

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2019 Том 23 № 4

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия
E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухамматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.
E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.
E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н, профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат **Нобелевской премии**, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2019 VOLUME 23 NUMBER 4
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said M., MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana V., Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail L., MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya M., MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander G., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey M., D. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly V., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir Kh., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna D., MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERKELY Bela, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander D., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

ROSHCHEVSKY Mikhail P., MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeniy S., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana A., MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow;

VESELKIN Nikolai P., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Цели, задачи и тематика журнала

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на обоих языках.

Число публикаций не по теме ограничено.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Электронный адрес: svgur@mail.ru.

Литературный редактор: К.В. Зенкин

Компьютерная верстка: Е.П. Довголевская

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37
e-mail: svgur@mail.ru

Подписано в печать 24.12.2019. Выход в свет 30.12.2019. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 13,00. Тираж 500 экз. Заказ № 1848. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

The number of off-topic articles is limited.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers and medical university lecturers and teachers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal is included in the “List of periodicals in which it is recommended to publish the main results of master’s and doctoral theses”. The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics.

Contact e-mail: svgur@mail.ru.

Review editor *K.V. Zenkin*

Computer design *E.P. Dovgolevskaya*

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: svgur@mail.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “RUDN University”
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ**ХИРУРГИЯ**

- Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш.** Реваскуляризация конечности у больных с сахарным диабетом 349

ОНКОЛОГИЯ

- Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И.** Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы 364

СТОМАТОЛОГИЯ

- Катбех И., Косырева Т.Ф., Тутуров Н.С., Бирюков А.С.** Оптимизация измерений зубных рядов в ортодонтической практике 373

БИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Ахмед А.А.М., Мурадян А.А., Азова М.М.** Встречаемость у женщин русской национальности некоторых генных полиморфизмов, ассоциированных с ранними репродуктивными потерями 381

- Рощина Л.В., Гладченко Д.А., Пивоварова Е.А., Челноков А.А.** Эффект длительной электрической стимуляции спинного мозга на проявления нерцепторного торможения α -мотонейронов скелетных мышц человека 390

- Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Пожилов Д.А.** Морфология GFAP-позитивных клеток коры больших полушарий самцов и самок крыс при развитии церебральной гипоксии в зависимости от уровня стрессоустойчивости 397

ИММУНОЛОГИЯ

- Сизякина Л.П., Андреева И.И., Петручик С.В.** Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции 405

- Шаврина Д.И., Нестерова Н.В., Нестерова О.В., Бирюкова Н.В., Ярошенко А.А.** Изучение возможностей применения перги в медицине с последующей разработкой средства, повышающего иммунитет 412

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Оленин Я.А., Лебедева И.В.** Демографическая характеристика Московской области в начале XXI века 418

- Алексеев М.В., Фомина К.А., Макоева Л.Д., Теблоев К.И., Аркадьева Г.В.** Методика формирования гуманистических ценностей у студентов медицинских вузов в процессе изучения дисциплины «Внутренние болезни» 431

CONTENTS

SURGERY

- Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, Tsurtsuniya ShSh.** Limb Revascularization in Patients with Diabetes Mellitus 349

ONCOLOGY

- Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II.** Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations 364

DENTISTRY

- Katbeh I, Kosyreva T, Tuturov NS, Birukov AS.** Optimization of Dentition Measurements in Orthodontic Practice 373

BIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

- Ahmed AAM, Muradian AA, Azova MM.** Prevalence of Some Gene Polymorphisms Related to Early Pregnancy Loss among Russian Women 381

- Roshchina L, Gladchenko D, Pivovarova E, Chelnokov A.** Effect of Long-Term Electrical Spinal Cord Stimulation on Expression of Non-Reciprocal Inhibition B-Motoneurons of Human Skeletal Muscles 390

- Chrishtop VV, Rummyanceva TA, Pozhilov DA.** Morphology of GFAP-Positive Cells in Male And Female Rats' Cerebral Cortex During the Cerebral Hypoxia Development According to the Stress Tolerance Level 397

IMMUNOLOGY

- Sizyakina LP, Andreeva II, Petruchik SV.** Optimization of Therapy of Patient with Genetic Defect Antibody Production 405

- Shavrina DI, Nesterova NV, Nesterova OV, Birukova NV, Iaroshenko AA.** Studying Possibilities of Using Beebread in Medicine with the follow-up Development of a Means to Improve Immunity 412

SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION

- Olenin YA, Lebedeva IV.** Demographic Characteristics of the Moscow Region at the Beginning of the XXI Century 418

- Alekseev MV, Fomina KA, Makoeva LD, Tebloev KI, Arkad'eva GV.** Methods of Forming Humanistic Values in Students of Medical Universities in the Process of Learning a Discipline "Internal Diseases" 431



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-349-363

Limb Revascularization in Patients with Diabetes Mellitus

L.A. Bokeria¹, V.S. Arakelyan¹, V.G. Papitashvili¹, Sh.Sh. Tsurtsuniya²

¹Sechenov University, Moscow, Russian Federation

²Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review describes morbidity, mortality and possible complication rates for diabetic patients with peripheral arteries disease. The article demonstrates the modern tendency in the surgical treatment of peripheral arteries atherosclerosis, shows and compares worldwide results of endovascular and open revascularization. The authors have assessed the risk of amputation for patients with diffuse peripheral arteries disease and described basic treatment principals for better chronic ischemic ulcer healing.

Key words: peripheral artery disease, diabetes mellitus, stenting, bypass surgery, trophic ulcer, healing

Author Contributions. All authors were equally involved in writing the review.

Conflict of Interest Statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any conflict of interest.

Received 08.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, Tsurtsuniya Sh Sh. Limb Revascularization in Patients with Diabetes Mellitus. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 349—363. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-349-363

Реваскуляризация конечности у больных с сахарным диабетом

Л.А. Бокерия¹, В.С. Аракелян¹, В.Г. Папиташвили¹, Ш.Ш. Цурцумия²

¹Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

²НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Аннотация. В обзоре литературы представлены данные о заболеваемости, летальности и возможных осложнениях заболеваний периферических артерий с сахарным диабетом. Данная работа посвящена оценке современных тенденций в области хирургического лечения атеросклероза артерий нижних конечностей. В ней представлены мировые результаты в сравнении

© Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, Tsurtsuniya ShSh., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

эндоваскулярного и открытого метода реваскуляризации. Дана оценка рискам потери конечности при диффузном поражении артерий, а так же приведены основные принципы, которые необходимо учитывать для заживления конечности при трофических язвах.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, сахарный диабет, стентирование, шунтирование, трофическая язва, заживление

Вклад авторов. Все авторы были в равной степени вовлечены в написание обзора.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 08.11.2019. Принята 09.12. 2019

Для цитирования: Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш. Реваскуляризация конечности у больных с сахарным диабетом // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2019. Т. 23. № 4. С. 349—363. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-349-363

Up to date, more than 170 million people worldwide suffer from diabetes mellitus (DM). By 2030, according to the vast majority of experts, in the coming years the number of patients will increase up to 300 million [1]. DM is the main risk factor for the development of peripheral arterial disease (PAD) [2]. It is proved that the presence of diabetes increases the risk of vascular complications 5 times relative to patients without it. In this regard, all patients with diabetes need to conduct diagnostic tests of all vascular arterial pools in case of damage to at least one of them. This approach helps to reduce the frequency of complications from surgical interventions [3]. If the patient complains of classic pains in the lower extremities when walking, it is necessary to conduct tests not only for ischemia, but also for neuropathy in the legs, since the latter can cause similar clinical symptoms [4].

In a number of studies it has been demonstrated that an elevation in the concentration of glycated hemoglobin up to 1% increases the risk of developing PAD by 28% [5]. Approximately 25% of patients with DM suffer from chronic arterial insufficiency and neuropathy contributes to the clinical picture of trophic changes in the leg in 80% of these patients [6].

The pathogenesis of the development of critical lower limb ischemia in patients with DM is quite complicated. Initially, patients with DM develop atrophy of the connective tissues. At the same time,

the proliferation of skin fibroblasts is reduced [7]. Further, in the presence of an inflammatory process or minimal limb injury, increases the production of matrix metalloproteinases, which leads to a disruption in the synthesis of collagen fibers [8]. Against the background of the initial changes, hyperglycemia contributes to increased production of superoxide radical, which damages the vascular endothelium. This leads to the suppression of NO, and, accordingly, retreatment in these patients. The absence of angiogenesis during the repair phase slows the healing of wounds in the leg [9]. Subsequently, the number of proteases and cytokines in the wound increases and this intensifies damage of the small vessels of the leg.

Due to the presented mechanism, it is quite difficult to differentiate the primary cause of the development of critical ischemia — micro- or macroangiopathy. Damage develop in vascular system in all area of inflammatory changes. Due to this in patients with DM changes in the arteries of the lower leg are more often diagnosed, which does not allow for adequate revascularization and reduced macroangiopathy. A decrease in ankle-brachial index (ABI) to 0.50 in patients with diabetes in case of moderate stenosis of the main arteries often already leads to the need for amputation [10]. This is primarily associated with a high risk of migration of blood cells into the damaged area, which leads to micro and macro thrombosis [1, 11].

By itself, an increase in blood glucose levels reduces the ABI in patients even with minimal manifestations of PAD. Approximately 30% of patients do not have an adequate assessment of the vascular bed due to the presence of neuropathy, which reduces clinical manifestations until the onset of critical lower limb ischemia [4]. It should be noted that in patients with diabetes, the distal extremities (lower leg arteries) are more often affected, unlike patients without this disease. In smoking patients the risks of developing PAD increase by 3.5 times in men and 8.6 times in women compared to non-smokers [12]. Moreover, high amputation in this lesion has to be performed 5—15 times more often than in patients without diabetes [13].

In the clinical picture of PAD in diabetes, the same factors can be traced as for patients without diabetes. However, in most cases, there is a more distal level of damage that affects the tibial arteries [14]. DM itself enhances the inflammatory response in vascular cells and leads to their alteration. All patients with PAD have an abnormal increase in protein C, which indicates chronic inflammation. In individuals with diabetes, the values of this protein are often higher in comparison with patients without it [15]. Protein C is a risk factor for thrombosis; it enhances the procoagulant activity of hemostasis due to increased excretion of tissue factors [16]. Also, its effect is associated with the suppression of NO and plasminogen-1 activation inhibitor [13, 17].

Due to the violation of NO-mediated vasodilation, diabetes leads to severe endothelial dysfunction [18]. Of the mechanisms of this lesion, a decrease in the concentration of NO and a violation of its bioavailability for cells should be noted. This is achieved both due to impaired cell susceptibility to glucose, and due to the increased content of lipoproteins in the blood of patients with diabetes [19]. Also in the vessels there is an increase in vasoconstriction due to the synthesis of endothelin-1, impaired migration of the ovary muscle cells and activation of cytokines. All this enhances atherogenesis [20]. The altered structure of atherosclerotic plaques in patients with diabetes is considered a consequence of the induction of hyperglycemia of apo-

ptosis of smooth muscle cells of the arterial wall, which leads to a higher frequency of their destruction and violation of the integrity of the capsule [21]. The results of surgical revascularization in patients with diabetes depend on many factors: concomitant diseases, the presence of trophic changes in the legs, neuropathy and human immune status [22]. A high level of glycated hemoglobin also increases the risks of the distal lesion and worsens the results of revascularization in situations where it is possible, and the worse long-term results in such a situation are described for both shunt operations and endovascular interventions [23].

For patients with diabetes, it is extremely important to change the lifestyle after revascularization. This allows to affect the pathophysiological changes leading to PAD. Increased physical activity, weight loss, normalization of glucose levels, adequate therapy aimed at reducing blood atherogenicity can improve long-term results of the intervention [24]. An individual selection of the method of surgical intervention, taking into account comprehensive features, the state of health of a patient with diabetes is the most important point in treatment. In this category of patients, the incidence of arthrosis (or arthritis) of the knee joint is high, in connection with this, the results of surgical revascularization in the long term are better, in comparison with endovascular procedures. Until recently, it was believed that with proximal femoral artery damage, stenting is the surgery of choice, however, recent studies show the best long-term results of bypass surgery in patients with both proximal and distal lesions of the lower limb arteries [13].

