин возникновения опухолей у детей. Тем не менее за последние годы накоплены определенные сведения о генетических и негенетических факторах риска опухолей у детей. Значительную помощь в познании этиологических механизмов оказали эпидемиологические исследования по типу «случай-контроль», где выяснялись канцерогенные воздействия на родителей в изучаемых основных и контрольных группах. Также развитие геномных технологий в последние годы расширило знания и выявило ряд генов, которые ответственны за возникновение определенных видов опухолей у детей, таких как острые лимфобластные лейкозы, нейробластомы, нефробластомы, рабдомиосаркомы и некоторые другие. В этом направлении исследования общегеномных ассоциаций внесли большой вклад, которые сравнили частоту многочисленных распространенных однонуклеотидных полиморфизмов. Различные эпидемиологические исследования показали, что врожденные факторы риска, такие как повышенный вес при рождении, более старший возраст родителей, врожденные дефекты и аномалии, а также распространенные генетические вариации, способствуют повышенной частоте злокачественных опухолей у детей.

Список литературы

1. Noone A-M., Cronin K.A., Altekruse S.F., Howlader N., Lewis R.D., Petkov V.I., Penberthy L. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013 // Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention. 2017. Vol. 26 (4). P. 632–641. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520.

2. Dockerty J.D., Draper G., Vincent T., Rowan S.D., Bunch K.J. Case-control study of parental age, parity and socio-economic level in relation to childhood cancers // International Journal Epidemiology. 2001. Vol. 30 (6). P. 1428–37.

3. Карасева Л.Р., Привалова Л.П., Новопольцева Е.Г., Радовский В.В. Случай врожденного адренокортикального рака // Российский журнал детской гематологии и онкологии. Клинические наблюдения. 2019. Вып. 6. Т. 2. С. 76–79. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-76-79.

4. Казубская Т., Белев Н., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, связанные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // Онкопедиатрия. 2015. Вып. 2 (4). С. 384–95. DOI: 10.15690/ONCO.V2.I4.1465.

5. Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Peng M., Song J., Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Meiling Peng, Song J., Fan D. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 210 (2). P. 151.e1–151.e10.

6. Chu A., Heck J.E., Ribeiro K.B., Brennan P., Boffetta P., Buffler P., Chu A., Heck J.E., Ribeiro K.B., Brennan P., Boffetta P., Buffler P., Hung R.J. Wilms' tumour: a systematic review of risk

factors and meta-analysis // Paediatric Perinatal Epidemiology. 2010. Vol. 24 (5). P. 449–69.

7. Lomov N.A., Viushkov V.S., Ulianov S.V., Gavrilov A.A., Alexeyevsky D.A., Artemov A.V., Razin S.V., Rubtsov M.A. Recurrent Translocations in Topoisomerase Inhibitor-Related Leukemia Are Determined by the Features of DNA Breaks Rather Than by the Proximity of the Translocating Genes // International Journal Molecular Science. 2022. Vol. 29, Is. 23 (17). P. 9824. DOI: 10.3390/ijms23179824.

8. Zhao L., Liu X., Wang C., Yan K., Lin X., Li S., Zhao L., Liu X., Wang C., Yan K., Lin X., Li S., Bao H., Lio X. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: A meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. Leukemia Research. 2014. Vol. 38 (3). P. 269–274.

9. Hawkins M.M., Wilson L.M., Stovall M.A., Marsden H.B., Potok M.H., Kingston J.E., Chessells J.M. Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer // British Medical Journal. 1992. Vol. 304 (6832). P. 951–958.

10. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain // Lancet. 1988. Vol. 2 (8624). P. 1323–1327.

11. Karalexi M.A., Tagkas C.F., Markozannes G., Tseretopoulou X., Hernández A.F., Schüz J., Halldorsson T.I., Psaltopoulou T., Petridou E.T., Tzoulaki I., Ntzani E.E. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis // Environment Pollution. 2021. Vol. 15, Is. 285. P. 117376. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117376.

12. Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Peng M., Song J., Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., M., Song J., Fan D. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis // American Journal Obstetric Gynecology. 2014. Vol. 210 (2), Is. 151. P. 1–151.

13. Milne E., Greenop K.R., Metayer C., Schuz J., Petridou E., Pombo-de-Oliveira M.S., Milne E., Greenop K.R., Metayer C., Schüz J., Petridou E., Infante-Rivard C., Roman E., Dockerty J.D., Spector L.G., Koifman S., Orsi L., Rudant J., Dessypris N., Simpson J., Lightfoot T., Kaatsch P., Baka M., Faro A., Armstrong B.K., Clavel J., Buffler P.A. Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium // International Journal Cancer. 2013. Vol. 133 (12). P. 2968–2979.

14. Patel J., Schraw J.M., Lupo P.J., Mian A., Nembhard W.N. Cancer Risk by Attained Age among Children with Birth Defects in Arkansas // Cancer Epidemiology. 2020. Vol. 68. P. 101796. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101796.

15. Daltveit D.S., Klungsøyr K., Engeland A., Ekbom A., Gissler M., Glimelius I., Grotmol T., Madanat-Harjuoja L., Ording A.G., Sørensen H.T., Troisi R., Bjørge T. Sex differences in childhood cancer risk among children with major birth defects: a Nordic population-based nested case-control study // International Journal Epidemiology. 2023. Vol. 19, Is. 52 (2). P. 450–465. DOI: 10.1093/ije/dyac192.

16. Fisher P.G., Reynolds P., Von Behren J., Carmichael S.L., Rasmussen S.A., Shaw G.M. Cancer in children with nonchromosomal birth defects // Journal of Pediatrics. 2012. Vol. 160 (6). P. 978–83.

17. Hobbs C.A., Chowdhury S., Cleves M.A., Erickson S., MacLeod S.L., Shaw G.M., Dr. Hobbs C.A., Chowdhury C., Cleves M.A., Erickson S., MacLeod S.L., Shete S.J., Witte J.S., Tycko B. Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics // Journal American Medical Association Pediatrics. 2014. Vol. 168 (4). P. 371–377.

18. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. Methods Molecular Biology. 2018. Vol. 1793. P. 37–49. DOI: 10.1007/978-1-4939-7868-7_4.

19. de Smith A.J., Walsh K.M., Francis S.S., Zhang C., Hansen H.M., Smirnov I., Morimoto L., Whitehead T.P., Kang A., Shao X., Barcellos L.F., McKean-Cowdin R., Zhang L., Fu C., Wang R., Yu H., Hoh J., Dewan A.T., Metayer C., Ma X., Wiemels J.L. BMI1 enhancer polymorphism underlies chromosome 10p12.31 association with childhood acute lymphoblastic leukemia // International Journal Cancer. 2018. Vol. 1, Is. 143 (11). P. 2647–2658. DOI: 10.1002/ijc.31622.

20. Spector L.G., Pankratz N., Marcotte E.L. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer // Pediatric Clinical North America. 2015. Vol. 62 (1). P. 11–25. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.013.

21. Bosse K.R., Diskin S.J., Cole K.A., Wood A.C., Schnepp R.W., Norris G., Nguyen L.B., Jagannathan J., Laquaglia M., Winter C., Diamond M., Hou C., Attiyeh A.F., Mosse Y.P., Pineros V., Dizin E., Zhang Y., Asgharzadeh S., Seeger R.C., Capasso M., Pawel B.R., Devoto M., Hakonarson H., Rappaport E.F., Irminger-Finger I., Maris J.M. Common variation at BARD1 results in the expression of an oncogenic isoform that influences neuroblastoma susceptibility and oncogenicity // Cancer Research. 2012. Vol. 72 (8). P. 2068–2078.

22. Diskin S.J., Capasso M., Diamond M., Oldridge D.A., Conkrite K., Bosse K.R., Russell M.R., Iolascon A., Hakonarson H., Devoto M., and Maris J.M. Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma // Journal National Cancer Institute. 2014. Vol. 106 (4). P. dju047.

23. Brayley J., Stanton L.K., Jenner L., Paul S.P. Recognition and management of leukaemia in children // British Journal Nursing. 2019. Vol. 8, Is. 28 (15). P. 985–992. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.15.985.

24. van Santen H.M., Chemaitilly W., Meacham L.R., Tonorezos E.S., Mostoufi-Moab S. Endocrine Health in Childhood Cancer Survivors // Pediatric Clinics of North America. 2020. Vol. 67 (6). P. 1171–1186. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.08.002.

25. Fu X.L., Wu H., Qian Y., Jin X.H., Yu H.R., Du L., Chen H.L., Shi Y.Q. Incidence of suicide mortality among childhood cancer survivors: A population-based retrospective study // Psychiatry Research. 2021. Vol. 304. P. 114119. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114119.

26. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P., Field A.P., Hill D.A., Dehner L.P. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma // Modern Pathology. 2022. Vol. 35 (1). P. 4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8.

27. Zichová A., Eckschlager T., Ganevová M., Malinová B., Lukš A., Kruseová J. Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors // Cancer Epidemiology. 2020. Vol. 68. P. 101779. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101779.

УДК 615.322

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ С НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Русин Е.Е.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», Барнаул, e-mail: rector@asu.ru

Аннотация. Ноотропы можно определить как группу нейротропных препаратов, обладающих способностью улучшать память, восстанавливать нарушенные когнитивные функции головного мозга, улучшать обучение и воспроизведение информации, стимулировать активное бодрствование и повышать устойчивость организма к неблагоприятным или экстремальным факторам. В настоящее время ведется поиск новых биологически активных веществ растительного происхождения, расширяется сфера их использования. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы обобщить и проанализировать данные литературы по выявлению нейробиологических эффектов лекарственных растений и определить виды, наиболее перспективные для разработки на их основе лекарственных средств ноотропной направленности. Поиск научной литературы на английском языке по теме исследования проводили в библиографических базах Google Scholar, Scopus, Web of Science. Отбор научных статей на русском языке выполняли в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU. Обзор научных публикаций показал: экстракты гинкго билоба, астрагала перепончатого, ежовика гребенчатого, босвелии серрата обладают нейропротективными свойствами. В основе их терапевтического действия лежат антитоксические и антиоксидантные свойства, способность тормозить апоптоз, влияние на различные нейромедиаторные системы и энергетический обмен нейронов, способность снижать токсическое действие β-амилоидного пептида на нейроны мозга при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: гинкго билоба, астрагал перепончатый, ежовик гребенчатый, босвелия серрата, ноотроп

Работа выполнена при реализации программы «Приоритет-2030» в Алтайском государственном университете.

MEDICINAL PLANTS WITH NEUROPROTECTIVE PROPERTIES

Filatova O.V., Mamyshev D.D., Rusin E.E.

Altai State University, Barnaul, e-mail: rector@asu.ru

Annotation. Nootropics can be defined as a group of neurotropic drugs with the ability to improve memory, restore impaired cognitive functions of the brain, improve learning and information reproduction, stimulate active wakefulness and increase the body's resistance to adverse or extreme factors. Currently, a search is underway for new biologically active substances of plant origin, and the scope of their use is increasing. The purpose of this review is to summarize and analyze the literature data on the identification of neurobiological effects of medicinal plants and to identify the species most promising for the development of nootropic drugs based on them. The search for scientific literature in English on the research topic was carried out in the bibliographic databases Google Scholar, Scopus, Web of Science. The selection of scientific articles in Russian was carried out in the "Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU". A review of scientific publications showed: extracts of ginkgo biloba, astragalus membranous, crested hedgehog, boswellia serrata have neuroprotective properties. Their therapeutic effect is based on antitoxic and antioxidant properties, the ability to inhibit apoptosis, the effect on various neurotransmitter systems and energy metabolism of neurons, the ability to reduce the toxic effect of β-amyloid peptide on brain neurons in Alzheimer's disease.

Keywords: ginkgo biloba, webbed astragalus, crested hedgehog, boswellia serrata, nootrope

The work was carried out during the implementation of the "Priority-2030" program at Altai State University.

Во всем мире сохраняется тенденция старения населения (уже сегодня в мире насчитывается более 800 млн чел. в возрасте старше 60 лет, из них, по данным Росстата на 2023 г., 35 млн проживает в России, что составляет 24% от всего населения страны (https://rosstat.gov.ru/folder/13877, дата обращения: 13.03.24). Снижение когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте приводит к ограничению профессиональной и бытовой активности человека. Из-за старения населения проблема когнитивных нарушений будет становиться все более распространенной. Поддержание когнитивного здоровья, профилактика деменции среди пожилых людей, а также предупреждение прогрессирования умеренных когнитивных нарушений являются важнейшим приоритетом науки и практического здравоохранения. Нейродегенеративные заболевания относятся к группе патологий неизлечимого и инвалидизирующего характера, поражающих людей всех возрастов, преимущественно пожилых. Эти заболевания ответственны за прогрессирующую и необратимую деградацию нейронов. По данным Всемирной организации здравоохранения, увеличение средней продолжительности жизни населения мира является одним из ключевых факторов распространенности нейродегенеративных заболеваний (https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia,

дата обращения: 13.03.24). С целью защиты мозга применяют ноотропные лекарственные средства. Ноотропы можно определить как группу нейротропных препаратов, обладающих способностью улучшать память, восстанавливать нарушенные когнитивные функции головного мозга, улучшать обучение и воспроизведение информации, стимулировать активное бодрствование и повышать устойчивость организма к неблагоприятным или экстремальным факторам. Ноотропный эффект препаратов наблюдается в результате прямого воздействия на нервную клетку и вследствие улучшения мозгового кровообращения [1]. Среди ноотропных препаратов можно выделить синтетические и растительные. В последние годы возрос интерес к веществам, выделенным из лекарственных растений для лечения нейродегенеративных заболеваний [2].

Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы обобщить и проанализировать данные литературы по выявлению нейробиологических эффектов лекарственных растений и определить виды, наиболее перспективные для разработки на их основе лекарственных средств ноотропной направленности.

Материалы и методы исследования

Поиск научной литературы на английском языке по теме исследования проводили в библиографических базах Google Scholar, Scopus, Web of Science. Отбор научных статей на русском языке выполняли в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа ноотропных препаратов чрезвычайно разнообразна как по химической структуре, так и по спектру фармакологического действия и механизмам действия [3]. Нейродегенеративные и нейропсихиатрические заболевания имеют перекрывающиеся механизмы, к которым относят:

1) синаптическую пластичность (синаптическое ремоделирование) [4];

2) глутаматергическую передачу [5];

3) участие центральной холинергической системы [6];

4) участие вторичных мессенджеров, участвующих в когнитивных целях [7];

5) отложение амилоида-β, апоптоз и наличие окислительного стресса [8].

Рецептор инсулина становится еще одной мишенью для изучения влияния ноотропов на когнитивные цели [9].

Ряд авторов констатируют, что доступные методы лечения синтетическими препаратами имеют различные побочные эффекты [1, 10]. Ноотропные растительные препараты зарубежных фирм («Танакан», Франция; «Билобил», Словения; «Мемоплант», Германия; «Гинсана», Швейцария) являются дорогостоящими [10].

В настоящее время ведется поиск новых биологически активных веществ растительного происхождения, увеличиваются сферы их использования [10]. Лекарственные растения – это виды, вырабатывающие ценные биологически активные соединения, которые выращивают и применяют для профилактики или лечения ряда заболеваний. Учитывая растущее увеличение нейродегенеративных/неврологических заболеваний и поиск новых терапевтических подходов, определенные социально-демографические группы отдают предпочтение именно использованию лекарственных растений. Таким образом, эта область нуждается в постоянном обзоре, который можно обновлять в свете новых фактических данных, что будет способствовать планированию политики здравоохранения. В природе существует большое разнообразие молекулярных структур, которые необходимы для разработки новых эффективных лекарств против ряда заболеваний. Натуральные продукты играют решающую роль в разработке новых лекарств и могут служить каркасом для других синтетических молекул. В этом обзоре обобщены существующие данные о сравнительной эффективности и безопасности трех лекарственных растений и одного гриба согласно данным, собранным в ходе исследований *in vitro* и *in vivo*, а также проведенных клинических испытаний.

Среди лекарственных растений многие обладают выраженными ноотропными свойствами: гинкго билоба [11], представители рода астрагал [12, 13], ежовик гребенчатый [14], босвелия серрата [15].

Наиболее изученным растением с выраженными ноотропными свойствами является гинкго билоба (ГБ). ГБ считается одним из самых старых древесных растений в мире, непрерывно существующим более 270 млн лет. Экстракт его обладает полезными свойствами для лечения ряда патологий, таких как нейродегенеративные заболевания, катаракта, потеря слуха, поражения миокарда, поражение нейронов гиппокампа и повреждение печени. В его листьях содержатся флавоноиды и бифлавоноиды, терпеноиды (гинкголиды A, B, C, J, K, L и M), билобалиды, кверцетин, алкалоиды и ряд других веществ [16]. С.Г. Бурчинский указывает на то, что это касается только эталонных препаратов гинкго [17]. Одной из наиболее коммерчески доступных форм экстракта является EGb 761, стандар-

тизированный экстракт листьев *G. biloba* проявляет его клинические свойства.

В 1990–2000-х гг. были изучены ноотропные свойства ГБ. В эксперименте на животных была выявлена способность ГБ улучшать когнитивные функции, мнемотропные свойства, его антидепрессивная активность. Нейропротекторные качества препаратов гинкго были продемонстрированы на животных в моделях с органическим поражением мозга. В исследованиях здоровых волонтеров и пациентов с органической патологией мозга было показано позитивное влияние экстракта гинкго на когнитивные функции [16].

Было показано, что экстракты ГБ защищают клетки от окислительного стресса, улучшают жизнеспособность, ингибируют апоптоз клеток и ослабляют активацию микроглии, уменьшая нейровоспаление, влияют на энергетический обмен нейронов, увеличивают синаптическую пластичность, противодействуют ухудшению памяти [16]. Модулирующее влияние ГБ на холинергическую, адренергическую и серотонинергическую нейромедиаторные системы, по мнению некоторых исследователей, способно ослабить в них возрастные изменения, уменьшая, естественно, и клинические проявления умственной недостаточности [11].

Экстракты растений рода астрагал семейства бобовых являются источником биологически активных соединений: сапонинов, флавоноидов, непротеиновых аминокислот, полисахаридов, кумаринов, фенольных кислот, высших жирных кислот, витаминов, микроэлементов, дубильных веществ, эфирных масел, камеди и др. [2, 13].

Исследования астрагала монгольского на животных показали, что экстракты этого растения обнаруживают антидепрессивные свойства, снижают уровень тревоги в исследованиях на животных, способны нейтрализовать гидроксильные и липидные радикалы *in vitro* [2]. Сумма полисахаридов астрагала монгольского в дозе 1250 мг/кг увеличивала число оборотов колеса за 10 мин наблюдения в тесте принудительного плавания, проявляла сходство с антидепрессантами [2]. Сумма полисахаридов астрагала монгольского в малой дозе оказывала седативное действие в тесте «открытое поле». При увеличении дозы исчезало угнетение двигательной активности – то есть наблюдалось сочетание седативного и анксиолитического эффекта, которое связано с активацией ГАМК-ергической системы, проявляется в подавлении активности нейронных цепей [2]. Введение суммы полисахаридов астрагала монгольского в дозах 50 и 100 мг/кг снижало уровень тревожности у крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта [2].

Один из представителей этого рода, астрагал перепончатый, является адаптогеном, повышает устойчивость лабораторных животных к стрессу. Экстракт астрагала перепончатого повышает неспецифическую резистентность организма к воздействию неблагоприятных факторов среды: интенсивным физическим нагрузкам, гиперкапнической, гемической и тканевой гипоксии; иммобилизационному и психоэмоциональному стрессу, повышает физическую выносливость, обнаруживает противотревожное и ноотропное действие, ингибирует процессы перекисного окисления, усиливает антиоксидантный потенциал организма [12, 13].

Курсовое введение сухого экстракта астрагала перепончатого в дозе 50 мг/кг повышает устойчивость белых крыс к гипоксиям различного генеза. Курсовое введение животным экстракта астрагала в условиях иммобилизационного и эмоционального стресса снижает проявление стресс-реакции на фоне снижения количества гормонов симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем [12]. Установлено, что сухой экстракт подземных органов астрагала перепончатого инактивирует супероксид-радикалы и молекулы оксида азота [13].

Грибы демонстрируют огромный потенциал в качестве полифармацевтических препаратов благодаря своему богатому и сложному химическому составу и разнообразным формам биологической активности. Они содержат множество химических соединений, таких как полисахариды, тритерпены, алкалоиды, флавоноиды и другие компоненты, обладающие потенциальным терапевтическим действием [18]. Ежовик гребенчатый – гриб семейства гериciевых. Исследования содержания вторичных метаболитов у ежовика гребенчатого проводятся с 1990-х гг. В 2021 г. F. Yang с соавт. [19] выявили в этом грибе до 102 соединений. В их число входят углеводы и их производные, флавоноиды, органические кислоты, нуклеотиды и их аналоги, аминокислоты, ненасыщенные жирные кислоты, терпеноиды, фенольные кислоты, фенилпропаноиды и стероиды. Эти вещества можно разделить на две основные категории. К первой категории относятся высокомолекулярные соединения, такие как полисахариды, β-глюканы. Как показали исследования, проведенные B. Thongbai с соавт. [20] и D. Ratto с соавт. [21], вторая категория состоит из низкомолекулярных соединений, таких как терпеноиды и поликетиды, включая эринацины и гериценоны, которые проявляют антиоксидантные, противодиабетические, проти-

вораковые, противовоспалительные и гиполипидемические свойства. Особый интерес представляет то, что наиболее распространенные соединения – гериценоны и эринацины – способны эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер [22]. Они демонстрируют нейропротекторные и нейротрофические эффекты, как *in vitro*, так и *in vivo*, на моделях животных с инсультом [18] и болезнью Альцгеймера [23]. I. Szućko-Kociuba с соавт. [18] обобщили действие экстрактов ежовика гребенчатого на нервную систему, выделили нейропротективную (улучшение клеточной пролиферации, профилактика апоптоза, стимуляция клеточной регенерации нейронов, смягчение последствий оксидативного стресса, профилактика нейродегенеративных заболеваний, защита от гипоксии и ишемии) и нейротрофическую активность (стимуляция синтеза нейротрофинов NGF и BDNF, поддержка роста нейрональных клеток, лечение психических и тревожных расстройств, улучшение памяти и когнитивных функций).

BDNF и NGF – два наиболее известных нейротрофина. У млекопитающих самый высокий уровень экспрессии белка BDNF обнаружен в головном мозге, особенно в гиппокампе и коре головного мозга, которые отвечают за память, обучение и высшие когнитивные процессы. Другие периферические источники BDNF включают легкие, сердце, селезенку, печень, тимус, желудочно-кишечный тракт, кожу и гладкомышечную ткань кровеносных сосудов [24].

BDNF синтезируется в виде белка-предшественника про-BDNF, который под действием протеаз превращается в зрелую форму [25]. BDNF вместе со своим рецептором TrkB играет значительную роль в долговременной синаптической потенциации (LTP), которая считается модельным процессом формирования памяти [26]. Кроме того, BDNF играет важную роль в регуляции настроения, что тесно коррелирует с нейрогенным действием антидепрессантов. Дисфункции пути BDNF связаны с болезнью Альцгеймера, шизофренией, болезнью Хантингтона и синдромом Ретта [26].

Босвелия серрата – представитель семейства бурзеровых, род деревьев, известных своей ароматной смолой, имеет множество фармакологических применений, особенно в качестве противовоспалительного средства. Смола босвелии представляет собой сложную смесь эфирных масел, смоляных кислот, полисахаридов (камедь) и других соединений. Полисахариды смолы босвелии содержат галактозу, арабинозу, галактуроновую кислоту. В эфиромасличную фракцию входят эфиры, спирты, монотерпены и дитерпены. Босвелиевые кислоты относятся к терпеноидной фракции смолы, используются в качестве компонентов лекарственных препаратов [27]. Механизм действия босвелиевых кислот аналогичен действию нестероидных противовоспалительных препаратов, не обладая их отрицательными побочными эффектами [27]. Доклинические исследования продемонстрировали, что при пероральном приеме водного экстракта босвелии серрата наблюдалось значительное увеличение способности к обучению крыс, улучшение кратковременной и долговременной памяти [28]. Кроме того, босвелия способствует укреплению и восстановлению стенок сосудов. Она обладает выраженными антисептическими, противомикробными и седативными свойствами [27]. Босвелиевые кислоты применимы также для лечения болезни Альцгеймера [15]. Лечение крыс с моделью болезни Альцгеймера водными настоями босвелии серрата в дозе 45 и 90 мг/кг/день в течение 12 недель подряд значительно улучшало нейродегенеративные характеристики тканей головного мозга [15].