A large retrospective study examined the effects of fasting glucose on long-term surgical outcomes. Patients were divided into 2 groups: glucose level for therapy in normal values and inadequate hypoglycemic therapy. According to the study, avoidance from restenosis after 1 year of observation in group 1 was 46%, in 2—16%. The same pattern was observed in the effect on the frequency of limb amputation. In this case, the appointment of insulin in the postoperative period and the normalization of glucose did not lead to an improvement in long-term

results. The authors concluded that an adequate metabolic status of an organism during an intervention is the best predictor of long-term results [25].

Critical ischemia of the lower extremities (CILE) in patients with diabetes develops more often than in people with occlusive lesions of the lower extremities without diabetes. A number of researchers demonstrate the incidence of diabetes in patients hospitalized for CILE as high as 76% [26]. To date, it is recommended that arteries be reconstructed in patients with diabetes with an estimated shunt patency of over 75% for 1 year [27]. Often, patients with CILE on the background of diabetes require more than one intervention. Regardless of tactics simultaneous reconstruction of several levels of the arteries of the lower extremities or sequential operations in these regions give a high probability of preserving the limb [26]. The correct comprehensive multidisciplinary approach to the surgical and medical treatment of patients with diabetes allowed us to obtain a similar incidence of complications and amputations in the long term compared with people without diabetes. In the presence of ulcerative defects or diabetic foot, the fact of revascularization is important, and not the method of treatment of the patient. Healing of trophic defects and preservation of the limb have similar results in patients with surgical revascularization and endovascular interventions [28].

The main goal of treating patients with CILE and diabetes is normalization of arterial inflow to the vessels of the foot using surgical and/or endovascular technologies [29]. The main problems associated with the surgical treatment of these patients are:

- a distal-diffuse form of atherosclerotic lesion, which does not allow performing radical interventions with a good long-term distant result;
- violation of microcirculation and microangiopathy;
- increased risks of infection of a surgical wound;
- lack of adequate collateral blood supply due to the high growth rate of atherosclerotic plaques [30].

Based on the above features, for a long time patients with diabetes have been denied surgical

treatment, only in recent years the number of reconstructive operations in this category of patients has begun to increase worldwide [31]. Currently, reconstructive methods are the operation of choice in PAD, even in patients with diabetes.

In the presence of a distal receiving bed, patients with diabetes need and justified to perform shunt operations on the femoral-tibial segment. Patency of shunts after 5 years in such patients reaches 57—93% [32]. Unfortunately, satisfactory results are shown only for auto-veins. Synthetic materials in patients with diabetes are prone to the rapid growth of neo-intima in the anastomotic zone. This led to the formation of shunt thrombosis and relapse of ischemia [33].

To date, it is generally accepted that the presence of at least one passable artery on the lower leg is an acceptable outflow pathway for performing reconstructive surgery [34]. The results of distal bypass operations vary widely in the literature. F.M. Pomposelli et al. [35] presented the experience of treating more than 1000 patients with revascularization at the level of the dorsal artery of the foot for 10 years. The primary patency of shunts was registered at the level of 56.8%, the secondary — 62.7%. Other authors reported that after a year the patency of such shunts was only 58.1%, and after 3 years — 39.5% [36]. As can be seen from these reports, the results of such interventions vary significantly, but they allow you to save the limb and/or heal the trophic arterial ulcer.

The main objective for the treatment of trophic diabetic ulcers is the restoration of blood flow in the foot. In most patients with a clinic of trophic ulcers, lesions of the superficial femoral artery (SFA), popliteal artery (PA) and tibial arteries (TA) were noted. With the defeat of the latter, open surgical interventions are severely limited in technical performance. Endovascular interventions are complex due to the long occlusions that are observed in these patients (150—300 mm). For greater convenience, the “passage” of occlusion by the conductor uses retrograde tibial access. Of the minuses of the approach, an increase in the area of the ulcer should be noted if the recanalization is not successful. Often, another ulcer

forms in the access area, as access is essentially a violation of the integrity of the skin, and there is no adequate perfusion in this case.

In modern artery surgery, patients with diabetes increasingly use the concept of angiosomes. Due to the accumulated practical experience, areas have been identified that are supplied with various TA. Based on the data obtained, an isolated arterial revascularization is performed, which is responsible for this area. Due to normalization of blood flow, it is in the angiosomal region that the healing rate of trophic ulcers increases and the frequency of amputations decreases [37]. It is worth noting that X-ray endovascular methods allow you to save the limb on average in 86% of cases, while it is enough to perform revascularization of one artery. In diabetes mellitus, the revascularization by the presented method has higher technical success in comparison with patients without diabetes and distal lesions of the arteries of the lower extremities [38]. In an experimental study, it was shown that revascularization based on the angiosomal approach can lead to “robbing” of other parts of the leg and reduce perfusion in them [39]. Thus, it cannot be argued that endovascular revascularization is by far the most effective treatment method, it is probably one of the key tools for healing trophic ulcers and preserving the limb.

It is important to note that in TA, only angioplasty should be used predominantly. Special cylinders 20—30 cm long have been developed, which allows revascularization of long stenoses and occlusions. The use of stents is justified only in complicated cases (dissection, residual stenosis of more than 50%). Given the fact that TAs have a diameter of 2.0—3.5 mm, coronary balloon expandable stents are used in case of need for stenting. Large randomized trials demonstrate that the use of drug-coated cylinders gives better long-term results compared to simple stenting [40]. One study demonstrated a lower rate of amputation in the absence of a stent in TA [41]. Modern devices for atheroectomy did not show significant positive results in the treatment

of patients of this category; on the contrary, the implementation of endovascular atheroectomy led to an increase in the number of thromboses of the reconstructed artery [42, 43].

Despite the achievements of endovascular treatment methods, bypass surgery remains the best reconstruction method in terms of long-term results [44]. Arterial bypass grafting of the lower extremities has an increased risk of developing transoperative complications (myocardial infarction or stroke). At the same time, the two-year survival rate after open surgery was higher [45]. In some cases, the possibility of performing a shunt operation is described even in situations where endovascular methods have proven to be ineffective. The main factor in the impossibility of reconstruction is the lack of an adequate vein on the legs for the formation of a shunt. An adequate diameter of a filled vein is considered to be 3.5—5.0 mm, while the best long-term results are observed when using one vein, in comparison with the formation of a shunt from several sections or veins from two legs. When using a single vein, the frequency of thrombosis in the first 30 days was less than 2%, and patency during the year was above 90% [46].

In one study [47], surgery was performed using a microscope, which allowed the shunting of arteries with a diameter of less than 2 mm. Revascularization of the two leg arteries was performed in only 9.6% of cases. In the presence of a site of vein hypoplasia, resection and reversion were performed so that the site of narrowing was in the distal direction. The authors formed a “natural” decrease in diameter in the anastomotic zone. This technique made it possible to obtain 72.6% possibility of the shunt for 1 year and about 60% by the 4th year of observation. The main task of revascularization of the arteries of the lower extremities is the restoration of adequate perfusion in the tissues of the foot. With critical ischemia, the perfusion pressure of oxygen decreases to about 20 mmHg. Art. The only objective method for restoring blood flow is considered to be an increase in oxygen pressure after revascularization.

The level of transcutaneous oxygen tension (TCT) is today considered a predictor of wound healing, as well as a criterion for adequately performed lower limb revascularization. With a TCT value of 40 mm Hg and higher, the trophic ulcer heals without additional surgical intervention; most surgeons seek to achieve this indicator after reconstruction of the arteries [48]. The TCT level rises after revascularization of the lower limb, regardless of the method of surgical correction [49]. However, there are a number of differences. With isolated arterial recanalization, perfusion often improves only in the region of revascularized angiosoma, with artery bypass grafting, an increase in TCTs is also observed in other angiosomes, this is especially well seen with a normally functioning plantar arch [50].

An increase in the frequency of use of the hybrid approach to surgical treatment to date has demonstrated that after initial shunting with an inadequate distal bed (on the foot), repeated angioplasty showed a higher perfusion rate and TCT level during recanalization of the foot arteries than with isolated endovascular treatment [51].

When describing the surgical treatment of PAD in patients with diabetes, all authors pointed to the need for distal reconstructions. Indeed, in practice, people with diabetes are quite rare in whom the cause of severe lower limb ischemia was the defeat of the aortic-femoral segment. According to various authors, lesions of the iliac arteries in patients with diabetes were found in no more than 20% of cases, and the femoral segment was affected in 70% of cases, of which about 15% affected the common and deep femoral artery [52]. With the initial passable aortic-femoral segment, the choice of reconstruction leaves no doubt. It is necessary to restore the distal blood flow, since there are no adequate collateral paths at the level of the knee and below. Other issues arise with stenosis above the bifurcation of the femoral artery or with lesions of both the superficial and deep femoral arteries. In such patients, microcirculation often persists, however, trophic ulcers develop due to insufficient influx along the collateral path

from the iliac to the femoral arteries. When blood flow is restored to the superficial femoral artery, perfusion pressure increases and there is no need to perform distal reconstructions [53]. Thus, minimally invasive procedures, such as plasty of the deep femoral artery and endarterectomy from the common femoral artery, are of interest.

Profundoplasty was described in the 60s of the last century [54]. As an isolated procedure, they have long been used only in patients with chronic lower limb ischemia and the “lack” of adequate outflow paths to the lower legs. As an element of treatment, it is used everywhere when performing femoral-distal bypass surgery. In recent years, this surgical intervention has “revived” and changed its purpose. Most patients with aortic-femoral lesions present stenosis of the deep femoral artery (DFA). A hybrid approach to treatment involves stenting the iliac arteries and performing profundoplasty to improve collateral blood supply.

The freedom from restenosis with profundoplasty and plastic of the common femoral artery is 96% for 8 years [55]. To perform revascularization in patients with critical lower limb ischemia, it is possible to apply this method of surgical intervention, however, it is associated with a relatively high frequency of need for additional intervention in the future (freedom from amputations of 40% for 10 years in the presence of trophic changes in the leg). At the same time, within two years, limb preservation was noted in 70% of patients, which is comparable with distal reconstructions [56].

The study of frequency of repeated interventions for bifurcation of the FA demonstrated that 17—28% of patients had hemodynamically significant restenoses for 5 years [57]. A.V. Akhmetov [57] offers to perform extended profundoplasty to branches of the 3rd order, which improves long-term results and enhances collateral blood flow. Of the advantages of surgery only in the upper third of the thigh in patients with infected or potentially infected trophic ulcers, one should note lower risks of infection (17%), which are often represented by marginal

skin necrosis and infiltration in the surgical area, while in the presence of shunts there is 3% risk of infection [58, 59].

Based on the data presented in this review, it can be concluded that modern integrated approaches to the treatment of patients with peripheral arterial disease and diabetes mellitus provide adequate long-term results for limb preservation. An important point is the restoration of the achievement of the target values of the transcutaneous oxygen tension on the lower leg and foot over 40 mm Hg after the reconstruction. None of the methods showed an “ideal” results. In this regard, we believe that comprehensive treatment is the most justified and promising for further study.

В настоящее время более 170 миллионов людей во всем мире страдают сахарным диабетом (СД). К 2030 году, по мнению большинства экспертов, число больных увеличится до 300 миллионов [1]. СД на сегодняшний день является основным фактором риска развития заболеваний периферических артерий (ЗПА) [2]. Доказано, что наличие СД увеличивает риск сосудистых осложнений в 5 раз относительно больных без него. В связи с этим всем больным с СД необходимо проводить диагностические исследования всех сосудистых артериальных бассейнов при поражении хотя бы одного из них. Такой подход способствует уменьшению частоты осложнений от хирургических вмешательств [3]. При жалобах больного на классические боли в нижних конечностях при ходьбе необходимо проводить тесты не только на ишемию, но и на нейропатию в ногах, так как последняя способна вызывать схожую клиническую симптоматику [4].

В ряде исследований доказано, что при увеличении уровня гликированного гемоглобина на 1% риск развития ЗПА увеличивается на 28% [5]. Примерно у 25% больных с СД развивается хроническая артериальная недостаточность, и у 80% из этих больных в клиническую картину трофи-

ческих изменений на ноге вносит вклад нейропатия [6].

Патогенез развития критической ишемии нижних конечностей у больных с СД достаточно сложен. Первоначально у больных на фоне СД развивается атрофия соединительной ткани. При этом снижается пролиферация фибробластов кожи [7]. Далее, при наличии воспалительного процесса или минимальной травмы конечности, увеличивается продукция матриксных металлопротеиназ, что приводит к нарушению синтеза коллагеновых волокон [8]. На фоне первичных изменений гиперкликемия способствует повышенной выработке супероксидрадикала, который повреждает сосудистый эндотелий. Это приводит к подавлению NO, а соответственно, вазодилатации у данных больных. Отсутствие в этапе репарации ангиогенеза замедляет заживление раны на ноге [9]. В дальнейшем в ране увеличивается число протеаз и цитокинов, за счет гиперстимуляции которых усиливается повреждение мелких сосудов ноги.

За счет представленного механизма сложно дифференцировать первичную причину развития критической ишемии — микро- или макроангиопатия. Происходит повреждение всей сосудистой системы в области воспалительных изменений. У больных с СД за счет этого чаще диагностируются изменения в артериях голени, что не позволяет выполнить адекватную реваскуляризацию и уменьшить макроангиопатию. Снижение ЛПИ до 0,50 у больных с СД на фоне умеренных стенозов магистральных артерий уже зачастую приводит к необходимости выполнения ампутации [10]. Это связано, в первую очередь, с высоким риском миграции форменных элементов крови в поврежденный участок, что приводит к микро- и макротромбозу [1, 11].

Само по себе повышение уровня глюкозы в крови снижает показатель ЛПИ у больных даже с минимальными проявлениями ЗПА. Примерно у 30% больных не происходит адекватной оценки сосудистого русла из-за наличия нейропатии, которая снижает клинические проявления до мо-

мента наступления критической ишемии нижних конечностей [4]. Необходимо отметить, что при СД у больного чаще поражаются дистальные отделы конечностей (артерии голени), в отличие от больных без данного заболевания. Если больной с СД курит, то риски развития ЗПА увеличиваются в 3,5 раза у мужчин и в 8,6 раз у женщин в сравнении с некурящими [12]. При этом высокую ампутацию при данном поражении приходится выполнять в 5—15 раз чаще, чем у больных без СД [13].

В клинической картине ЗПА при СД прослеживаются те же факторы, что и для больных без СД. Однако в большинстве случаев отмечается более дистальный уровень поражения, поражающий берцовые артерии [14]. СД сам по себе усиливает воспалительные реакции в сосудистых клетках и приводит к их альтерации. У всех больных с ЗПА отмечается аномальное повышение уровня протеина С, что свидетельствует о хроническом воспалении. У лиц с СД значения данного белка зачастую выше в сравнении с больными без него [15]. Протеин С является фактором риска тромбообразования, он усиливает прокоагулянтную цель гемостаза за счет усиления экскреции тканевых факторов [16]. Также его действие связывают с подавлением NO и ингибитора активации плазминогена-1 [13, 17].

За счет нарушения NO-опосредованной вазодилатации СД приводит к выраженной эндотелиальной дисфункции [18]. Из механизмов данного поражения следует отметить снижение концентрации NO, нарушение его биодоступности для клеток. Это достигается как за счет нарушения восприимчивости клеток к глюкозе, так и за счет повышенного содержания липопротеинов в крови больных с СД [19]. Также в сосудах происходит усиление вазоконструкции за счет синтеза эндотелина-1, нарушение миграции гладкомышечных клеток и активация процитокинов. Все это усиливает атерогенез [20]. Измененную структуру атеросклеротических бляшек у больных с СД считают следствием индукции гипергликемии апоптоза гладкомышечных клеток

стенки артерий, что приводит к большей частоте их деструкции и нарушению целостности капсулы [21].

Результаты хирургической реваскуляризации у больных с СД зависят от множества факторов: сопутствующих заболеваний, наличия трофических изменений на ногах, нейропатии и иммунного статуса человека [22]. Высокий уровень гликированного гемоглобина также увеличивает риски дистальной формы поражения и ухудшает результаты реваскуляризации в ситуациях, когда она возможна, причем более худшие отдаленные результаты в такой ситуации описаны как для шунтирующих операций, так и для эндоваскулярных вмешательств [23].

Для больных с СД крайне важным является изменение образа жизни после реваскуляризации. Это позволяет также воздействовать на патофизиологические изменения, приводящие к ЗПА. Увеличение физической активности, снижение массы тела, нормализация уровня глюкозы, адекватная терапия, направленная на снижение уровня атерогенности крови, позволяют улучшить отдаленные результаты вмешательства [24].

Индивидуальный подбор метода хирургического вмешательства с учетом всесторонних особенностей состояния здоровья больного с СД является наиболее важным моментом в лечении. У данной категории больных высока встречаемость артроза (или артрита) коленного сустава, в связи с этим результаты хирургической реваскуляризации в отдаленном периоде лучше в сравнении с эндоваскулярными процедурами. До недавнего времени считалось, что при проксимальном поражении бедренной артерии операцией выбора является стентирование, однако последние исследования демонстрируют лучшие отдаленные результаты шунтирующих операций у больных как с проксимальным, так и с дистальным поражением артерий нижних конечностей [13].

В крупном ретроспективном исследовании было изучено влияние уровня глюкозы натощак

на отдаленные результаты хирургического лечения. Больные были разделены на 2 группы: уровень глюкозы на терапии в нормальных значениях и неадекватная сахароснижающая терапия. По данным автором свобода от рестеноза через 1 год наблюдения в 1-й группе составила 46%, во 2-й — 16%. Такая же закономерность отмечена во влиянии на частоту ампутации конечности. При этом назначение инсулина в послеоперационном периоде и нормализация уровня глюкозы не приводило к улучшению отдаленных результатов. Авторы сделали вывод, что адекватный метаболический статус организма во время вмешательства — лучший предиктор отдаленных результатов [25].

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) у больных с СД развивается чаще, чем у лиц с окклюзионным поражением нижних конечностей без диабета. Ряд исследователей демонстрируют частоту встречаемости СД у больных, госпитализированных по поводу КИНК, достигающую 76% [26]. На сегодняшний день рекомендовано выполнять реконструкцию артерий у пациентов с СД при предполагаемой проходимости шунта в течение 1 года свыше 75% [27]. Зачастую у больных с КИНК на фоне СД требуется более одного вмешательства. Независимо от тактики одномоментная реконструкция нескольких уровней артерий нижних конечностей или последовательные операции на этих регионах дают высокую вероятность сохранить конечность [26]. Правильный комплексный междисциплинарный подход к хирургическому и медикаментозному лечению больных с СД позволил получить схожую частоту осложнений и ампутаций в отдаленном периоде в сравнении с лицами без СД. При наличии язвенных дефектов или диабетической стопы важен сам факт реваскуляризации, а не метод лечения больного. Заживание трофических дефектов и сохранение конечности имеют схожие результаты у больных с хирургической реваскуляризацией и эндоваскулярными вмешательствами [28].

Основной задачей лечения больных с ХИНК и СД считают нормализацию артериального притока к сосудам стопы с помощью хирургических и/или эндоваскулярных технологий [29].

Основными проблемами, с которыми связывают хирургическое лечение данных пациентов, считают:

- дистально-диффузная форма атеросклеротического поражения, которая не позволяет выполнять радикальные вмешательства с хорошим отдаленным результатом;
- нарушение микроциркуляции и микроангиопатия;
- повышенные риски инфицирования хирургической раны;
- отсутствие адекватного коллатерального кровоснабжения за счет высокой скорости роста атеросклеротических бляшек [30].

Исходя из вышеперечисленных особенностей длительное время больным СД отказывали в хирургическом лечении, только последние годы во всем мире начинает увеличиваться количество реконструктивных операций у данной категории больных [31]. В настоящее время реконструктивные методы являются операцией выбора при ЗПА даже у больных с СД.

При наличии дистального принимающего русла больным СД необходимо и оправдано выполнять шунтирующие операции на бедренно-тибиальном сегменте. Проходимость шунтов через 5 лет у таких больных достигает 57—93% [32]. К сожалению, удовлетворительные результаты продемонстрированы только для аутоветы. Синтетические материалы у больных СД подвержены быстрому разрастанию неоинтимы в зоне анастомоза. Это приводило к формированию тромбоза шунта и рецидива ишемии [33].

На сегодняшний день общепринято, что наличие хотя бы одной проходимой артерии на голени является приемлемым путем оттока для выполнения реконструктивной операции [34].

Результаты дистальных шунтирующих операций сильно различаются в литературе. F.M. Pom-

poselli et al. представили опыт лечения свыше 1000 больных с реваскуляризацией на уровне тыльной артерии стопы в течение 10 лет. Первичная проходимость шунтов зарегистрирована на уровне 56,8%, вторичная — 62,7% [35]. Другие авторы доложили, что через год проходимость подобных шунтов составила всего 58,1%, а через 3 года — 39,5% [36]. Как видно из данных сообщений, результаты таких вмешательств в значительной мере разнятся, однако они позволяют сохранить конечность и/или залечить трофическую артериальную язву.

Основной задачей для лечения трофических диабетических язв является восстановление кровотока по стопе. У большинства больных с клиникой трофических язв отмечено поражение поверхностной бедренной артерии (ПБА), подколенной артерии (ПКА) и берцовых артерий (БА). При поражении последних открытые хирургические вмешательства сильно ограничены в техническом исполнении. Эндovasкулярные вмешательства сложны за счет большой длины окклюзий, которые наблюдаются у данных пациентов (150—300 мм). Для большего удобства «прохождения» окклюзии проводником используют ретроградный тиббиальный доступ. Из минусов подхода следует отметить увеличение площади язвы, если реканализация будет не успешной. Часто в зоне доступа формируется еще одна язва, т.к. доступ по сути является нарушением целостности кожных покровов, а адекватной перфузии в данном случае нет.

В современной хирургии артерий больных с СД все больше и больше используют понятие ангиосом. За счет накопленного практического опыта выявлены участки, которые кровоснабжаются различными БА. На основании полученных данных выполняют изолированную реваскуляризацию артерии, отвечающую за данный участок. За счет нормализации кровотока именно в ангиосомной области увеличивается скорость заживления трофической язвы и снижается частота ампутаций [37].

Стоит отметить, что рентгенэндоваскулярные методы позволяют сохранить конечность в среднем в 86% случаев, при этом достаточно выполнить реваскуляризацию одной артерии. При СД реваскуляризация представленным методом имеет более высокий технический успех в сравнении с больными без СД и дистальным поражением артерий нижних конечностей [38]. В ходе экспериментального исследования было показано, что реваскуляризация на основании ангиосомного подхода может приводить к «обкрадыванию» других участков голени и уменьшать перфузию в них [39]. Таким образом, нельзя утверждать, что эндоваскулярная реваскуляризация на сегодняшний день — наиболее эффективный метод лечения. Вероятно, она является одним из ключевых инструментов для заживления трофических язв и сохранения конечности.