Заключение

Увеличение средней продолжительности жизни в последние десятилетия делает возрастные нейродегенеративные заболевания все более распространенной реальностью в клинической практике сейчас и в будущем. Сегодня нейродегенеративные и нервно-психические заболевания поражают миллионы людей во всем мире. Эти заболевания представляют собой проблему для общества из-за растущего числа людей, страдающих этими патологиями, и отсутствия надлежащего лечения.

В этом контексте натуральные продукты приобретают все большее значение в фармацевтической промышленности как источник вдохновения для новых биологически активных молекулярных моделей. Как показано в этом обзоре, растения предотвращают различные неврологические, сердечно-сосудистые и канцерогенные заболевания, а также обладают потенциалом для улучшения памяти, обучаемости и когнитивных навыков, главным образом благодаря их антиоксидантным свойствам, взаимодействию с ферментами и рецепторами, активации генов и сигнальных путей.

Современные экспериментальные данные и клинические наблюдения указывают на то, что экстракты гинкго билоба, астрагала перепончатого, ежовика гребенчатого, босвелии серрата обладают нейропротективными свойствами. В основе их терапевтического действия лежат антитоксические

и антиоксидантные свойства, способность тормозить апоптоз, влияние на различные нейромедиаторные системы и энергетический обмен нейронов.

По мнению авторов, хотя опубликовано большое количество статей о лекарственных растениях, все еще недостаточно информации об их химическом составе, точном механизме действия, эффективных и потенциально токсичных дозах, их биодоступности и метаболизме, и будущие исследования должны быть сосредоточены на этом. Более того, многие из рассмотренных клинических испытаний также указали на ограничения, которые необходимо преодолеть в будущих исследованиях, такие как уменьшенное количество участников и короткая продолжительность, что затрудняло сравнение с группами плацебо.

Список литературы

1. Моисеева А.А., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. Перспективы разработки препарата ноотропного действия на основе гопантеновой кислоты и мелатонина // Colloquium-journal. Голопристанский районный центр занятости. 2019. № 13–3. С. 92–94.

2. Жалсрай А. Исследование нейропротективных свойств извлечений из лекарственных растений при моделях заболеваний центральной нервной системы: дис. … докт. биол. наук. Томск, 2019. 312 с.

3. Suliman N.A., Taib C.N.M., Moklas M.A.M., Adenan M.I., Baharuldin M.T.H., Basir R. Creation of natural nootropics: recent molecular improvement under the influence of natural nootropics. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2016. DOI: 10.1155/2016/4391375.

4. Абонакур А., Смирнова Г.Р., Иджилова О.С., Малышев А.Ю. Изменение морфологии шипикового аппарата нейрона при выработке гетеросинаптической пластичности // Оптогенетика+ 2023. 2023. С. 8.

5. Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Роль глутаматного рецепторного комплекса в организме. NMDA-лиганды при нейродегенеративных процессах – современное состояние проблемы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 1. С. 17–28.

6. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Роль холинергического дефицита в патогенезе психоневрологических заболеваний // Международный неврологический журнал. 2019. № 3 (103). С. 39–47.

7. Часовских Н.Ю., Чижик Е.Е. Биоинформационный анализ биологических путей при ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 4. С. 193–204.

8. Воробьев С.В., Янишевский С.Н. Глимфатическая система и ее роль в развитии болезни Альцгеймера // Трансляционная медицина. 2021. Т. 8, № 3. С. 14–21.

9. Булгакова С.В., Романчук П.И., Тренева Е.В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6, № 3. С. 96–126.

10. Крылов Н.Н., Кулешова С.А., Компанцева Е.В., Шевченко А.М. Изучение нейротропной и антигипоксической активности композиции гинкготропил-форте // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 4. С. 34–39.

11. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71, № 4. С. 57–63.

12. Сергалиева М.У., Мажитова М.В., Самотруева М.А. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=21809 (дата обращения: 21.02.2024).

13. Самотруева М.А., Сергалиева М.У. Исследование психомодулирующих свойств экстракта астрагала обыкновенного на фоне информационной перегрузки // Фармация и фармацевтика. Фармакология. 2018. Т. 6, № 3. С. 255–268.

14. Синцова Я.С. Ноотропные вещества // Актуальные проблемы социально-экономического развития современного общества: сб. статей I международной заочной научно-практической конференции (20 апреля 2020 г.). Киров: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2020. С. 384–388.

15. Yassin N.A.Z., El-Shenawya S.M.A., Mahdyb K.A., Goudad N.A.M., Married A.E.H., Farragc A.R.H., Ibrahima B.M.M. Effect of Boswellia serrata on Alzheimer′ s disease induced in rats // Journal of the Arab Society for Medical Research. 2013. Vol. 8, Is. 1. P. 1–11.

16. Катунина Е.А. Гинкго билоба: итоги полувекового опыта применения. Полимодальность эффектов гинкго билоба: экспериментальные и клинические исследования // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 2. С. 53–57.

17. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы // Международный неврологический журнал. 2011. № 1. С. 7–14.

18. Szućko-Kociuba I., Trzeciak-Ryczek A., Kupnicka P., Chlubek D., Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Hericium erinaceus // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24, Is. 21. P. 159–160.

19. Yang F., Wang H., Feng G., Zhang S., Wang J., Cui L. Rapid Identification of Chemical Constituents in *Hericium erinaceus* Based on LC-MS/MS Metabolomics // J. Food Qual. 2021. Vol. 2021. P. 1–10.

20. Thongbai B., Rapior S., Hyde K.D., Wittstein K., Stadler M. *Hericium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom // Mycol. Prog. 2015. Vol. 14. P. 1–23.

21. Ratto D., Corana F., Mannucci B., Priori E.C., Cobelli F., Roda E., Ferrari B., Occhinegro A., Di Iorio C., De Luca F. *Hericium erinaceus* Improves Recognition Memory and Induces Hippocampal and Cerebellar Neurogenesis in Frail Mice during Aging // Nutrients. 2019. Vol. 11, Is. 4. P. 715.

22. Hu J.H., Li I.C., Lin T.W., Chen W.P., Lee L.Y., Chen C.C., Kuo C.F. Absolute Bioavailability, Tissue Distribution, and Excretion of Erinacine S in *Hericium erinaceus* Mycelia // Molecules. 2019. Vol. 24, Is. 8. P. 1624.

23. Friedman M. Chemistry, Nutrition and Health-Promoting Properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds // J. Agric. Food Chem. 2015. Vol. 63, Is. 32. P. 7108–7123.

24. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications // Arch. Med. Sci. 2015. Is. 11. P. 1164–1178.

25. Vigna L., Morelli F., Agnelli G.M., Napolitano F., Ratto D., Occhinegro A., Di Iorio C., Savino E., Girometta C., Brandalise F., et al. *Hericium erinaceus* Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? Evid.-Based Complement // Altern. Med. 2019. P. 7861297.

26. Martínez-Mármol R., Chai Y., Conroy J.N., Khan Z., Hong S.M., Kim S.B., Gormal R.S., Lee D.H., Lee J.K., Coulson E.J. et al. Hericerin derivatives activates a pan-neurotrophic pathway in central hippocampal neurons converging to ERK1/2 signalling enhancing spatial memory // J. Neurochem. 2023. Vol. 165. P. 791–808.

27. Скатков С.А., Асаад Л., Асфура Т., Демина Н.Б. Камеде-смолы ладан и мирра в медицинской практике // Фармация. 2013. № 1. С. 51–54.

28. Sharifabad M.H., Esfandiari E., Alaei H. Effects of aqueous frankincense extract during the gestational period on the increasing power of learning and memory in adult offsprings // J. Isfahan. Med. Sch. 2004. Vol. 21. P. 16–20.

СТАТЬИ

УДК 615.014:616.379-008.64

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НАЗНАЧЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Исмаилов У.Ш.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: ulugbek-ism@mail.ru

Аннотация. В исследовании было проведено изучение факторов, влияющих на назначение пероральных гипогликемических средств врачами в Кыргызской Республике. Изучен один из детерминантов использования пероральных гипогликемических средств: характеристика лиц, назначающих пероральные гипогликемические средства (определение социально-демографической структуры врачей, изучение факторов, влияющих на назначение пероральных гипогликемических средств). Для достижения целей исследования было применено проспективное социологическое исследование, направленное на получение статистической информации от одного из детерминантов использования пероральных гипогликемических средств. В дизайне случайного бесповторного анкетирования респондентов автором были разработаны анкеты, предназначенные для врачей, ведущих пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые прошли экспертизу в Американском Университете Центральной Азии. В начале анкеты была информация о целях опроса и о ее полной конфиденциальности, и от участников было получено устное информированное согласие. Далее следовали вопросы открытого и закрытого типов. Материалом исследования послужили разработанные автором анкеты-опросники для одного из детерминантов с целью изучения использования пероральных гипогликемических средств. Для проведения исследования проанкетированы 153 врача во всех регионах Кыргызской Республики. Результаты данного исследования показывают, какие факторы влияют на назначение пероральных гипогликемических средств в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемические средства, лекарства, врач, факторы

INVESTIGATION OF FACTORS INFLUENCING THE ADMINISTRATION OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS TO PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Ismailov U.Sh.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Bishkek, e-mail: ulugbek-ism@mail.ru

Annotation. The study examined the factors influencing the administration of oral hypoglycemic agents by doctors in the Kyrgyz Republic. One of the determinants of the use of oral hypoglycemic agents has been studied: characteristics of persons prescribing oral hypoglycemic agents (determination of the socio-demographic structure of doctors, study of factors influencing the appointment of oral hypoglycemic agents). To achieve the goals of the study, a prospective sociological study was applied aimed at obtaining statistical information from one of the determinants of the use of oral hypoglycemic agents in the design of a random non-repetitive questionnaire of respondents. Author developed questionnaires designed for doctors leading patients with type 2 diabetes mellitus who were examined at the American University of Central Asia. At the beginning of the questionnaire, there was information about the purpose of the survey and its complete confidentiality, and the participants received oral informed consent. This was followed by open-ended and closed-ended questions. The research material was questionnaires developed by author for one of the determinants in order to study the use of oral hypoglycemic agents. 153 doctors in all regions of the Kyrgyz Republic were surveyed to conduct the study. The results of this study show what factors influence the administration of oral hypoglycemic agents in the Kyrgyz Republic.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic agents, medications, doctor, factors

Как и многие страны, Кыргызстан сталкивается с растущим бременем неинфекционных заболеваний – сердечно-сосудистые заболевания, онкологические, респираторные заболевания и диабет являются ведущими причинами инвалидности, заболеваемости и преждевременной смерти населения в Кыргызстане, а сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти (52% от общего числа случаев смерти, 2020) [1, 2].

В Кыргызской Республике к 2023 году зарегистрировано 75 540 больных сахарным диабетом (СД). За последние 10 лет заболеваемость СД в стране увеличилась в 2 раза [3, 4]. В связи со сложившейся ситуацией в Кыргызстане неинфекционные заболевания, в том числе диабет, рассматриваются как приоритетное направление в рамках последовательных национальных программ реформирования здравоохранения [5–7].

Цель исследования – изучить влияние различных факторов на назначение пероральных гипогликемических средств (ПГС) пациентам с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы исследования

При проведении исследования по использованию ПГС при СД 2-го типа в КР объектами исследования послужили врачи (эндокринологи и врачи общей практики), которые ведут пациентов с СД 2-го типа. Материалами исследования послужили данные из официальных сайтов: Национального статистического комитета КР о заболеваемости СД 2-го типа; Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения КР о регистрации ПГС в КР – Государственный реестр ЛС и ИМН; и 153 анкет – опросников врачей, которые ведут пациентов с СД 2-го типа. Методы исследования: фармакоэпидемиологические, социологические (анкетирование, группировка, ранжирование).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно планам исследований, автором осуществлялось изучение позиций врачей по отдельным вопросам фармакотерапии больных с СД 2-го типа. Автором проводился анализ по социальному статусу специалистов, привлеченных к исследованию, который показал, что из 153 врачей, которые участвовали в анкетировании, 84 человек (55%) имели специальность «эндокринолог», 57 (37%) – «врач общей практики», 12 человек (8%) – «кардиолог». Эти данные представлены на рисунке.1.

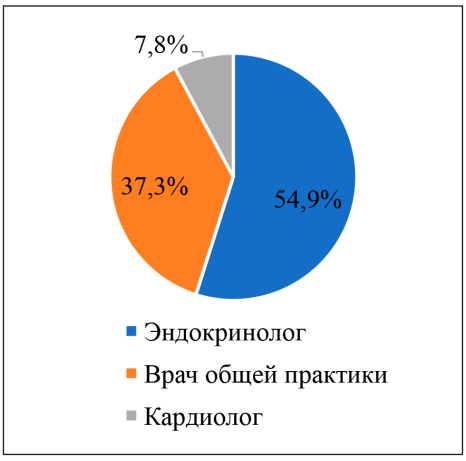


Рис. 1. Распределение врачей-респондентов по специальности

При изучении места работы врачей было установлено, что врачей, работающих в первичном звене органов здравоохранения, было 108 человек (70,6%), врачей стационарного звена – 45 человек (29,4%). Также были врачи, работающие в частных клиниках, – 21 человек (13,7%), и 12 врачей из эндокринологического центра при МЗ КР. Среди работников стационара врачи со стажем работы до 10 лет составляли 46,7%, врачи со стажем работы 15–25 лет составляли ровно одну треть от общего числа, а остальная одна пятая часть были врачи со стажем работы от 30 лет и более. 27,8% из общего числа врачей-респондентов первичного звена имели стаж работы до 10 лет, почти одна треть из врачей были со стажем от 10 до 20 лет, стаж работы от 20 до 30 лет был у 22,2% респондентов, и 19,4% амбулаторных врачей имели стаж работы 30 лет и более. Из представленных данных видно, что большинство респондентов трудятся на амбулаторном уровне, и от их отношения к проблеме больных СД 2-го типа зависит многое в вопросах профилактики и рационального использования ПГС.

Представленные сведения характеризуют контингент специалистов-медиков, которые в значительной мере оказывают влияние на качество оказываемой помощи пациентам, в том числе с СД 2-го типа. В этом блоке исследования автором изучался ряд факторов, имеющих отношение к фармакотерапии больных с СД 2-го типа.

В настоящее время для фармакотерапии СД 2-го типа из рекомендованных основных классов ПГС на рынке имеются 4 класса препаратов данной группы: бигуаниды, ПСМ, метглитиниды и иДПП4. Эти же ПГС могут использоваться для комбинированный терапии как фиксированные комбинированные ЛС.

По свидетельству врачей-респондентов, наиболее часто используются следующие классы ПГС: производные бигуанида (метформин) назначают 60,8% опрошенных врачей, ПСМ – 11,8%, иДПП-4 – 7,8%, фиксированные комбинации ПГС – 19,6%. Эти данные представлены на рисунке 2. Как свидетельствуют полученные данные, бигуаниды являются лидерами из ПГС, иДПП-4 пользуются наименьшей популярностью.

При оценке количества назначаемых врачами различных классов ПГС установлено, что 3,9% врачей используют в своей практике все группы ПГС, имеющихся на рынке страны, одна десятая часть респондентов-врачей используют 4 группы ПГС, 3 группы используют 21,6% респондентов, 2 группы – 17,6%, 1 группу ПГС назначают 47,1% врачей. Из полученных данных следует, что практически около половины респондентов предпочитают

монотерапию ПГС, также имеет место использование от 3 до 5 представителей ПГС, что, на наш взгляд, указывает на практику их нерационального назначения.

Также в рамках проведенных автором исследований уточнялись вопросы касательно наименований назначаемых ПГС, результаты исследования отражены на рисунке 3.

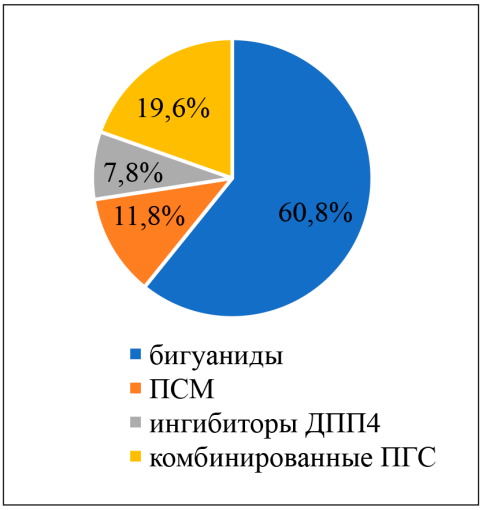


Рис. 2. Удельный вес назначаемых врачами классов ПГС

Как видно из рисунка 3, ПГС врачи назначают наряду с МНН и препараты под торговыми названиями. Используют только МНН более одной пятой респондентов, только препараты с торговыми названиями – 19,6%. Данный анализ показывает, что торговые и непатентованные названия ЛС используются практически одинаково при назначении ПГС, хотя согласно ППКР о Правилах выписывания рецептов все препараты должны выписываться только под МНН.

Рис. 3. Анализ использования МНН и торговых названий при назначении ПГС

На следующем этапе наших исследований, посвященных назначениям врачами фармакотерапии, изучалась структура назначения ПГС.

Как видно из рисунка 4, наиболее часто в своей практике врачами используется препарат метформин – 90,2%, ситаглиптин пользуется популярностью ровно у трети врачей, гликлазид – 31,4%, глимепирид – 27,5%, глибенкламид – 13,7% и тенелиглиптин используют менее 4% врачей.

Таким образом, по результатам анкетирования можно сделать вывод, что абсолютное большинство врачей в своей практике для лечения СД 2-го типа используют метформин и меньшее число – глибенкламид.

Далее, на следующем этапе наших исследований, уточнялись торговые наименования основных представителей ПГС, которые назначают врачи для установления частоты использования генерических и оригинальных препаратов.

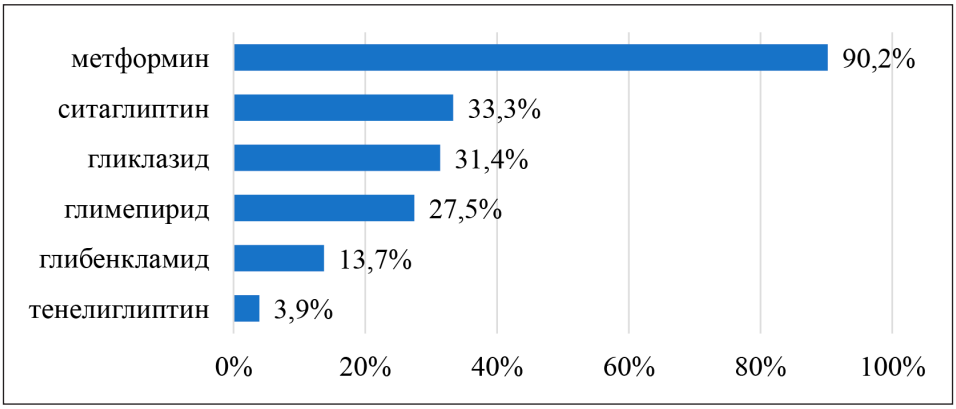


Рис. 4. Структура назначения ПГС под МНН

Из ответов следует, что наиболее часто назначаемым врачами препаратом является метформин, представленный 7 торговыми наименованиями: Сиофор используется чаще всего – 26,7%, далее следует Метфогамма, он используется в 23,3% случаев, оригинальный препарат Глюкофаж используют в 17,8% от всех назначений, далее следуют Инсуфор – 15,1%, Диаформин – 12,3%, менее всего используются Метфиалк – 4,1% и Метформин – 0,7%. Ключевой препарат – метформин, указанный в ответах врачей под МНН, имеет наименьший удельный вес, тогда как абсолютное большинство врачей отметили этот же препарат под различными коммерческими названиями, что может указывать на вероятность неэтичного продвижения данного препарата под различными торговыми наименованиями или же на отсутствие на рынке генерического препарата под МНН.

Показательны ответы врачей, указавших торговые наименования ЛП, которые не имели регистрации в КР. В частности, были указаны препараты из группы: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) – Форсига и Джардинс.

Надо отметить, что выявленное явление – назначение врачами лекарственных препаратов, не зарегистрированных в стране, – свидетельствует, прежде всего, о недостатках в знаниях по вопросам рационального использования ЛС; также можно допустить практику нелегального ввоза определенных препаратов; и, в целом, это указывает на явные недостатки в сфере рационального использования ЛС на примере ПГС. Еще одним моментом, указывающим на возможное активное влияние медицинских представителей фармацевтических компаний, является то, что из числа часто назначаемых ПГС врачами преимущественно назначаются оригинальные препараты глимепирида, гликлазида и метформина, что также не всегда считается оправданным. В то же время сравнительно реже назначаются генерические препараты ПГС – глибенкламид, тенелиглиптин.

В работе с респондентами данной группы проводилось изучение тактики назначения врачами ПГС.

По мнению некоторых экспертов, комбинированная терапия имеет много преимуществ. Разностороннее влияние препаратов на различные механизмы сахарного диабета может способствовать увеличению количества больных с постоянным целевым уровнем глюкозы в крови за счет усиления гипогликемического действия. Сопутствующий комбинированный прием низких доз ПГС снижает частоту нежелательных явлений, а также обеспечивает наиболее эффективную долговременную защиту и снижает риск и количество осложнений сахарного диабета 2-го типа.

На основании анализа имеющихся в КР комбинаций ПГС можно сделать вывод, что примерно половина опрошенных специалистов назначают комбинацию двух и более препаратов и выбирают дозу (свободная комбинация), 27,5% респондентов отдают предпочтение монотерапии, чуть меньше четверти опрошенных врачей используют фиксированные комбинированные ПГС, а низкодозовые комбинации применяются редко (менее 4% респондентов). Полученные данные отражены на рисунке 5.

Рис. 5. Анализ тактики назначения ПГС, используемой при лечении СД 2-го типа

Далее, у участников исследования автором уточнялся состав назначенных препаратов. Оказалось, что чаще всего врачами в случае комбинированной терапии, в чуть более половины случаев, назначаются комбинации бигуанид + производные сульфонилмочевины, и несколько меньше – бигуаниды совместно с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Кроме того, анализ основных групп фиксированных комбинированных препаратов проводился с учетом МНН. Как показали результаты исследования, комбинации ситаглиптин + метформин назначали 42,9% врачей, метформин + гликлазид и метформин + глимепирид рекомендуют примерно одинаковое количество врачей – 27–28%, и наименее популярна среди врачей комбинация линаглиптин + метформин.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди врачей для лечения СД 2-го типа самый большой удельный вес имеет фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, представленная двумя торговыми наименованиями – Косметом и СИТА Метом. На втором месте расположилась комбинация метформина и гликлазида, которая представлена одним торговым наименованием – Диабзидом М.

В процессе проведения данного исследования возник естественный вопрос об информированности врачей по вопросам профилактики и лечения пациентов с СД 2-го типа. Проведенный опрос показал, что три четверти врачей проходили обучение по ведению и лечению пациентов с СД 2-го типа, остальные 25% не проходили подобного обучения, что, в свою очередь, также может негативно сказаться на фармакотерапии пациентов с СД 2-го типа.

В работе с врачами-респондентами были определены также их представления о цели фармакотерапии пациентов с СД 2-го типа с ориентиром на уровень гликемии. При этом чуть более 20% опрошенных врачей считают, что им необходимо соблюдать рекомендуемые целевые уровни глюкозы в крови, а 41,2% опрошенных заявили, что им следует стремиться к более высоким целевым показателям уровня глюкозы в крови (менее 7 ммоль/л), а более одной четверти врачей указали на целевой уровень глюкозы в капиллярной крови – менее 5,5–6,1 ммоль/л, более 15% респондентов считают, что целевой уровень – менее 7,5 ммоль/л. Полученные автором результаты говорят о том, что удельный вес врачей, не знающих о современных установках по целевому уровню глюкозы в капиллярной крови (натощак), достаточно высок, что требует реализации определенного вмешательства на уровне ведомства.