Важно отметить, что в БА преимущественно следует применять только ангиопластику. Разработаны специальные баллоны длиной 20—30 см, что позволяет реваскуляризовать длинные стенозы и окклюзии. Применение стентов оправдано только в осложненных случаях (диссекция, остаточный стеноз более 50%). Учитывая тот факт, что БА имеют диаметр 2,0—3,5 мм, в случае потребности в стентировании используют коронарные баллоно-расширяемые стенты. Крупные рандомизированные исследования демонстрируют то, что использование баллонов с лекарственным покрытием дает лучшие отдаленные результаты в сравнении с простым стентированием [40]. В одном исследовании продемонстрирована меньшая частота ампутаций при отсутствии стента в БА [41]. Современные устройства для атерозктомии не показали значимых положительных результатов в лечении больных данной категории, наоборот, выполнение эндоваскулярной атерозктомии приводило к увеличению числа тромбозов реконструированной артерии [42, 43].

Несмотря на достижения эндоваскулярных методов лечения шунтирующие операции оста-

ются лучшим методом реконструкции с точки зрения отдаленных результатов [44]. Выполнение шунтирования артерий нижних конечностей имеет повышенный риск развития послеоперационных осложнений (инфаркта миокарда или инсульта). В то же время двухлетняя выживаемость после открытой операции была выше [45]. В ряде случаев описана возможность выполнения шунтирующей операции даже в ситуациях, когда эндоваскулярные методы оказались неэффективными. Главный фактор невозможности проведения реконструкции — отсутствие адекватной вены на ногах для формирования шунта. Адекватным диаметром наполненной вены считается 3,5—5,0 мм, при этом лучшие отдаленные результаты наблюдаются при использовании одной вены, в сравнении с формированием шунта из нескольких участков или вен с двух ног. При использовании единой вены частота тромбоза в первые 30 дней составила менее 2%, а проходимость в течение года — выше 90% [46].

В одном исследовании хирургическое вмешательство выполняли с помощью микроскопа, это позволило шунтировать артерии диаметром менее 2 мм. Реваскуляризацию двух артерий голени выполняли всего в 9,6% случаев. При наличии участка гипоплазии вены была выполнена резекция и реверсия таким образом, чтобы участок сужения находился в дистальном направлении. Авторы формировали «естественное» уменьшение диаметра в зоне анастомоза. Такая техника позволила получить 72,6% проходимость шунта в течение 1 года и около 60% к 4-му году наблюдения [47].

Основной задачей реваскуляризации артерий нижних конечностей является восстановление адекватной перфузии в тканях стопы. При критической ишемии перфузионное давление кислорода снижается примерно до 20 мм рт. ст. Единственным объективным методом восстановления кровотока считают увеличение давления кислорода после реваскуляризации. Уровень транскутанного напряжения кислорода (ТНК)

на сегодняшний день считают предиктором заживления раны, а также критерием адекватно выполненной реваскуляризации нижней конечности. При значении ТНК 40 мм рт. ст. и выше трофическая язва заживает без дополнительного хирургического вмешательства, большинство хирургов стремится достигнуть данного показателя после реконструкции артерий [48].

Уровень ТНК повышается после реваскуляризации нижней конечности вне зависимости от метода хирургической коррекции [49]. Однако существует ряд отличий. При изолированной реканализации артерии зачастую улучшается перфузия только в области реваскуляризированной ангиосмы, при шунтировании артерии отмечено увеличение ТНК также в других ангиосомах, это особенно хорошо прослеживается при нормально функционирующей плантарной дуге [50].

Увеличение частоты использования гибридного подхода к хирургическому лечению на сегодняшний день продемонстрировало, что после первично выполненного шунтирования при неадекватном дистальном русле (на стопе) повторная ангиопластика показала большую скорость перфузии и уровень ТНК при реканализации артерий стопы, чем при изолированном эндоваскулярном лечении [51].

При описании хирургического лечения ЗПА у больных СД все авторы указывали на необходимость выполнения дистальных реконструкций. Действительно в практике достаточно редко встречаются лица с СД, у которых причиной тяжелой ишемии нижних конечностей служило поражение аорто-бедренного сегмента. По данным разных авторов, поражение подвздошных артерий у больных с СД встречалось не более чем в 20% случаев, а бедренный сегмент поражался — в 70% случаев, из них около 15% затрагивали общую и глубокую бедренную артерию [52].

При исходно проходимом аорто-бедренном сегменте выбор реконструкции не оставляет сомнений. Необходимо восстановить дистальный

кровоток, так как отсутствуют адекватные коллатеральные пути на уровне колена и ниже. Другие вопросы возникают при стенозах выше бифуркации бедренной артерии или при поражении как поверхностной, так и глубокой артерий бедра.

У таких больных зачастую микроциркуляция сохраняется, однако трофические язвы развиваются за счет недостаточного притока по коллатеральному пути из подвздошных до бедренных артерий. При восстановлении кровотока до поверхностной бедренной артерии перфузионное давление увеличивается и отсутствует необходимость выполнять дистальные реконструкции [53]. Таким образом, интерес представляют минимально инвазивные процедуры, такие как пластика глубокой артерии бедра и эндартерэктомия из общей бедренной артерии.

Профундопластика описана в 60-е годы прошлого столетия [54]. Как изолированная процедура она долгое время применялась только у больных с хронической ишемией нижних конечностей и «отсутствием» адекватных путей оттока на голени. Как элемент лечения ее применяют повсеместно при выполнении бедренно-дистальных шунтирований. В последние годы данное хирургическое вмешательство «возродилось» и изменило свое назначение. У большинства больных с аорто-бедренным поражением присутствуют стенозы глубокой артерии бедра (ГБА). Гибридный подход к лечению включает стентирование подвздошных артерий и выполнение профундопластики для улучшения коллатерального кровоснабжения.

Свобода от рестеноза при профундопластике и пластике общей бедренной артерии составляет 96% в течение 8 лет [55]. Для выполнения реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей возможно применять данный метод хирургического вмешательства, однако он сопряжен с относительно высокой частотой потребности в дополнительном вмешательстве в дальнейшем (свобода от ампутаций 40% в течение 10 лет при наличии трофических изменений

на ноге). В то же время в течение двух лет сохранение конечности отмечено у 70% больных, что сопоставимо с дистальными реконструкциями [56].

Отдельные авторы изучали частоту повторных вмешательств на бифуркации бедренной артерии. Было продемонстрировано, что 17—28% больных имели гемодинамически значимые рестенозы в течение 5 лет [57]. А.В. Ахметов предлагает выполнять протяженную профундопластику до ветвей 3-го порядка, что улучшает отдаленные результаты и усиливает коллатеральный кровоток [57]. Из преимуществ хирургического вмешательства только в верхней трети бедра у больных с инфицированными или потенциально инфицированными трофическими язвами следует отметить меньшие риски инфекции (17%), которые зачастую представлены краевыми некрозами кожи и инфильтрацией в зоне операции, в то время как при наличии шунтов имеется 3% риск его инфицирования [58, 59].

Исходя из представленной информации можно сделать вывод, что современные комплексные подходы к лечению больных с заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом позволяют получить адекватные отдаленные результаты по сохранению конечности. Важным моментом является восстановление достижения целевых значений транскутанного напряжения кислорода на голени и стопе свыше 40 мм рт. ст. после выполненной реконструкции. Ни один из методов не продемонстрировал «идеальных» результатов. В связи с этим считаем, что комплексное лечение является наиболее оправданным и перспективным для дальнейшего изучения.

References / Библиографический список

1. Armstrong EJ, Waltenberger J, Rogers JH. Percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: current concepts and future directions. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8: 581—589. DOI: 10.1177/1932296813517058
2. Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2013;128: 1675—85.

3. Hirsch AT, Hartman L, Town RJ et al. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. *Vasc Med*. 2008;13: 209—15. DOI: 10.1177/1358863X08089277
4. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 921—9. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.065
5. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141: 421—31. DOI: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007
6. American Diabetes Association. Economic cost of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31: 596—615.
7. Lateel H, Stevens MJ, Varni J. All transretinoic acid suppresses matrix metalloproteinase activity and increases collagen synthesis in diabetic human skin in organ culture. *Am J Pathol*. 2004;165: 167—74.
8. Varani J, Warner RL, Gharaee-kermani M, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol*. 2000;114: 480—6.
9. Wear-Magi Hik, lee J, Conejero A, et al. Use of topical RAGE in diabetic wounds increase end neovascularization and granular tissue formation. *Ann Plast Surg*. 2004;52: 12—22.
10. Marston WA, Davies SW, Armstrong B, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated with revascularization. *J Vasc Surg*. 2006;44: 108—14.
11. Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl 1: S11—S15.
12. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33: 13—8.
13. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26: 3333—41. DOI: 10.2337/diacare.26.12.3333
14. Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, et al. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2001;20: 200—7.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97: 425—8.
16. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82: 513—20.
17. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24: 1476—85.
18. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 567—74.
19. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130: 963—74.
20. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000;49: 1939—45.
21. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1370—80.
22. Forsythe RO, Jones KG, Hinchliffe RJ. Distal bypasses in patients with diabetes and infrapopliteal disease: technical considerations to achieve success. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13: 347—362.
23. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014;19: 307—14. DOI: 10.1177/1358863X14538330]
24. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330: 273—9. DOI: 10.1097/000 00441-200512000-00004
25. BeckmKullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, et al. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003;8: 237—42.
26. Dick F, Diehm N, Galimanis A, et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg*. 2007;45: 751—61. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.022]
27. Awad S, Karkos CD, Serrachino-Ingloft F, et al. The impact of diabetes on current revascularisation practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32: 51—9. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.12.019
28. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1: 179—217. DOI: 10.1002/dmrr.2249
29. Katelnitsky II, Muradov AM. Possibilities of reconstruction and restoration of lower leg arteries during critical ischemia in patients with atherosclerotic lesions of the lower extremities. *Modern problems of science and education*. 2015; 2—1. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=18533>
Кательницкий И.И., Мурадов А.М. Возможности реконструкции и восстановления артерий голени при критической ишемии у больных с атеросклеротическим поражением нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс]. Электрон. журн. № 2-1.

- Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18533> (дата обращения: 01.11.2019).
30. Aslanov AD, Logvina OE, Kugotov AG. Experience in the treatment of critical lower limb ischemia on the background of diffuse damage to arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(4): 125—7.
Асланов А.Д., Логвина О.Е., Куготов А.Г. Опыт лечения критической ишемии нижних конечностей на фоне диффузного поражения артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18. № 4. С. 125—127.
 31. Gavrilenko AV, Voronov DA, Kotov AE. Comprehensive treatment of patients with critical lower limb ischemia in combination with diabetes. *Annals of surgery*. 2014;3: 41—6.
Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Котов А.Э. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом // *Анналы хирургии*. 2014. № 3. С. 41—46.
 32. Kolobova OI, Subbotin YuG, Kozlov AV. In-situ autogenous shunting in patients with distal arterial occlusions of the lower extremities in case of diabetes mellitus. *Surgery. Magazine them. N.I. Pirogov*. 2011;7: 18—23.
Колобова О.И., Субботин Ю.Г., Козлов А.В. Ауто-венозное шунтирование in situ у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011. № 7. С. 18—23.
 33. Kim CY, Naidu S, Kim YH. Supermicrosurgery in parineal and soleus perforation-based free flap coverage of foot defects caused by occlusive vascular disease. *Plast. Reconst. Surg*. 2010;126(2): 499—507.
 34. Kanyushin NV, Tuvanova EP, Deryagin EV. Surgical treatment of critical lower limb ischemia in the general surgical department. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;4(86): 60—1.
Канюшин Н.В., Тванова Е.П., Дерягин Е.В. и др. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей в условиях общехирургического отделения // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012. Т. 86. № 4. С. 60—61.
 35. Pomposelli FM. A decade of experience with dorsal pedis artery: analysis of outcome in more than 1000 case. *J. Vase. Surg*. 2003;37(2): 307—15.
 36. Frankini AD, Pezella MV. Foot revascularization in patients with critical limb ischemia. *Rev Port Cir Cardio-torac Vasc*. 2003 Apr-Jun; 10 (2): 75—81.
 37. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;47: 517—2.
 38. Eroshkin IA. X-ray diagnostic correction of lesions of lower limb arteries in patients with diabetes mellitus and its role in the complex treatment of diabetic foot syndrome. *PhD thesis of Doctor of Med. Sciences*. Moscow. 2010. p.58.
Ерошкин И.А. Рентгенохирургическая коррекция поражений артерий нижних конечностей у больных с сахарным диабетом и ее роль в комплексном лечении синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.26 / Ерошкин Иван Анатольевич; 25 Центральный военный клинический госпиталь РВЧН МО РФ. М., 2010. 58 с.
 39. Kawarada O, Yasuda S, Nishimura K, et al. Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7: 684—91.
 40. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2012;55: 390—8.
 41. Rastan A, Brechtel K, Krankenberg H, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60: 587—91.
 42. Ambler GK, Radwan R, Hayes PD, et al. Atherectomy for peripheral arterial disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;3: CD006680.
 43. Piyaskulkaew C, Parvataneni K, Ballout H, et al. Laser in infrapopliteal and popliteal stenosis 2 study (LIPS2): Long-term outcomes of laser-assisted ball angioplasty versus ball angioplasty for below knee peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86: 1211—8.
 44. Mehaffey JH, Hawkins RB, Fashandi A. Lower extremity bypass for critical limb ischemia decreases major adverse limb events with equivalent cardiac risk compared with endovascular intervention. *J Vasc Surg*. 2017 Jun 24. pii: S0741—5214 (17) 31143—6.
 45. Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation*. 2012;126: 1127—38.
 46. Conte MS. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2013;57: 8S—13S.
 47. Tanaka Y, Uemura T, Ayabe S, et al. Revisiting Microsurgical Distal Bypass for Critical Limb Ischemia J. *Reconstr Microsurg*. 2016;32(8): 608—14.