Наряду с вышеприведенными данными автором у врачей-респондентов была уточнена их осведомленность о наличии зарегистрированных в стране ПГС в аптеках. Полученные ответы респондентов свидетельствуют, что одна треть врачей ответили, что все ПГС имеются в аптеках, около четверти опрошенных считают, что не все ПГС имеются в аптеках, и около 10% врачей не осведомлены о наличии данной группы ЛС в аптеках. Представленные данные говорят, с одной стороны, о недостаточной осведомленности врачей о физической доступности, а с другой – о том, что на фармацевтическом рынке страны не присутствуют отдельные препараты из числа зарегистрированных ПГС.

Еще одним аспектом в работе с врачами явилось изучение факторов, которые они учитывают при выборе ПГС. Из полученных данных видно, что более 70% врачей указали на варианты ответов: наличие поражения органов-мишеней; сопутствующие заболевания и 76,5% – степень повышения глюкозы в крови. Более половины респондентов учитывают такие факторы, как стоимость ЛС и социальный статус больного. Одна треть врачей обращают внимание на список ЛС в Дополнительной программе обязательного медицинского страхования и Программе государственных гарантий, а также на сопутствующую терапию, на собственный опыт – 21,6%, крайне малый процент врачей учитывают наличие препарата в Перечне жизненно важных лекарственных средств КР.

90% врачей ответили, что основными источниками информации о ПГС являются лекции, семинары для практикующих врачей и научно-практические конференции. Сведения из бесед с коллегами и периодических изданий получают 20% врачей. Наименее популярными источниками являются Интернет – 10% ответов – и средства массовой информации – 5,9%.

Заключение

Необходимы повышение качества оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом через разработку методических руководств по информированию и инструктированию пациентов по поводу приема ПГС, непрерывное обучение медицинских специалистов и регулярное проведение мониторинга использования клинических руководств и клинических протоколов.

Список литературы

1. Исмаилов У.Ш., Зурдинов А.З. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сахарным диабетом в Кыргызстане // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. № 3. С. 45-49.

2. Данные республиканского Национального статистического комитета Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: https://stat.kg/ru/opendata/category/3137/ (дата обращения: 18.02.2024).

3. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (дата обращения: 15.02.2024).

4. Исмаилов У.Ш., Зурдинова А.А., Зурдинов А.З. Проблемы фармакотерапии сахарного диабета типа 2 в Кыргызской Республике: доступность пероральных гипогликемических средств // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019. № 9-10. С. 34-40.

5. Данные центра электронного здравоохранения при министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: https://cez.med.kg/%D0%B1%D0%B0%D0%B7%D1%8B-%D0%B4%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85/ (дата обращения: 16.02.2024).

6. Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения // Лечащий врач. 2015. Т. 3. С. 27-33.

7. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // Diabetes Res Clin Pract. 2019. Vol. 157. P. 07843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

УДК 611.1/.8:574

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОСОБЕННОСТИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ВОЗРАСТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

Щанкин А.А.

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, e-mail: aahankin@yandex.ru

Аннотация. В такой сфере деятельности, как медицина, врачи и ученые сталкиваются с неутешительной статистикой роста заболеваемости различных органов и систем организма. Несмотря на прогресс в разработке лекарственных средств, хирургических и иных методов лечения, продолжительность жизни остается на низком уровне. Проблема заключается в экологическом неблагополучии среды обитания человека. В экологии человека особую роль играют особенности конституции. Целью работы было исследование влияния неблагоприятных региональных экологических факторов на показатели эволютивного соматотипа девушек разных национальностей. Для достижения цели исследования проводились антропометрические и физиометрические измерения. Рассчитывались: трохантерный индекс, индекс пропорциональности грудной клетки, индекс массы тела. Определялся эволютивный тип конституции. На основе полученных результатов была построена матрица наблюдений и проведен корреляционный анализ морфофункциональных показателей. Автором проводилось изучение влияния региональных экологических факторов на морфофункциональные особенности эволютивного соматотипа и здоровье девушек разных национальностей, проживающих в Республике Мордовия. Выявлены национальные антропометрические и физиологические особенности, связанные с процессом возрастной эволюции организма. Практическое значение работы заключается в выявлении связи антропометрических характеристик с функциональными показателями деятельности системы кровообращения и состоянием здоровья девушек.

Ключевые слова: длина тела, масса тела, длина ноги, окружность грудной клетки, трохантерный индекс, индекс Кердо, частота сердечных сокращений, артериальное давление

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE FEATURES OF THE CONSTITUTIONAL TYPE OF AGE EVOLUTION

Schankin A.A.

MIREA – Russian Technological University, Moscow, e-mail: aahankin@yandex.ru

Annotation. In such a field of activity as medicine, doctors and scientists are faced with disappointing statistics on the increase in the incidence of various organs and body systems. Despite the progress in the development of medicines, surgical and other treatment methods, life expectancy remains at a low level. The problem is the ecological disadvantage of the human habitat. The peculiarities of the constitution play a special role in human ecology. The aim of the work was to study the influence of unfavorable regional environmental factors on the indicators of the evolutionary somatotype of girls of different nationalities. To achieve the purpose of the study, anthropometric and physiometric measurements were carried out. Calculated: trochanter index, chest proportionality index, body mass index. The evolutionary type of the constitution was determined. Based on the results obtained, a matrix of observations was constructed and a correlation analysis of morphofunctional indicators was carried out. The author conducted a study of the influence of regional environmental factors on the morphofunctional features of the evolutionary somatotype and the health of girls of different nationalities living in the Republic of Mordovia. National antropometric and physiological features associated with the process of age-related evolution of the organism have been identified. The practical significance of the work is to identify the relationship of anthropometric characteristics with functional indicators of the circulatory system and the state of health of girls.

Keywords: body length, body weight, leg length, chest circumference, trochanter index, index Kerdo, frequency of intimate reductions, arterial pressure

В экологии живых организмов наиболее изученными оказываются простейшие одноклеточные и в меньшей мере многоклеточные организмы, например изучены и широко используются в экологических исследованиях индикаторные живые организмы. Человек рассматривается как наиболее сложно организованный организм, который неоднозначно реагирует на комплекс экологических факторов. Использование конституционального подхода и изучению экологии человека, несомненно, имеет определенные перспективы, в частности при изучении конституциональных особенностей и здоровья населения в отдельных регионах нашей страны. Здоровье населения – это показатель не только экологического, но и социального и экономического благополучия общества [1].

Республика Мордовия – это регион России, который имеет развитые сельское хозяйство и промышленность. На экологическую обстановку региона наибольшее влияние оказывают такие факторы, как размещение отходов производства и потребления на территории, сброс сточных вод в поверхностные водоемы и загрязнение атмосферного воздуха промышленными выбросами.

Всего в атмосферу республики поступает свыше 200 ингредиентов, из них 1-го класса опасности – 13, 2-го класса – 40. Население Республики Мордовия в целом хорошо адаптировано к условиям региона [2].

Исследование морфофункциональных особенностей конституционального типа возрастной эволюции позволяет по-новому оценить здоровье населения этого региона. В литературных источниках содержится недостаточно сведений по особенностям эволютивной конституции человека. В качестве критерия оценки автор использовал трохантерный индекс [3]. Учитывая тот факт, что Республика Мордовия относится к национальным регионам, для автора представлял интерес этнический аспект проблемы.

Цель исследования – оценить влияние неблагоприятных региональных экологических факторов на показатели эволютивного соматотипа девушек разных национальностей.

Материалы и методы исследования

Проводились антропометрические изменения (длины и массы тела, длины ноги, окружности грудной клетки (ОГК)), определения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и величины артериального давления систолического (АДс) и артериального давления диастолического (АДд) у 63 девушек русской и 42 девушек мордовской национальности в возрасте 18 лет из Республики Мордовия. Рассчитывались: трохантерный индекс, индекс пропорциональности грудной клетки, индекс массы тела. Определялся эволютивный тип конституции.

Результаты исследования и их обсуждение

Автор построил матрицу наблюдений по типу случай – признак, где количество строк было равно числу исследуемых девушек, а количество столбцов равно количеству измеряемых и расчетных показателей. Распределение значений показателей было нормальным (рис. 1).

Средние значения морфофункциональных показателей девушек представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, в целом антропометрические и функциональные показатели соответствуют возрастной норме девушек 18 лет.

В табл. 2 автор сравнил антропометрические показатели жительниц г. Саратова и Республики Мордовия [4]. Измеренные показатели были примерно одинаковыми. Отсюда можно сделать вывод о сходных условиях для проживания девушек.

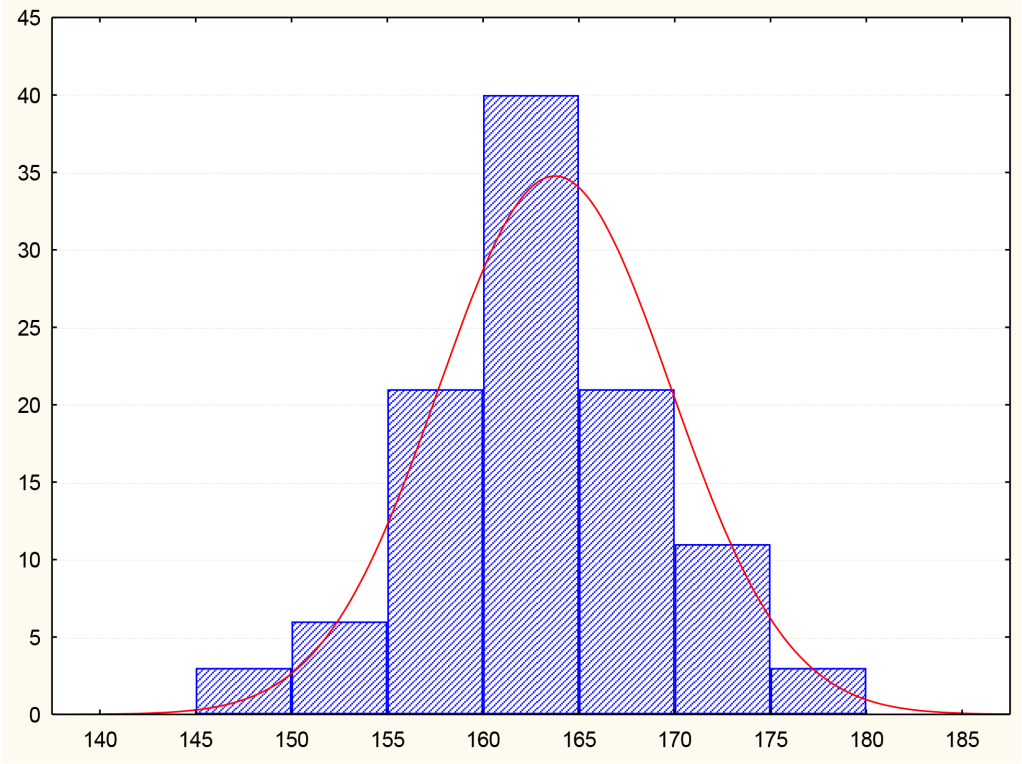


Рис. 1. Гистограмма показателя длины тела:
1 по горизонтали – показатели длины тела, см,
2 по вертикали – частота встречаемости показателя

Таблица 1

Морфофункциональные показатели девушек

Показатели	M±δ
ЧСС, уд. в мин	78,47±12,09
АДс, мм рт. ст.	112,88±12,38
АДд, мм рт. ст.	69,58± 10,58
Длина ноги, см	83,04±4,45
Длина тела, см	163,61+6,02
Масса тела, кг	57,44±9,08
Индекс массы тела	21,41±2,86
Трохантерный индекс	1,97±0,07

Таблица 2

Антропометрические показатели девушек
г. Саратова и Республики Мордовия (M ±m)

Регион	Показатели		
	Длина тела, см	Масса тела, кг	Окружность грудной клетки, см
Республика Мордовия	163,6±0,6	57,4±0,9	82,3±0,5
Саратов	165,3±0,4	56,2±0,6	82,7±0,3

Таблица 3

Показатели корреляционного анализа морфофункциональных показателей

Показатели	Длина тела	Длина ноги	ОГК	Масса тела	ЧСС	АДс	АДд
Длина тела	1,00	0,75*	0,38*	0,53*	-0,05	0,13	0,05
Длина ноги	0,75*	1,00	0,35*	0,40*	0,03	-0,11	-0,16
ОГК	0,38*	0,35*	1,00	0,80*	-0,01	0,16	0,03
Масса тела	0,53*	0,40*	0,80*	1,00	0,02	0,23*	0,05
ЧСС	-0,05	0,03	-0,01	0,02	1,00	0,24*	0,29*
АДс	0,13	-0,11	0,16	0,23*	0,24*	1,00	0,70*
АДд	0,05	-0,16	0,03	0,05	0,29*	0,70*	1,00

Примечание: знаком * отмечены значимые связи.

В табл. 3 представлены результаты корреляционного анализа антропометрических и функциональных показателей девушек. Статистически значимые корреляционные связи отмечались между длиной тела и длиной ноги, окружностью грудной клетки и массой тела.

Функциональные показатели оказались менее связаны друг с другом.

На рис. 2 представлена корреляционная связь между трохантерным индексом и систолическим артериальным давлением. Можно предположить, что у лиц с отклонениями трохантерного индекса от средних значений могут наблюдаться существенные колебания систолического артериального давления.

Автор определял у девушек тип конституции по М.В. Черноруцкому [5]. Большинство девушек имели хорошие показатели физического развития и относились к нормостеническому типу телосложения (рис. 3).

С помощью трохантерного индекса автор определял конституциональный тип возрастной эволюции. Распределение девушек по данному типу конституции представлено на рис. 4.

Из рис. 4 видно, что большинство девушек 39 (37,14%) имели нормэволютивный тип конституции, наименьшее количество девушек 7 (6,66%) имели патологический тип конституции с ТИ ≥ 2,09.

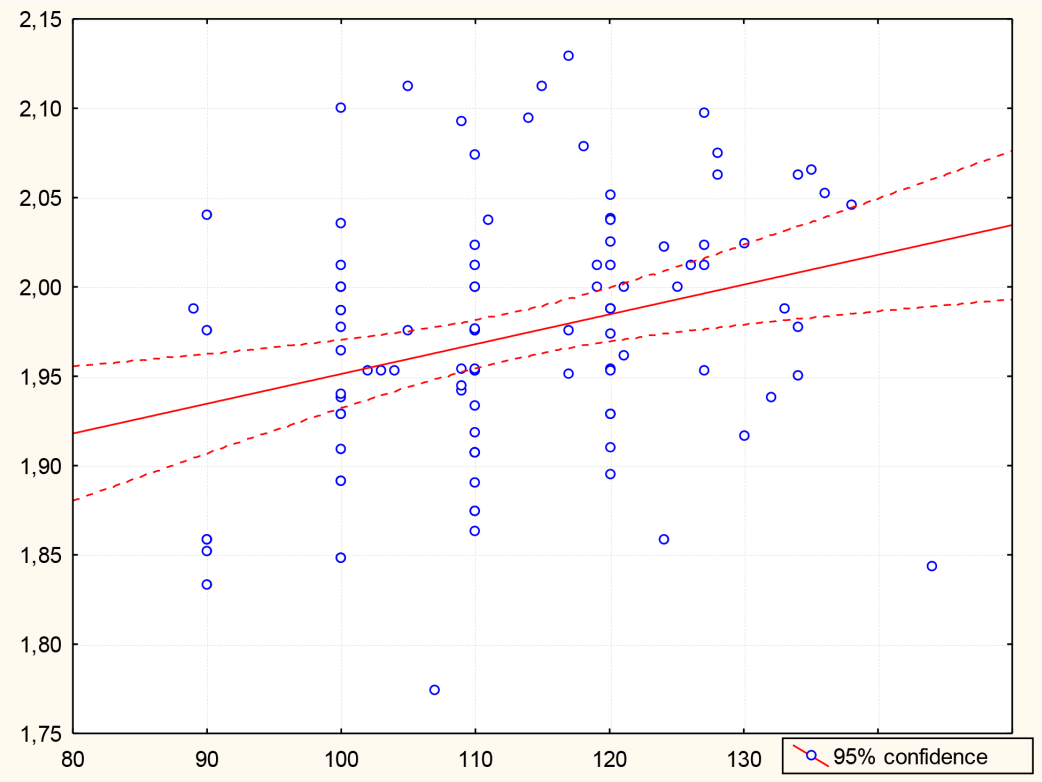


Рис. 2. Корреляция трохантерного индекса с систолическим артериальным давлением:
1 по горизонтали – систолическое артериальное давление,
2 по вертикали – трохантерный индекс

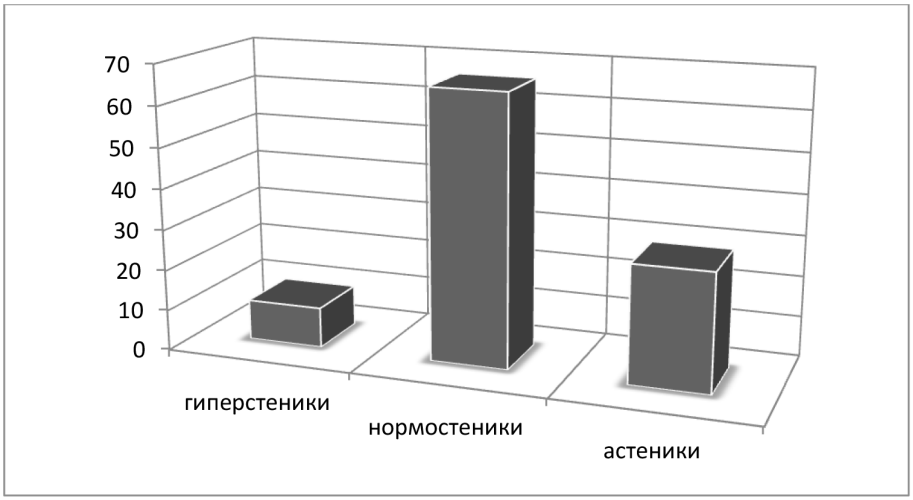


Рис. 3. Типы конституции по М.В. Черноруцкому:
1 по горизонтали – типы конституции,
2 по вертикали – количество девушек

Затем автор провел исследование региональных особенностей эволютивной конституции человека. На формирование конституционального типа оказывает влияние комплекс факторов, действующих на протяжении всего периода онтогенеза. Согласно табл. 5, длина тела девушек была связана с местом жительства и массой тела при рождении.

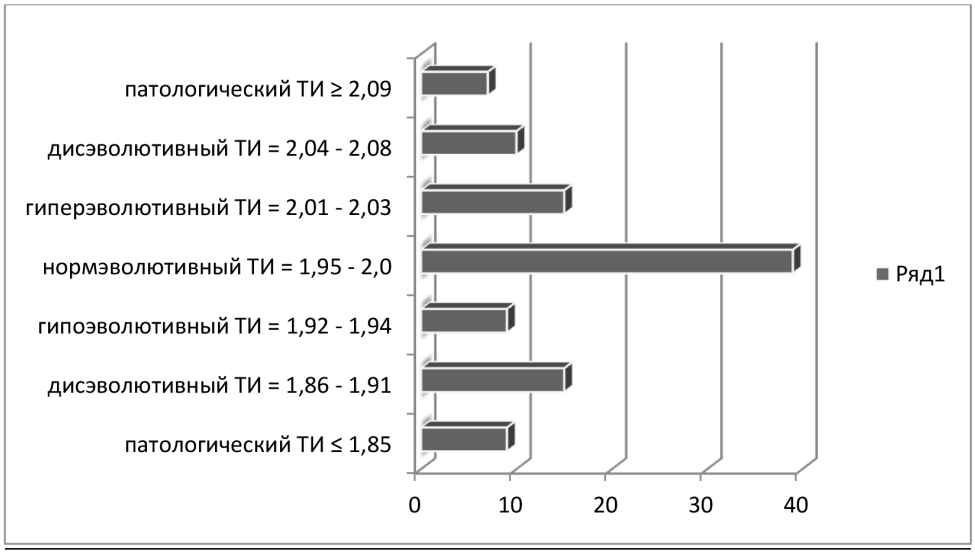


Рис. 4. Распределение девушек по трохантерному индексу и эволютивной конституции: 1 по горизонтали – количество девушек,2 по вертикали – группы девушек по трохантерному индексу и эволютивной конституции

Таблица 5

Корреляция длины тела, места жительства и массы тела при рождении

Показатели	Длина тела	Место жительства	Масса тела при рождении
Длина тела	1,00	-0,01	0,22*
Место жительства	-0,01	1,00	-0,22*
Масса тела при рождении	0,22*	-0,22*	1,00

Примечание: знаком * обозначены значимые корреляционные связи.

Таблица 6

Морфофункциональные показатели девушек русской и мордовской национальности

Показатели	Национальности	
	Русские (n = 75)	Мордва (n = 30)
Длина ноги, см	82,80±4,45	83,77±4,44
Длина тела, см	163,71±6,16	163,33±5,70
Масса тела, кг	57,49±9,25	57,29±8,72
ОГК, см	82,05±5,31	83,07±4,89
АДс, мм рт. ст.	112,98±12,33	112,59±12,52
АДд, мм рт. ст.	69,10+9,89	70,96±12,47
ЧСС, уд./мин	78,16±11,87	79,37±12,89
Трохантерный индекс	1,97±0,07	1,95±0,06
Индекс массы тела	21,41±2,97	21,41±2,58

Отрицательная корреляционная связь места жительства и массы тела (r = – 0,22) означает, что девушки, родившиеся в сельской местности, имеют меньшую массу тела при рождении. Между массой тела при рождении и длиной тела девушек 18 лет имеется прямая корреляционная связь (r = 0,22). Девушки, родившиеся с большей массой тела,

имели в возрасте 18 лет больший рост. Таким образом, в Республике Мордовия не наблюдается явление догонного роста, когда дети, родившиеся с малым весом, перегоняют своих сверстников. При проведении социологического опроса девушек русской и мордовской национальности автор отметил некоторые различия в образе жизни, наличии полезных и вредных привычек.

Затем он сравнил морфофункциональные показатели и расчетные индексы девушек русской и мордовской национальности.

Как следует из табл. 6, различия в показателях морфофункциональных показателях девушек русской и мордовской национальности незначительные. Например, трохантерный индекс у русских девушек ТИ = 1,97, у мордовских – 1,95. У русских девушек среднее значение трохантерного индекса соответствовало нормэволютивному типу конституции, у мордовских девушек среднее значение трохантерного индекса находилось на границе нормэволютивного и гипоэволютивного типов. Исследование показало наличие региональных функциональных особенностей, которые обусловлены трохантерным индексом и эволютивной конституцией [6].

Заключение

Проведенное исследование морфофункциональных особенностей эволютивной конституции девушек русской и мордовской национальности с помощью трохантерного индекса показало, что при всем сходстве показателей имеются определенные различия. Сформированные в процессе онтогенеза под действием различных экологических факторов и образа жизни индивидуальные конституциональные особенности могут служить основой их реакций на воздействия окружающей среды, определять их возможности для умственной и физической деятельности. Результаты исследования имеют значение для выработки практических рекомендаций по ведению здорового образа жизни и профилактике заболеваний.

Список литературы

1. Лазарева Н.В., Розенберг Г.С., Аристова М.А., Костина Н.В. Здоровье среды и здоровье населения: модели, прогноз, ущербы // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2020. № 2 (44). С. 112–122.

2. Бочкарев Н.П., А.В. Каверин Экологический риск заболеваний органов мочеполовой системы у населения Республики Мордовия // Молодежь и наука. 2021. № 2. С. 78–83.

3. Щанкин А.А., Щанкина Г.И. Экологические, морфофункциональные и медико-педагогические аспекты эволютивной конституции человека: монография. Москва – Берлин, 2019. 311 с.

4. Аристова И.С., Николенко В.Н. Морфофункциональные показатели физического развития девушек Саратовского региона // Морфологические ведомости. 2005. № 1–2. С. 139–142.