48. Watanabe Y, Onozuka A, Obitsu Y, et al. Skin perfusion pressure measurement to assess improvement in peripheral circulation after arterial reconstruction for critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2011;4: 235—40.
49. Yamada T, Ohta T, Ishibashi H, et al. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs — comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg*. 2008;47: 318—23.
50. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of Leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg*. 2010;51: 18S—31S.
51. Mochizuki Y, Hoshina K, Shigematsu K et al. Distal bypass to a critically ischemic foot increases the skin perfusion pressure at the opposite site of the distal anastomosis. *Vascular*. 2016;24(4): 361—7.
52. Guo X, Shi Y, Huang X, Et al. Features analysis of lower extremity arterial lesions in 162 diabetes patients. *J Diabetes Res*. 2013;78(1): 360—9.
53. Shinozaki N. The effectiveness of skin perfusion pressure measurements during endovascular therapy in determining the endpoint in critical limb ischemia. *Intern Med*. 2012; 51(12): 1527—30.
54. Leeds FH, Gilfillan RS. Importance of profunda femoris artery in the revascularization of the ischemic limb. *Arch Surg*. 1961;82: 25—31.
55. Malgor RD, Ricotta JJ, Bower TC, et al. Common femoral artery endarterectomy for lower-extremity ischemia: evaluating the need for additional distal limb revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2012;26: 946—56.
56. Taurino M, Persiani F, Ficarelli R Et al. The Role of the Profundoplasty in the Modern Management of Patient with Peripheral Vascular Disease. *Ann Vasc Surg*. 2017 May 24. pii: S0890—5096 (17) 30694—5.
57. Akhmetov AV. Reconstruction of the deep femoral artery in the complex treatment of patients with chronic critical lower limb ischemia. *PhD thesis*. Nalchik. 2006. p.58.
Ахметов А.В. Реконструкция глубокой артерии бедра в комплексном лечении больных с хронической критической ишемией нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Ахметов Асланбек Вячеславович; ГОУ ВПО Кабардино-Балкарский государственный университет. Нальчик, 2006. 25 с.
58. Derksen WJ, Gisbertz SS, Hellings WE, et al. Predictive risk factors for restenosis after remote superficial femoral artery endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39: 597—603.
59. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, et al. Common femoral artery occlusive disease: contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2008;48: 872—7.

Correspondence Author: Tsursumiya Shalva Shalvovich — graduate student, Sechenov University Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: ashihara@mail.ru

Ответственный за переписку: Цурцумия Шалва Шалвович — аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Российская Федерация, 119146, Москва, ул. Большая Пироговская, 19 стр. 1. E-mail: ashihara@mail.ru

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372

Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы

Г.Ю. Кудрявцев¹, Л.В. Кудрявцева¹, Л.М. Михалева², И.И. Бабиченко¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Рак предстательной железы является одной из ведущих причин смерти мужского населения от онкологических заболеваний в развитых странах. Современные методы диагностики, в том числе пункционная биопсия предстательной железы, позволяют верифицировать онкологию на ранних стадиях, однако рутинные исследования не всегда позволяют спрогнозировать течение и исход заболевания. Цель: провести анализ клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей клеток аденокарциномы, с использованием маркера Ki-67, сопоставление степени пролиферативной активности в опухолях различной степени злокачественности (по классификации Глисона), а также сравнение данного показателя с клинической стадией заболевания, уровнем простатспецифического антигена в крови, объемом предстательной железы. *Материалы и методы.* На базе ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов войн № 2» были отобраны парафиновые блоки с материалом, полученным в результате биопсии предстательной железы, трансуретральной резекции и радикальной простатэктомии. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование материала с маркером Ki-67. Полученные данные проанализированы при помощи программы STATISTICA 10.0 с использованием оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро-Уилка, достоверность различий оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, а корреляционные взаимоотношения с помощью коэффициента корреляции Спирмена. *Результаты.* Выявлены статистически значимые отличия пролиферативной активности в группах злокачественной опухоли с разной степенью дифференцировки. Статистически значимая прямая корреляция умеренной выраженности была выявлена при сопоставлении пролиферативной активности со степенью дифференцировки по системе Глисона ($r_s = 0,523$) и клинической стадией заболевания ($r_s = 0,646$). Между такими показателями, как уровень простатспецифического антигена, возраст, объем предстательной железы и индексом пролиферативной активности статистически значимых корреляционных зависимостей обнаружено не было. *Заключение:* учет индекса пролиферативной активности в дополнение к клинико-морфологическому исследованию способствует диагностике и последующему прогнозированию течения рака предстательной железы.

Ключевые слова: аденокарцинома предстательной железы, простатспецифический антиген, Ki-67, пролиферация, индекс Глисона

Вклад авторов. Кудрявцев Г.Ю. — обзор литературы, написание текста; Кудрявцева Л.В. — статистическая обработка данных; Михалева Л.М. — сбор и обработка материалов; Бабиченко И.И. — концепция и дизайн исследования.

© Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II, 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2019. Принята 27.11.2019

Для цитирования: Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 364—372. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372.

Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations of Prostate Cancer

G.Y. Kudryavtsev¹, L.V. Kudryavtseva¹, L.M. Mikhaleva², I.I. Babichenko¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²Research institute of human morphology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Prostate cancer is one of the leading causes of men death in developed countries. Modern diagnostic methods, including a puncture biopsy of the prostate gland, make it possible to verify oncology in the early stages, however, routine studies do not always allow to predict the course of the disease and outcome. The aim of our study was to analyze the clinical, morphological and immunohistochemical features of the proliferative activity of adenocarcinoma cells using the Ki-67 marker, to compare the degree of proliferative activity in tumors of various degrees of malignancy (according to Gleason's classification), as well as to compare this indicator with the clinical stage of the disease, the level of prostate-specific antigen in the blood, the size of the prostate gland. *Materials and Methods:* On the basis of the City Clinical Hospital No. 31 and the Veteran Hospital No. 2, paraffin blocks with material obtained as a result of prostate biopsy, transurethral resection, and radical prostatectomy were selected. A morphological and immunohistochemical study of the material with the Ki-67 marker and a quantitative assessment of the degree of proliferative activity were carried out. Data were analyzed using the STATISTICA 10.0 program using estimates of the normality of the data distribution according to the Shapiro-Wilk W-test, the significance of differences was estimated using the Mann-Whitney U-test, and correlation relationships using Spearman's correlation coefficient. *Results:* Statistically significant differences in the degree of proliferative activity in groups differing in the degree of differentiation were revealed. A statistically significant direct correlation of moderate severity was revealed when comparing proliferative activity with the degree of differentiation according to the Gleason system ($r_s = 0.523$) and the clinical stage of the disease ($r_s = 0.646$). No statistically significant correlation was found between indicators such as prostate-specific antigen level, age, prostate volume, and proliferative activity index. *Conclusion:* taking into account the proliferative activity index in addition to clinical and morphological studies helps to diagnose and subsequently predict the course of prostate cancer.

Key words: prostate adenocarcinoma, prostate-specific antigen, Ki-67, proliferation, Gleason index

Author Contributions. Kudryavtsev G.Y. — literature review, writing a text; Kudryavtseva L.V. — statistical data processing; Mikhaleva L.M. — collection and processing of materials; Babichenko I.I. — research concept and design.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 11.09.2019. Accepted 27.11.2019

For citation: Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM., Babichenko II. Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 364—372. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372

Эффективность современных подходов к лечению рака предстательной железы (РПЖ) во многом зависит от своевременной и точной диагностики ранних стадий заболевания. Значительную роль в этом сыграло открытие простат-специфического антигена (ПСА), показатели которого оказывают значительное влияние на дальнейшую тактику ведения пациента с подозрением на рак предстательной железы [1]. Высокие показатели ПСА являются поводом для проведения пункционной биопсии предстательной железы, что является золотым стандартом диагностики. Результаты гистологического исследования помогают в первую очередь подтвердить или опровергнуть основной диагноз, а во-вторых, что крайне важно для прогноза, оценить степень злокачественности опухоли по шкале Глисона [2, 3]. Однако несмотря на постоянное совершенствование гистологической системы градации и клинико-морфологических подходов к диагностике точно оценить прогноз получается не всегда: морфологически схожие варианты рака в клинической практике могут показывать себя как высокоагрессивными формами, так и характеризоваться индолентным течением [4]. В рутинной практике при ведении больных с раком ПЖ врачам приходится основываться на результатах стандартных обследований, таких как показатель ПСА, градация по Глисону, данные МРТ и других инструментальных методов обследования, что не всегда позволяет оценить «агрессивность» течения опухолевого процесса [5]. Гетерогенность различных форм РПЖ заставляет искать новые клинико-биологические маркеры, позволяющие более точно скорректировать лечение и добиться более высоких результатов выживаемости. Одним из путей решения данного вопроса является использование иммуногистохимических методов исследования биопсийного и операционного материала, полученного от больных РПЖ [6].

Хорошо изученным белком-маркером клеточной пролиферации является Ki-67 — продукт экспрессии гена *MKI67* [7]. Данный белок участ-

вует во всех фазах активного клеточного цикла (кроме покоящейся фазы S0). Положительная экспрессия белка в ядрах опухолевых клеток эпителиального происхождения позволяет определить степень пролиферативной активности [8—10]. Данный показатель применяется в рутинной практике при исследовании рака молочной железы, он позволяет не только прогнозировать течение, но и является достоверным маркером эффективности неоадьювантной терапии [11, 12].

Цель исследования — оценка степени выраженности экспрессии биологического маркера Ki-67 при РПЖ, а также корреляции с индексом Глисона и стадией заболевания.

Материалы и методы

Клинико-морфологическому исследованию подверглись парафиновые блоки с материалом, полученным в результате проведения биопсии и оперативного лечения у больных с подозрением или диагностированным злокачественным образованием предстательной железы за 2018 г. на базе ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов войн № 2». Исследование одобрено комиссией по вопросам этики соответствующего учреждения.