5. Черноруцкий М.В. Биохимическая характеристика основных конституциональных типов // Клиническая медицина. М., 1938. Т. 16. С. 1300–1310.

6. Майдокина Л.Г., Комарова Н.А., Майдокин В.В., Цыбусова В.В. Повышение двигательной активности студентов путем вовлечения в мероприятия здоровьесберегающего характера // Глобальный научный потенциал. 2023. № 5 (146). С. 188–190.

УДК 613.79

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СНА СТУДЕНТОВ ЮЖНО-УРАЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Щипицын А.Я., Заварухин Н.Е., Мочалов Ю.А., Торкай Н.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: shipitsaya@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты анкетирования, проведенного среди студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета, целью которого являлось изучение особенностей сна и разработка профилактических рекомендаций по его улучшению. В работе был использован социологический метод (анкетирование), проведенный в онлайн-режиме с помощью интернет-платформы Google Forms. За основу опросника была взята шкала дневной сонливости Эпворта (1991). Респондентами выступили студенты Южно-Уральского государственного медицинского университета (200 участников), среди которых 18% составили мужчины и 82% – женщины в возрасте от 17 до 25 лет. Результаты обсуждаются в соответствии с принципами нормального сна: уровень дневной сонливости, субъективная оценка качества, время отхода ко сну, режим, скорость засыпания, продолжительность сна. Итоги исследования указывают, что 44% респондентов имеют патологическую дневную сонливость, 54% – отмечают низкое качество сна, 6,5% страдают от бессонницы, а 66,5% испытывают какие-либо неприятные симптомы при утреннем пробуждении. Качество сна лучше у тех, кто ложится раньше 23:00, чем у тех, кто ложится позже 01:00. Компенсация нехватки ночного сна продолжительным дневным почти вдвое чаще требуется тем, кто ночью тратит на сон менее 5 ч, чем спящим 7–8 ч. Дневная сонливость студентов напрямую зависит от продолжительности ночного сна. Так в группе короткого сна (длительность ночного сна менее 5 ч) патологическая дневная сонливость встречается более чем в 2 раза чаще, чем в группе продолжительного сна (7–8 ч). В заключение авторы указывают меры профилактики для борьбы с нарушениями сна: соблюдение рационального режима труда и отдыха; индивидуально подобранные кровать, матрас, подушка; соблюдение гигиенических условий для организации сна; за 1–2 ч перед сном необходимо прекратить занятия умственным и физическим трудом, а также использование цифровой техники; за 2 ч не рекомендуется курить; не рекомендуется употребление больших доз алкоголя.

Ключевые слова: гигиена сна, режим сна, нарушения сна, расстройства сна, нарушения работоспособности, утомляемость, студенты-медики

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE SLEEP QUALITY OF STUDENTS OF THE SOUTH URAL STATE MEDICAL UNIVERSITY

Schipitsyn A.Ya., Zavarukhin N.E., Mochalov Yu.A., Torkay N.A.

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: shipitsaya@mail.ru

Annotation. The article presents the results of a survey conducted among students of the South Ural State Medical University, the purpose of which was to study the characteristics of sleep and develop preventive recommendations for its improvement. The work used a sociological method (questionnaire) conducted online using the Internet platform "Google-forms". The questionnaire was based on the Epworth Daytime sleepiness scale (1991). The respondents were students of the South Ural State Medical University (200 participants), among whom 18% were men and 82% were women aged 17 to 25 years. The results are discussed in accordance with the principles of normal sleep: the level of daytime sleepiness, subjective assessment of quality, bedtime, mode, speed of falling asleep, duration of sleep. The results of the study indicate that 44% of respondents have pathological daytime sleepiness, 54% report poor sleep quality, 6.5% suffer from insomnia, and 66.5% experience any unpleasant symptoms when waking up in the morning. The quality of sleep is better for those who go to bed before 23:00 than those who go to bed after 01:00. Compensation for the lack of nighttime sleep by long daytime is almost twice as likely to be required for those who spend less than 5 hours sleeping at night than those who sleep 7–8 hours. Daytime sleepiness of students directly depends on the duration of night sleep. So in the short sleep group (night sleep duration less than 5 hours), pathological daytime sleepiness occurs more than 2 times more often than in the long sleep group (7–8 hours). In conclusion, the authors indicate preventive measures to combat sleep disorders: compliance with a rational work and rest regime; individually selected bed, mattress, pillow; compliance with hygienic conditions for sleep organization; 1–2 hours before bedtime, it is necessary to stop mental and physical labor, as well as the use of digital technology; smoking is not recommended for 2 hours; It is not recommended to consume large doses of alcohol.

Keywords: sleep hygiene, sleep regime, sleep disorders, sleep disorders, fatigue, performance disorders, medical students

В основе факторов, определяющих здоровье людей, лежит их образ жизни, который определяется режимом труда и отдыха. Чтобы ежедневно восполнять свои энергозатраты, необходим здоровый сон, во время которого проходят основные восстановительные процессы тканей и органов, происходит активная переработка информации за прошедший день, налаживается работа внутренних органов, осуществляется секреция значительного количества гормонов, обеспечивающих постоянство

внутренней среды. Регулярные нарушения режима сна и бодрствования могут привести к расстройству памяти, психоэмоциональным нарушениям и снижению работоспособности [1].

Студенты медицинских университетов наиболее подвержены нарушению циркадных ритмов из-за частых стрессовых ситуаций, возникающих в результате сдачи зачетов и экзаменов, большого объема учебного процесса, с постоянными стрессами, объясняющимися спецификой профессии.

Депривация сна в течение одной ночи приводит к снижению устойчивости иммунитета к инфекционным заболеваниям, оперативной памяти и скорости реакции на внешние импульсы, повышению потребления пищи и снижению расхода энергии независимо от уровня глюкозы в крови у здоровых людей, а также к повышению систолического артериального давления. Таким образом, снижение продолжительности сна ассоциировано с развитием заболеваний сердечно-сосудистой (ССС), эндокринной, нервной систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. [2].

После 17 ч без сна состояние водителя по количеству ошибок и скорости принятия решений аналогично стадии легкого алкогольного опьянения, соответствуя содержанию алкоголя в крови 0,5 г/л, а после 21 ч без сна – 0,8 г/л [3].

На основании важности и актуальности данной проблемы авторы решили изучить качество сна у студентов ЮУГМУ. Целью работы было дать комплексную гигиеническую оценку сна студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск).

Материалы и методы исследования

В работе был использован социологический метод (анкетирование), проведенный в онлайн-режиме с помощью интернет-платформы Google Forms. За основу опросника была взята шкала дневной сонливости Эпворта (1991).

Респондентам предлагался ряд вопросов о качестве и условиях их сна с фиксированными или свободными вариантами ответа. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Респондентами выступили студенты Южно-Уральского государственного медицинского университета (200 участников), среди которых 18% составили мужчины и 82% – женщины в возрасте от 17 до 25 лет. Результаты работы рассматривались в рамках следующих критериев сна: субъективная оценка качества сна студентов, время отхода ко сну, скорость засыпания, продолжительность сна, режим сна и уровень дневной сонливости.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно шкале сонливости Эпворта, было выявлено, что 44% респондентов имели патологическую дневную сонливость. Сонливость отрицательно влияет на психическое состояние, поведение (повышена раздражительность) и когнитивные функции человека, что ухудшает качество его жизни и трудоспособность.

Субъективная оценка качества сна

На вопрос «Как Вы оцениваете качество своего сна?» были получены следующие ответы: «отлично» – 8%, «хорошо» – 38%, «удовлетворительно» – 45%, «плохо» – 6,5%, «очень плохо» – 2,5% респондентов. При низком качестве сна нет полного восстановления систем органов и налаживания их функций, что может проявляться вегетативными нарушениями, например, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), симпато-адреналовой системы и др. [4, 5].

Время отхода ко сну

Результаты опроса показали, что 2% студентов ложатся спать до 22:00, 9% – с 22:00 до 23:00, 21,5% – с 23:00 до 00:00, 33,5% – с 00:00 до 01:00, и 35% – позже 01:00. Со снижением интенсивности света с 20:00 начинается продукция мелатонина эпифизом, вслед за ним активируется секреция соматотропного гормона гипофиза (СТГ). Их пиковые значения достигаются в промежутке времени между 22:00 и 24:00, поэтому оптимальным временем засыпания служит интервал между 21:00 и 23:00. Согласно данным опроса, 68,5% студентов ложатся позже полуночи, что препятствует секреции СТГ в достаточном количестве для полноценного восстановления.

В ходе исследования была обнаружена зависимость между субъективной оценкой качества сна и временем отхождения ко сну. В группе, где ложатся в промежутке с 22:00 до 23:00, 61,1% оценивают свой сон «хорошо», а 11,1% «удовлетворительно». Противоположные результаты были получены в группе, где ложатся позже 01:00 – 20 и 52,9% соответственно.

Сон состоит из циклов, составляющих в среднем 1,5 ч, в течение которых выделяют фазу медленного сна (восстановительные процессы организма) и фазу быстрого сна (преобладает переработка информации). Для качественного восстановления за ночь должны пройти 4–6 циклов сна.

Если студенту необходимо встать в 6:00, то рекомендуется лечь в 22:15 или 23:45 (стоит учесть время засыпания и прибавить его к планируемой длительности ночного сна). Тогда общая продолжительность сна составит 7,5 или 6 ч соответственно, а количество циклов сна составит 5 или 4, что может удовлетворить потребность в сне большей части студентов.

Режим сна

На вопрос «Есть ли у Вас постоянный режим сна?» были получены следующие ответы: «Да, я стараюсь ложиться и просыпаться в одно и то же время» – 12,5 %, «Да, но не всегда получается его соблюдать» – 44,5 %, «Нет, ложусь и встаю каждый раз по-разному» – 43 % (рис. 1).

Чтобы обеспечить стабильный качественный ночной сон, обязательно нужно соблюдать постоянный режим – скорректировать цикл сон – бодрствование. С ним синхронизировано большинство циркадных ритмов организма, у человека их около 300: суточные колебания температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, выделения многих гормонов, подъем и спад умственной и физической работоспособности и т.д. Авторы исследования, посвященного «социальному джет-лагу» (смещению времени засыпания и пробуждения по выходным), выяснили, что каждый час разницы длительности сна по будням и выходным приводит к повышению риска развития избыточной массы тела и ожирения на 33 %. Избыточный вес, как известно, негативно сказывается на работе сердечной мышцы и может привести к заболеваниям ССС. Исследование продолжительности и качества сна жителей Вологодской области 2020 г. показало, что практика компенсации дефицита сна в выходные достаточно распространена [6, 7].

Исходя из полученных результатов, 43 % опрошенных не соблюдают режим сна, что может в дальнейшем сказаться на состоянии их физического и психического здоровья.

Скорость засыпания

По результатам опроса, 47 % студентов засыпают в течение 5–10 мин, 30,5 % – 20 мин, 16 % – от 30 мин до 1 ч, а 6,5 % – более 1 ч (бессонница) (рис. 2).

Рис. 1. Удельный вес распределения ответов респондентов на вопрос «Есть ли у Вас постоянный режим сна?»

Рис. 2. Удельный вес распределения ответов респондентов на вопрос «Как быстро Вы засыпаете?»

По мнению авторитетного американского ученого в области сомнологии, основателя Центра исследований сна при Стэнфордском университете Уильяма Чарльза Демента (1957), нормальная скорость засыпания составляет около 20 мин, быстрое засыпание может свидетельствовать о переутомлении и недостатке сна. Таким образом, 22,5% опрошенных имеют признаки бессонницы (засыпают дольше 30 мин), 47% респондентов имеют признаки утомления (засыпают в течение 5–10 мин) [8].

Неполноценный сон приводит к снижению трудоспособности, скорости реакции на внешние раздражители, мыслительных процессов, работы иммунной системы, изменениям настроения (повышенная раздражительность).

Между ответами на вопросы о режиме сна и скорости засыпания была обнаружена определенная связь. Так, в группе студентов, постоянно соблюдающих режим сна, не встречаются те, у кого есть проблемы с засыпанием, а среди тех, кто отходит ко сну «каждый день по-разному», 9% не могут уснуть в течение часа. Предположительно, в силу возраста и адаптационных резервов проблемы с засыпанием у респондентов распространены незначительно.

Продолжительность сна

Согласно результатам опроса, ночной сон 3% студентов составляет более 8 ч, 32,5% – 7–8 ч, 50% – 5–6 ч, а 14,5% – менее 5 ч (рис. 3).

Национальный фонд сна США (National Sleep Foundation) и его экспертная комиссия опубликовали в феврале 2021 г. в журнале Sleep Health новые рекомендации по продолжительности сна в разных возрастных группах. Согласно их данным в возрастной группе 17–25 лет нормальной длительностью сна считается 7–9 ч с допустимыми значениями от 6 до 10–11 ч в сутки. Разумеется, некоторым людям для сна достаточно даже менее 6 ч, тому в подтверждение есть исторические примеры: Уинстон Черчилль, Наполеон I Бонапарт, Маргарет Тэтчер. Но таких людей сравнительно немного, и большинству предпочтительно спать 7–9 ч (для возрастной группы 17–25 лет) в сутки [9].

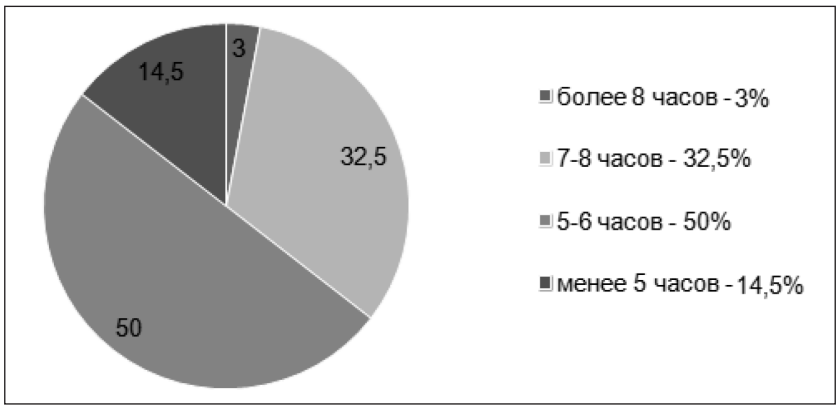


Рис. 3. Удельный вес распределения ответов респондентов на вопрос «Сколько времени занимает у Вас ночной сон?»

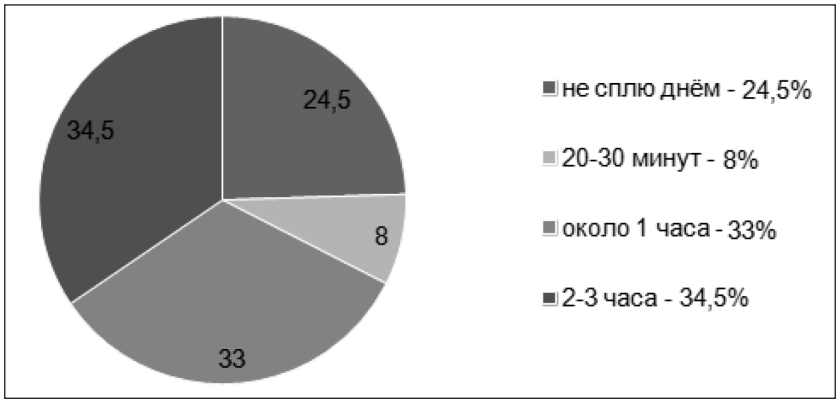


Рис. 4. Удельный вес распределения ответов респондентов на вопрос «Сколько времени занимает у Вас дневной сон?»

Исходя из данных опроса, 64,5 % респондентов имеют сон недостаточной продолжительности, менее общепринятых норм [10].

Можно проследить определенную связь в вопросах «Сколько времени Вы тратите на сон ежедневно?» и «Сколько времени занимает у Вас дневной сон?». В группе с продолжительным сном (была взята «7–8 ч» ввиду большей выборки) 33,8 % опрошенных не нуждаются в дневном сне. Тогда как в группе, где спят менее 5 ч, таких всего 13,8 %. Дневной сон длительностью 2–3 ч требуется 41,4 % из группы короткого сна (длительность ночного сна менее 5 ч), тогда как в группе продолжительного сна (7–8 ч) почти вдвое меньшему числу опрошенных – 24,6 % респондентов. Таким образом, значительная часть студентов (64,5 %) недостаточно спят ночью и имеют необходимость в компенсации дефицита сна днем.

Так, была обнаружена связь между продолжительностью ночного сна и дневной сонливостью. В группе, где ночной сон занимал 7–8 ч, дневной сонливости не имеют 52,3 % участников, тогда как среди тех, чей сон длится менее 5 ч, – 34,5 %. В группе короткого сна (менее 5 ч) патологическая дневная сонливость встречается в 58,6 % случаев, а в группе продолжительного сна (7–8 ч) – в 27,7 %. Таким образом, дневная сонливость студентов напрямую зависит от продолжительности ночного сна.

Днем 9,4 % обучающихся спят в течение 20–30 мин, 27,9 % – не более 1 ч, 32,1 % – 2–3 ч, 30 % – не спят днем (рис. 4).

Обычно при качественном ночном сне достаточной продолжительности дневной сонливости возникать не должно, однако при необходимости можно выделить 10–20 мин на дневной сон, если после него самочувствие улучшается.

Было выявлено, что регулярный дневной сон необходим студентам, у которых наблюдается патологическая дневная сонливость в 54,2 % случаев, умеренная – в 25 %. Среди респондентов, не нуждающихся в дневном сне, патологическая дневная сонливость встречается в 27,3 % случаев, умеренная – в 12,7 %.

Занятия студентов перед сном

В вопросе «Чем Вы занимаетесь за 1 ч до сна?» с возможностью выбора нескольких вариантов ответов были получены следующие результаты: «готовлюсь к занятиям» – 138 голосов (вероятность выбора составила 0,69), «сижу в социальных сетях» – 123 голоса (0,61), «смотрю телевизор, видеоролики или фильмы» – 74 голоса (0,37), «читаю» – 29 голосов (0,14).

Для быстрого засыпания тормозящие системы мозга должны преобладать над возбуждающими. Процесс обучения вызывает активацию центральной нервной системы. Поэтому серьезная умственная активность (вариант ответа «готовлюсь к занятиям» – 138 голосов) непосредственно перед сном будет препятствовать нормальному засыпанию.

По результатам опроса, значительная доля занятий непосредственно перед сном приходится на взаимодействие с цифровой техникой. Свет голубого спектра, испускаемый экранами компьютеров и смартфонов, вызывает активацию эпифиза (как солнечный свет), вследствие чего секреция мелатонина тормозится. Без раздражителей синего спектра его уровень повышается с 20:00, к середине ночи достигает пика, после 03:00 падает, с этим фактом связана сложность засыпания ближе к утру [11].

Рекомендовано прекратить занятия с электронно-вычислительной техникой за 1–2 ч до сна. Если взаимодействие с цифровыми устройствами – вынужденная мера, следует снизить яркость экрана и использовать цветокоррекцию – режим чтения или ночной (дисплей отсекает синий спектр – изображение становится желтым).

Симптомы при утреннем пробуждении

В вопросе «Испытываете ли Вы какие-либо из указанных симптомов при утреннем пробуждении?» с возможностью выбора нескольких вариантов ответов было получено, что 66,5 % респондентов испытывают следующие симптомы: проблемы с концентрацией внимания (встречаемость симптома составила 0,46 – 92 ответа), головную боль (0,23 – 46 ответов), боли в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника (0,17 – 34 ответа). Не испытывают каких-либо симптомов при утреннем пробуждении 33,5 % опрошенных.

Для коррекции болей в различных отделах позвоночного столба желательно проконсультироваться с врачом-ортопедом, он сможет индивидуально подобрать матрас и подушку. Наличие повышенной сонливости и проблемы с концентрацией внимания утром могут свидетельствовать о прерывании цикла сна на фазе медленного (глубокого) сна. Самостоятельно проснуться в эту фазу невозможно – необходим сильный раздражитель, например сигнал будильника. Чтобы просыпаться с хорошим самочувствием, необходимо рассчитывать время пробуждения, чтобы оно приходилось на фазу быстрого сна, когда мозговая активность приближена к состоянию бодрствования.

Итак, результаты проведенного исследования выявили нарушения в основных показателях качественного сна у значительной доли студентов ЮУГМУ. У многих опрошенных режим сна и бодрствования не соответствует нормальным биоритмам человека. 44% студентов-медиков имеют патологическую дневную сонливость, что может сказываться на состоянии их психического здоровья, самочувствии и работоспособности. В долгосрочной перспективе неправильный режим сна может привести к нарушению состояния здоровья студентов. Помимо этого было выявлено: 54% студентов отмечают низкое качество сна, 22,5% имеют признаки бессонницы, 64,5% респондентов имеют сон недостаточной продолжительности, 66,5% испытывают неприятные симптомы при пробуждении: головную боль, боли в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, снижение концентрации внимания и снижение работоспособности.

Выводы

В ходе исследования было установлено:

1. Качество сна лучше у тех, кто ложится раньше 23:00, чем у тех, кто ложится позже 01:00.

2. Компенсация нехватки ночного сна продолжительным дневным почти вдвое чаще требуется тем, кто ночью тратит на сон менее 5 ч, чем спящим 7–8 ч.

3. Дневная сонливость студентов напрямую зависит от продолжительности ночного сна. Так, в группе короткого сна (длительность ночного сна менее 5 ч) патологическая дневная сонливость встречается более чем в 2 раза чаще, чем в группе продолжительного сна (7–8 ч).

В целях борьбы с нарушениями сна необходимо придерживаться выполнения следующих мер профилактики:

1. Рациональный режим труда и отдыха, исключение обильных приемов пищи за 2–3 ч, а кофеинсодержащих продуктов – за 6–8 ч до сна, регулярное отхождение ко сну в одно и то же время, соблюдение рекомендуемой продолжительности сна 7–9 ч.

2. Кровать, матрас, подушку и одеяло следует подбирать индивидуально, они должны быть из экологически чистых материалов, соответствовать гигиеническим нормативам.

3. Необходимо соблюдение гигиенических условий для организации сна: полное отсутствие света (плотные шторы на окнах) и шума (звукоизоляция помещения или использование беруш), оптимальная температура (20–22 °4. За 1–2 ч перед отходом ко сну необходимо прекратить занятия умственным и физическим трудом, а также использование цифровой техники.

5. За 2 ч до сна не рекомендуется курить.

6. Не рекомендуется употребление алкоголя (60–80 г этилового спирта) перед сном, так как нарушается структура сна.

Список литературы

1. Крутикова Н.Н., Новикова Н.Ю., Черномырдин Н.А., Лаушкин М.А. Оценка качества сна у студентов медицинского и немедицинских вузов г. Санкт-Петербурга // Вестник науки и образования. Серия: Науки о здоровье. 2020. № 14-1. С. 77–83.

2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В. Продолжительность и качество сна – есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями? // Артериальная гипертензия. 2014. № 5. С. 450–461.

3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса // Медицинский совет. 2019. № 12. С. 48–53.

4. Билич Г.Л., Зигалова Е.Ю. Биология для поступающих в вузы. М.: Эксмо, 2018. С. 34–45.

5. Roenneberg T., Allebrandt K.V., Merrow M., Vetter S. Social jetlag and obesity // Curr. Biol. 2012. Vol. 22, Is. 10. P. 939–943.

6. Короленко А.В. Продолжительность и качество сна населения Вологодской области: категории риска, факторы нарушения и влияние на здоровье // Society and security insights. 2020. Т. 3, № 4. С. 173–194.

7. Тэтчер М. Автобиография. М.: АСТ, 2014. С. 114–116.

8. Сколько спать? Рекомендации NSF. RosSleep. [Электронный ресурс]. URL: https://rossleep.ru/skolko-spat-rekomendatsii-nsf/ (дата обращения: 26.02.2024).

9. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. С. 214–230.

10. Бузунов Р.В. Советы по здоровому сну 4.0. М.: АСТ, 2023. С. 30–47.

11. Косарев В.В. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара, 1998. С. 19–26.