Каждый случай классифицировался по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) с последующим определением стадии онкологического процесса [13]. При морфологическом исследовании оценивалась степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона с учетом последних рекомендаций (International Society of Urological Pathology, 2016 г.) [14]. Помимо клинической стадии были собраны и проанализированы такие данные, как объем предстательной железы (по данным ультразвукового исследования либо измерения после операции простатэктомии) и концентрация ПСА в крови в предоперационном периоде. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration

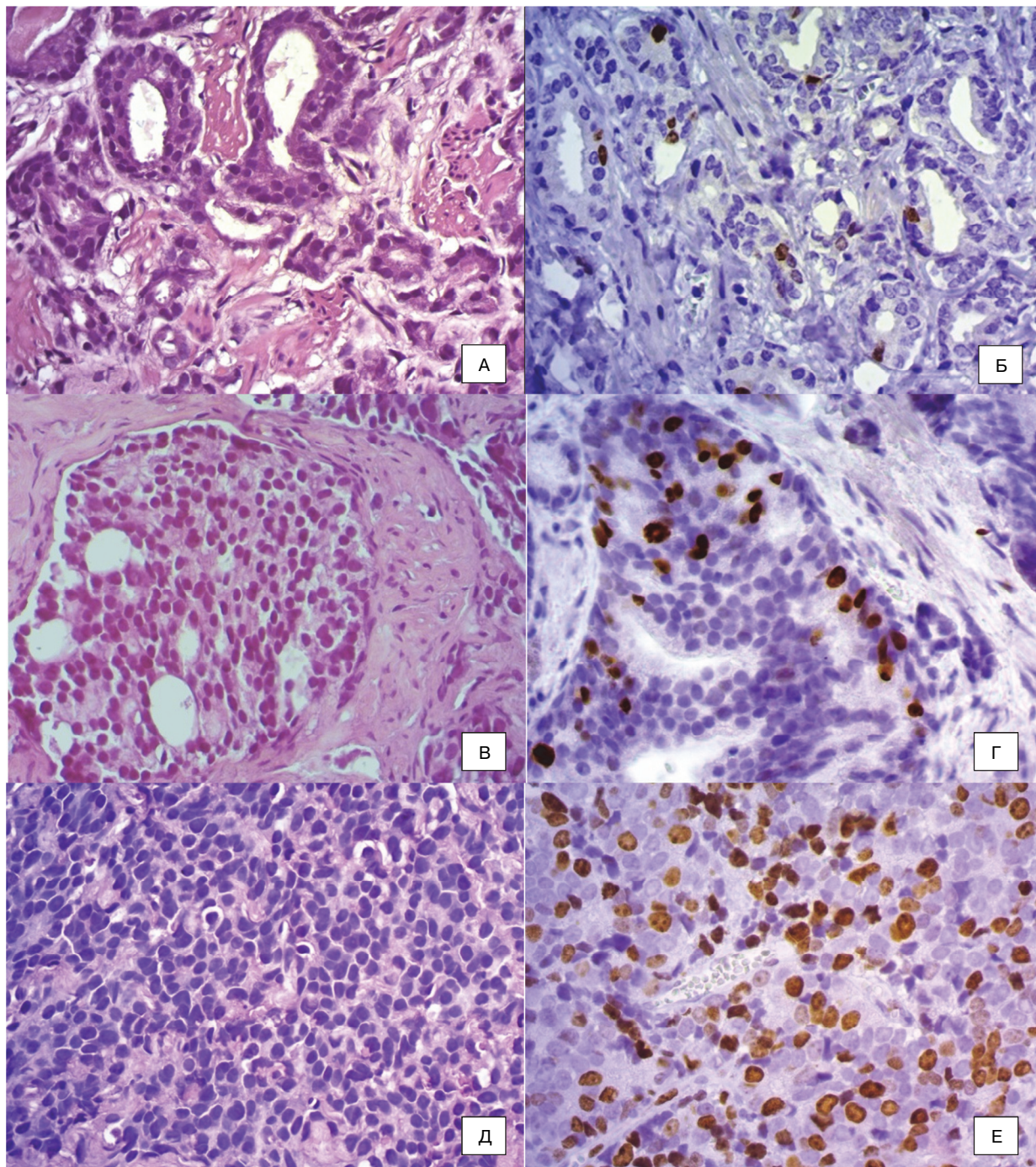


Рис. 1. А — высокодифференцированная аденокарцинома, Глисон 3 + 3, окр. Г-Э, ×400; Б — низкая степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 3 + 3), ×400; В — умеренно дифференцированная аденокарцинома, Глисон 4 + 3, окр. Г-Э, ×400; Г — умеренная степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 4 + 3), ×400; Д — низкодифференцированная аденокарцинома, Глисон 5 + 5, окр. Г-Э, ×400; Е — высокая степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 5 + 5), ×400

Figure 1. А — highdifferentiated adenocarcinoma, Gleason 3 + 3, HE, ×400; Б — low degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 3 + 3), ×400; В — moderately differentiated adenocarcinoma, Gleason 4 + 3, HE, ×400; Г — moderate degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 4 + 3), ×400; Д — low differentiated adenocarcinoma, Gleason 5 + 5, HE, ×400; Е — a high degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 5 + 5), ×400

of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Было проведено иммуногистохимическое исследование, в качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела к белкам Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque). ИГХ-реакцию проводили с использованием системы детекции QUANTO на Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, USA). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Препараты исследовали под микроскопом (Axioplan 2 imaging, Karl Zeis) с фотофиксацией (Axio CamERc 5s). Для количественной оценки результатов проводились морфометрические исследования, считали соотношение окрашенных и неокрашенных ядер на 300 клеток при увеличении $\times 400$.

Для оценки пролиферативной активности использовался биологический маркер Ki-67. ИГХ препараты фотографировались при увеличении в 400 раз, регистрировались все позитивно окрашенные ядра в одном поле зрения, после чего значение пересчитывалось в эквиваленте на 300 клеток, что выражалось в процентном соотношении. Необходимые поля зрения выбирались после изучения всей площади среза при малом увеличении ($\times 50$) на основании «горячих точек» — участков с наибольшей плотностью позитивно-окрашенных клеток. На основании полученных данных степень пролиферативной активности была разделена на 3 группы: 0—10% (0—20 позитивно окрашенных клеток) — низкая степень, 10—20% — умеренная, более 20% — высокая (рис. 1).

Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 в среде Windows 7, после оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро-Уилка, достоверность различий для количественных признаков с ненормальным распределением вычисляли с помощью U-критерия Манна-Уитни, при этом указаны медианы, 25-й и 75-й процентиля признаков. Корреляционные взаимоотношения оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошел материал, полученный от 54 пациентов, средний возраст которых составил 69,4 года (от 47 до 94 лет). Во всех случаях у больных было зарегистрировано повышение концентрации ПСА в крови различной степени выраженности: от 2,5 нг/мл до 10 нг/мл — 6 случаев (11,1%); от 10 нг/мл до 20 нг/мл — 18 случаев (33,3%); более 20 нг/мл — 30 случаев (55,6%).

Распределение больных по стадиям представлено следующим образом: 2А стадия была диагностирована в 14-ти наблюдениях (25,9%), 2В — в 16 (29,6%), 3-я стадия — в 8 случаях (14,8%), наиболее тяжелая 4-я стадия была диагностирована у 16 пациентов (29,6%).

Морфологическому и, в последующем, иммуногистохимическому исследованию был подвергнут материал, полученный в результате тонкоигольной пункционной биопсии (24 случаев), трансуретральной резекции предстательной железы (14 случаев) и радикальной простатэктомии (16 случаев) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение случаев согласно степени дифференцировки и сумме баллов по Глиссону среди биопсийного и операционного материала

| Степень дифференцировки | Сумма по Глиссону, баллов | Биопсийный материал, число случаев | Материал трансуретральной резекции, число случаев | Материал простатэктомии, число случаев | Всего, число случаев (%) |
|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| G1 | 6 | 4 | 6 | 4 | 14 (25,9%) |
| G2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 10 (18,5%) |
| G3 | 8 | 12 | 2 | 6 | 20 (37,0%) |
| | 9 | 0 | 0 | 2 | 2 (3,7%) |
| | 10 | 4 | 4 | 0 | 8 (14,8%) |

The distribution of cases according to the degree of differentiation and the total score according to Gleason among the biopsy and surgical material

| Degree of differentiation | Total points of Gleason score | Biopsy material, number of cases | Transurethral resection material, number of cases | Prostatectomy material, number of cases | Total number of cases (%) |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| G1 | 6 | 4 | 6 | 4 | 14 (25,9%) |
| G2 | 7 | 4 | 2 | 4 | 10 (18,5%) |
| G3 | 8 | 12 | 2 | 6 | 20 (37,0%) |
| | 9 | 0 | 0 | 2 | 2 (3,7%) |
| | 10 | 4 | 4 | 0 | 8 (14,8%) |

Высоко дифференцированная ацинарная аденокарцинома (G1) была диагностирована в 14 случаях, умеренная степень дифференцировки (G2) в десяти наблюдениях. Наибольшее число исследованных случаев — 30 (55,6%) — характеризовались наличием низкодифференцированной карциномы (сумма по Глисона ≥ 8 баллов, G3).

При исследовании карцином G1 низкая степень пролиферативной активности прослеживалась в десяти случаях из 14, что составило 71,4%. По два наблюдения (14,3%) приходится на умеренную степень активности — (30 окрашенных клеток из 300) и высокую (68 из 300).

Изучение умеренно дифференцированных карцином позволяет на одном гистологическом препарате оценить пролиферативную активность различных морфологических паттернов, как в участках относительно хорошо дифференцированных ацинарных желез (оценка по Глисона — 3 балла), так и в крибриформных структурах (оценка по Глисона — 4 балла). В этой группе (G2) хорошо дифференцированные участки также характеризовались относительно низкой степенью пролиферативной активности: в восьми из десяти случаев в поле зрения выявлялось не более 20 позитивно-окрашенных ядер опухолевых клеток. В более анаплазированных участках опухолевой ткани, соответствующих градации четырех баллов по системе Глисона, пролиферативная активность повышалась: низкая степень наблюдалась в четырех случаях, еще в четырех других выявлена умеренная степень активности и в двух наблюдениях были определены достаточно высокие показатели пролиферации (56 клеток на 300 исследованных).

В структуре низкодифференцированных аденокарцином также отмечается определенная морфологическая и гистохимическая гетерогенность: в данной группе находятся как злокачественные опухоли, классифицируемые в 4 балла по системе Глисона, так и случаи с крайне низкодифференцированными карциномами с утратой структурообразования, соответствующими 5 баллам по Глисона. В аденокарциномах G3 крибриформные структуры с низкой степенью пролиферативной активности встречались лишь в двух случаях, еще восемь наблюдений характеризовались умеренной степенью активности, а в двенадцати из 22-х регистрировалась высокая степень пролиферативной активности. Низкодифференцированные паттерны, соответствующие оценке в 5 баллов по градации Глисона, в восьми наблюдениях из 10 показали высокую степень пролиферативной активности (более 23-х позитивно окрашенных ядер на 300) и в двух случаях — умеренную степень активности (табл. 2).

Анализ показателей в различных группах с помощью U-критерия Манна-Уитни показал статистически значимые отличия между пролиферативной активностью в наблюдениях с градацией 3 балла по Глисона по сравнению с группами, соответствующими 4-м и 5-ти баллам. Аналогично полученное значение U-критерия при сравнении групп, соответствующих оценке 4 балла и 5 баллов по Глисона, было меньше эмпирического для данной выборки, что говорит о статистически значимых отличиях.

Корреляционные взаимоотношения между клиническими, морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками аденокарциномы предстательной железы отражены в таблице 3.

Таблица 2

**Распределение показателей индекса пролиферации
в зависимости от градаций по системе баллов Глисона**

| Градация по Глисону | Количество наблюдений | Средние показатели индекса пролиферации Ki-67, % | Медиана (Q1—Q3), % |
|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| 3 балла | 24 | 9,2 | 7,5 (5,0—11,0) |
| 4 балла | 32 | 17,3* | 19,0 (12,0—32,0) |
| 5 баллов | 10 | 25,6*** | 29,0 (21,0—40,0) |
| Всего: | 66 | | |

*Достоверные различия в группах 3—4 балла, $P < 0,05$; 3—5 баллов $P < 0,01$;**Достоверные различия в группах 4—5 баллов, $P < 0,05$.

Table 2

**Distribution of proliferation index indicators
depending on gradations according to the Gleason score system**

| Gleason Graduation | Number of observations | Average performance Ki-67 proliferation index, % | Median (Q1—Q3), % |
|--------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| 3 points | 24 | 9,2 | 7,5 (5,0—11,0) |
| 4 points | 32 | 17,3* | 19,0 (12,0—32,0) |
| 5 points | 10 | 25,6*** | 29,0 (21,0—40,0) |
| Total: | 66 | | |

*Significant differences in groups 3—4 points, $P < 0,05$; 3—5 points, $P < 0,01$;**Significant differences in groups 4—5 points, $P < 0,05$.

Таблица 3

**Корреляционные взаимоотношения различных клинико-морфологических
и иммуногистохимических характеристик аденокарциномы предстательной железы**

| | Показатели | Возраст | Уровень ПСА | Объем предстательной железы | Градация по шкале Глисона | Стадия заболевания | Индекс пролиферативной активности Ki-67 |
|-----------------------------|-----------------|---------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| Возраст | r_s p N | x | -0,113 0,382 54 | 0,103 0,453 54 | 0,245 0,32 54 | -0,138 0,10 54 | 0,149 0,89 54 |
| Уровень ПСА | r_s p N | x | x | 0,243 0,09 54 | 0,131* 0,04 54 | 0,218* 0,006 54 | 0,213 0,54 54 |
| Объем предстательной железы | r_s p N | x | x | x | 0,025 0,17 54 | 0,349 0,679 54 | 0,105 0,896 54 |
| Градация по шкале Глисона | r_s p N | x | x | x | x | 0,315* 0,007 54 | 0,523* 0,001 54 |
| Стадия заболевания | r_s p N | x | x | x | x | x | 0,646* 0,004 54 |
| Индекс пролиферации Ki-67 | r_s p N | x | x | x | x | x | x |

Correlation relationships of various clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of prostate adenocarcinoma

| | Indicators | Age | PSA concentration | Prostate size | Gleason gradation | Stage of the disease | Ki-67 proliferation index |
|---------------------------|-----------------|-----|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Age | r_s p N | x | -0,113 0,382 54 | 0,103 0,453 54 | 0,245 0,32 54 | -0,138 0,10 54 | 0,149 0,89 54 |
| PSA concentration | r_s p N | x | x | 0,243 0,09 54 | 0,131* 0,04 54 | 0,218* 0,006 54 | 0,213 0,54 54 |
| Prostate size | r_s p N | x | x | x | 0,025 0,17 54 | 0,349 0,679 54 | 0,105 0,896 54 |
| Gleason gradation | r_s p N | x | x | x | x | 0,315* 0,007 54 | 0,523* 0,001 54 |
| Stage of the disease | r_s p N | x | x | x | x | x | 0,646* 0,004 54 |
| Ki-67 proliferation index | r_s p N | x | x | x | x | x | x |

Исследование корреляционных взаимоотношений различных клинико-морфологических критериев позволяет выявить определенные закономерности: статистически значимой является умеренная прямая зависимость между морфологической градацией аденокарциномы и индексом пролиферативной активности ($r_s = 0,523$, $p = 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдается при сравнении стадии заболевания и пролиферативной активности ($r_s = 0,646$, $p = 0,004$). Слабая прямая зависимость прослеживается между такими параметрами, как концентрация ПСА в крови, градацией по системе Глисона и стадией заболевания.

Обсуждение

Показатели ПСА в крови во всех исследованных случаях были выше референтных значений, более того, отмечается хоть и слабая, но прямая зависимость степени Глисона от уровня ПСА, что подтверждается другими работами [15]. Не вызывает сомнения тот факт, что высокие цифры ПСА вместе с последующей морфологической верификацией позволяют более точно оценить прогноз и стадию заболевания.

В исследовании показана достаточно значимая положительная корреляционная связь между выраженностью пролиферативной активности и степенью злокачественности, причем даже в когорте низкодифференцированных опухолей отмечалась гетерогенность экспрессии Ki-67. Высокие показатели экспрессии данного белка гораздо чаще встречались у пациентов с более поздними стадиями заболевания, в настоящем исследовании доказана прямая корреляционная связь данного показателя и экстрапростатического распространения опухоли, характерного для поздних стадий. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что высокие показатели пролиферативной активности клеток связаны с риском формирования рецидива, прогрессирования и смертельного исхода у больных раком предстательной железы [16, 17].

Выводы

Выявление индекса пролиферативной активности в дополнение к рутинному гистологическому исследованию позволяет более точно спрогнозировать течение заболевания.

Библиографический список / References

1. Cooperberg M, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990—2013. *JAMA*. 2015;314(1): 80—82.
2. Matoso A, Epstein JI. Grading of prostate cancer: Past, present, and future. *Curr Urol Rep*. 2016;17: 576—8.
3. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11: 1—8.
4. Léon P, Cancel-Tassin G, Drouin S. Comparison of cell cycle progression score with two immunohistochemical markers (PTEN and Ki-67) for predicting outcome in prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2018;36: 1495—1500.
5. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalms Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L. et al. Undertreatment of men in their seventies with high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1): 53—58.
6. Babichenko II, Andriukhin MI, Pulbere S, Loktev A. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-9 and inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in prostate adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12): 9090—8.
7. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero JF, Rodríguez-Fernández IA et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2017;35(8): 499—506.
8. López IH, Parada D, Gallardo P, Gascón M, Besora A et al. Prognostic correlation of cell cycle progression score and Ki-67 as a predictor of aggressiveness, biochemical failure, and mortality in men with high-risk prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017;22(3): 251—7.
9. Boladeras A, Martinez E, Ferrer F. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: long-term outcome at a European comprehensive cancer centre. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016;21(3): 181—7.
10. Richards-Taylor S, Ewings SM, Jaynes E, Tilley C, Ellis SG, Armstrong T. et al. The assessment of Ki-67 as a prognostic marker in neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2016;69: 612—8.
11. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE et al. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol*. 2014;25: 1551—7.
12. Cserni G, Voros A, Liepniece-Karele I, Bianchi S, Vezzosi V. et al. Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values. *Breast*. 2014;23: 259—63.
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017. 451 p.
14. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2016, 40: 244—52.
15. Gevorkyan AR, Avakyan AY, Efremov EA, Simakov VV. Correlation between Gleason score and PSA level. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;3: 37—9.
16. Kammerer-Jacquet SF, Ahmad A, Møller H, Sandu H, Scardino P, Soosay G et al. Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Mod Pathol*. 2019;32: 1303—9. doi: 10.1038/s41379-019-0268-y
17. Lobo J, Rodrigues Â, Antunes L, Graça I, Ramalho-Carvalho J, Vieira FQ et al. High immunoreexpression of Ki67, EZH2, and SMYD3 in diagnostic prostate biopsies independently predicts outcome in patients with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(4): 161.e7—161.e17. doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.028

Ответственный за переписку: Кудрявцев Георгий Юрьевич — ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ, 109472, Волгоградский проспект, д. 168, с5, г. Москва.

E-mail: kgosha@mail.ru.

Кудрявцев Г.Ю. SPIN-код: 4292-9108; ORCID ID: 0000-0001-7921-9758

Кудрявцева Л.В. SPIN-код: 8115-3460; ORCID ID: 0000-0002-4085-3919

Михалева Л.М. SPIN-код: 2086-7513; ORCID ID: 0000-0003-2052-914X

Бабиченко И.И. SPIN-код: 2651-8409; ORCID ID: 0000-0001-5512-6813

Corresponding Author: Kudryavtsev Georgy Yuryevich — Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the Federal University of Peoples' Friendship University of Russia, 109472, Moscow, Volgogradsky Prospekt, 168, s5.

E-mail: kgosha@mail.ru.

G.Y. Kudryavtsev — ORCID ID: 0000-0001-7921-9758

L.V. Kudryavtseva — ORCID ID: 0000-0002-4085-3919

L.M. Mikhaleva — ORCID ID: 0000-0003-2052-914X

I.I. Babichenko — ORCID ID: 0000-0001-5512-6813



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-373-380

Оптимизация измерений зубных рядов в ортодонтической практике

И. Катбех, Т.Ф. Косырева, Н.С. Тутуров, А.С. Бирюков

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Составление плана лечения в ортодонтической практике зависит от точности сбора данных о размерах зубов и зубных рядов. Нами была поставлена задача объективно оценить точность и продолжительность измерений зубов и зубных дуг, используя разные подходы от классического до виртуальных 3D моделей, полученных внутривертовым и внеровтовым сканированием. Исследованы 15 пациентов (7 мужского, 8 женского пола, средний возраст $21,7 \pm 0,7$ года) со средней степенью тесного положения передних зубов и 1 классом смыкания боковых зубов классификации аномалий по Энгля. На гипсовых моделях челюстей до проведенной ортодонтической коррекции, а также их виртуальных 3D сканов, полученных внутривертовым и внеровтовым сканерами, были измерены размеры коронок зубов, поперечные и продольные размеры зубных рядов и длина сегментов зубных дуг и продолжительность каждого измерения. Материалы исследования оценивались в четырех группах объектов зубных рядов, полученных разными способами: 1) биометрические измерения на гипсовых моделях челюстей; 2) виртуальные 3D данные зубных рядов внутривертового сканера; 3) данные 3D сканирования гипсовых моделей челюстей; 4) данные 3D сканирования оттисков зубных рядов. Разница однотипных измерений расстояния между одинаковыми контрольными точками в полости рта с использованием 3D сканера и измерениями на гипсовых моделях зубов и зубных рядов составила в среднем $0,3 \pm 0,01$ мм. Временные затраты работы с гипсовыми моделями по сравнению с временем получения виртуальных моделей на 3D сканере значительно были больше, соответственно, $15,3 \pm 0,7$ мин. и $5,1 \pm 0,2$ мин. Таким образом, 3D сканирование представляет наиболее точный стандартизированный метод для оценивания размеров зубов и зубных рядов с меньшей продолжительностью манипуляций и временных затрат, однако требует лабораторного оборудования и определенных мануальных навыков.

Ключевые слова: цифровые модели; гипсовые модели челюстей; 3D внутривертовой и внеровтовой сканеры

Вклад авторов. Все авторы участвовали в выполнении исследования и оформлении статьи в равных долях.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование выполнено при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 02.11.2019. Принята 09.12.2019

Для цитирования: Катбех И., Косырева Т.Ф., Тутуров Н.С., Бирюков А.С. Оптимизация измерений зубных рядов в ортодонтической практике // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 373–380. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-373-380

© Katbeh I, Kosyрева T, Tuturov NS, Birukov AS, 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Optimization of Dentition Measurements in Orthodontic Practice

I. Katbeh, T. Kosyreva, N.S. Tuturov, A.S. Birukov

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract. Orthodontic treatment planning is a practice that depends on the accuracy of teeth and dental arches' size measurement. The purpose of the study is to compare the accuracy and the duration of teeth and dental arches' measurement, utilizing different approaches from conventional plaster models to virtual 3D models obtained by intraoral and extraoral scanners. Fifteen patients were included in the study (7 males, 8 females, mean age 21.7 ± 0.7 years), with a moderate anterior teeth crowding and class I Angle's classification of malocclusion. Plaster models, as well as virtual 3D scans were obtained by intraoral and extraoral scanners prior to the orthodontic treatment, crown sizes of incisors, transverse and longitudinal sizes of dentitions, as well as the length of dental arches' segments were measured, the duration of each measurement was also evaluated. *Material and Methods:* groups were allocated according to the four different ways the measurements were obtained: 1) biometric measurements on plaster models of the jaws; 2) virtual 3D data of the dentition using intraoral scanner; 3) 3D scanning data of plaster models; 4) 3D scanning data of silicone impressions. *Results:* The differences between the same type of measurements using a 3D scanner and measurements on plaster models when compared to the same control points in the oral cavity were, on average, 0.3 ± 0.01 mm. The time required to work with plaster models compared to the time taken to obtain virtual models on a 3D scanner was significantly greater, respectively, 15.3 ± 0.7 min. and 5.1 ± 0.2 min. Thus, 3D scanning is the most accurate standardized method for assessing the size of teeth and dental arches with shorter duration of manipulations, although it requires laboratory equipment and certain manual skills.

Key words: digital models; plaster jaw model; 3D intraoral and extraoral scanners

Author Contributions. All authors contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript equally.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 02.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Katbeh I, Kosyreva T, Tuturov NS, Birukov AS. Optimization of Dentition Measurements in Orthodontic Practice. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 373—380. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-373-380

Количественная оценка результатов ортодонтического лечения (смещение зубов и изменения размеров альвеолярной кости и зубного ряда) является ключом к продвижению ортодонтических исследований и улучшению клинической практики. Различные схемы для объективной оценки качества окклюзии зубных рядов были предложены в литературе [1—6]. Цель нашей работы состоит в том, чтобы объективно оценить качество измерений зубных дуг, используя разные подходы в исследовании. Характеристикой такой оценки является возможность выявления анатомических особенностей строения поверхности зубов, которые могут быть легко и точно вычислены. Кроме того, они должны быть применимы к большому разнообразию клинических случаев и в то же время указывать на незначительные, но важные недостатки в положении и форме зубов и альвеолярного гребня. Американ-

ская Ассоциация ортодонтотв (АВО) после исследования более тысячи клинических случаев, представленных на ОПТГ и гипсовых моделях челюстей в течение нескольких лет, разработала систему оценки их качества, которую провели студенты, обучающиеся ортодонтии [2]. Эта объективная оценка рассчитывается на основе набора внутренних признаков на поверхностях зубов (например, бугорки, борозды, гребни, краевые валики, режущий край и т.д.), которые можно однозначно измерить в большинстве случаев. Однако в отечественной специальной литературе отсутствуют сравнительные данные разных подходов их получения: 1) биометрические измерения на гипсовых моделях челюстей; 2) виртуальные данные внутриротового сканера; 3) данные 3D сканирования гипсовых моделей челюстей; 4) данные 3D сканирования оттисков зубных рядов.

В последние годы 3D сканирование и моделирование все чаще используется в ортодонтии. Наиболее распространенным применением является 3D моделирование зубов, челюстей и дизайн ортодонтических аппаратов, изготовление брекетов, имплантатов и других приспособлений после проведения индивидуальных измерений размеров зубов и зубных рядов, необходимых при планировании лечения.

Материалы и методы

В исследовании после получения информированного согласия участвовали 15 пациентов со средней степенью тесного положения передних зубов, 1 классом смыкания боковых зубов по классификации аномалий Энгля. Были взяты гипсовые модели челюстей и зубных рядов до проведенной ортодонтической коррекции 15 студентов (7 мужского, 8 женского пола, средний возраст $21,7 \pm 0,7$ года), а также их виртуальные 3D сканы, полученные внутриротовым и внеротовым сканерами.

У всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных и на участие в исследовании, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Материалы исследования оценивались в четырех группах объектов зубных рядов, полученных разными способами: 1) биометрические измерения на гипсовых моделях челюстей; 2) виртуальные 3D данные зубных рядов внутриротового сканера; 3) данные 3D сканирования гипсовых моделей челюстей; 4) данные 3D сканирования оттисков зубных рядов. Оттиски зубных рядов получали альгинатной массой (Tropicalgin Zhermack), модели отливали гипсом IV класса (Marmorplast N, Германия). Оттиски и модели были отсканированы с использованием 3D-сканера (Smartoptics Vinyl HR, Германия), и получены их виртуальные 3D модели (рис. 1). Исследование одобрено комиссией по вопросам этики ФГАОУ ВО «РУДН».

Измерения зубов, зубных рядов проводили на компьютере (ПО MeshLab) с использованием 3D внутриротового сканера (CEREC AC OMNISCAM, Германия), на виртуальных объектах оттисков зубных рядов и гипсовых моделей челюстей с использованием внеротового сканера (Smartoptics Vinyl HR, Германия), а также на гипсовых моделях с использованием классического биометрического метода с измерительным инструментом (штангенциркуль). Кроме этого, проводился временной контроль исследований.

Исследовали точность и надежность измерений ортодонтических параметров на цифровых моделях. Измеренные параметры были разделены на пять категорий:

1 — размеры зубов (1а — мезиодистальная ширина коронок верхних центральных резцов, справа/слева; 1б — мезиодистальная ширина коронок верхних латеральных резцов, справа/слева; 1в — высота коронок верхних центральных резцов справа/слева; 1г — высота коронок верхних латеральных резцов справа/слева; 1д — мезиодистальная ширина коронок нижних центральных резцов, справа/слева; 1е — мезиодистальная ширина коронок нижних латеральных резцов, справа/слева; 1ж — высота коронок нижних центральных резцов справа/слева; 1з — высота коронок нижних латеральных резцов справа/слева;) (рис. 1);

2 — поперечные размеры зубных рядов (2а — расстояние между буграми верхних клыков; 2б — расстояние между щечным бугорком левого и правого первых верхних премоляров; 2в — расстояние между передним щечным бугорком левого и правого первых верхних постоянных моляров; 2г — расстояние между буграми нижних клыков; 2д — расстояние между контактными точками левого и правого первых и вторых нижних премоляров; 2е — расстояние между передним щечным и задним щечным бугорками левого и правого первых нижних постоянных моляров) (рис. 2);

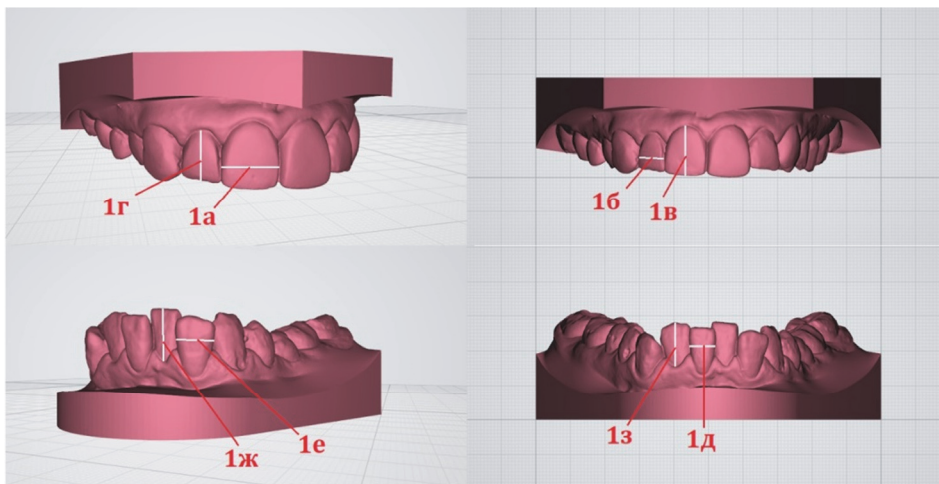


Рис. 1. Размеры коронок зубов:

1а — мезиодистальная ширина коронок верхних центральных резцов, справа/слева; 1б — мезиодистальная ширина коронок верхних латеральных резцов, справа/слева; 1в — высота коронок верхних центральных резцов справа/слева; 1г — высота коронок верхних латеральных резцов справа/слева; 1д — мезиодистальная ширина коронок нижних центральных резцов, справа/слева; 1е — мезиодистальная ширина коронок нижних латеральных резцов, справа/слева; 1ж — высота коронок нижних центральных резцов справа/слева; 1з — высота коронок нижних латеральных резцов справа/слева

Figure 1. Crown Sizes:

1а — mesiodistal crown width of the upper central incisors, right / left; 1б — mesiodistal crown width of the upper lateral incisors, right / left; 1в — the crown height of the upper central incisors, right / left; 1г — the crown height of the upper lateral incisors, right / left; 1д — mesiodistal crown width of the lower central incisors, right / left; 1е — mesiodistal crown width of the lower lateral incisors, right / left; 1ж — the crown height of the lower central incisors, right / left; 1з — the crown height of the lower lateral incisors, right / left

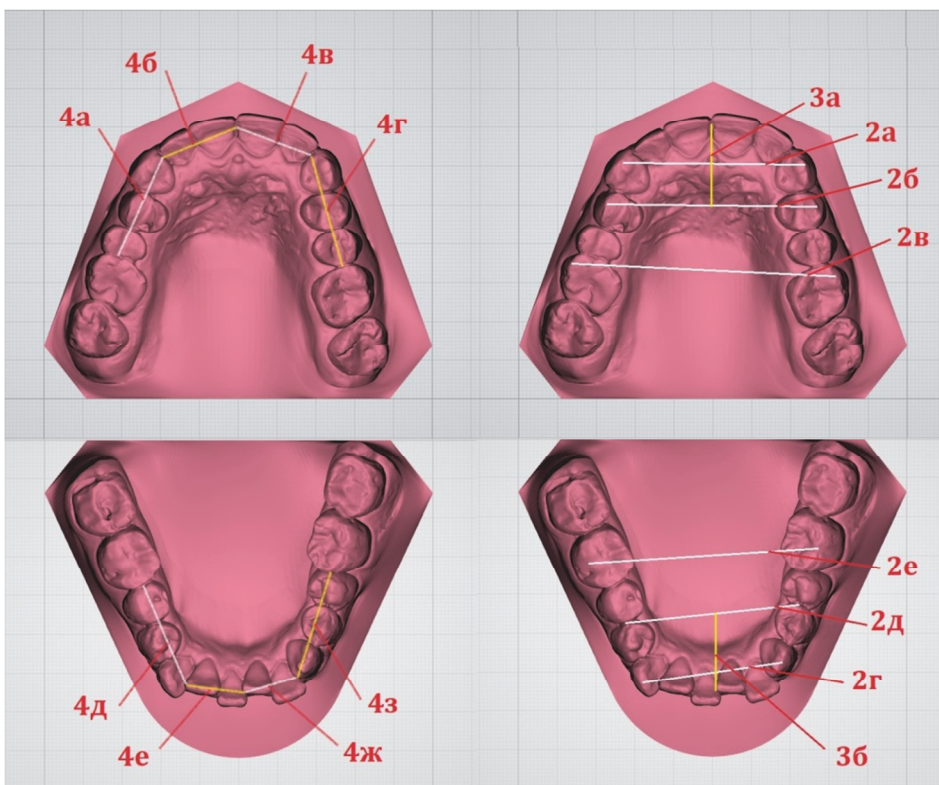


Рис. 2. Поперечные (2а—2е) и продольные размеры (3а—3б) зубных рядов и длина сегментов (4а—4з) зубных дуг /

Figure 2. The transverse (2а—2е), longitudinal dimensions (3а—3б) and the length of the segments (4а—4з) of the dental arches

3 — продольные размеры зубных рядов (3а — длина переднего отрезка верхнего зубного ряда; 3б — длина переднего отрезка нижнего зубного ряда); (рис. 2);

4 — длина зубной дуги измеряется сегментами:

— *на верхней челюсти*: 4а — расстояние от мезиальной контактной точки правого первого постоянного моляра к мезиальной контактной точке правого клыка; 4б — расстояние от мезиальной контактной точки правого клыка до мезиальной контактной точки правого центрального резца; 4в — расстояние от мезиальной контактной точки левого центрального резца до мезиальной контактной точки левого клыка; 4г — расстояние от мезиальной контактной точки левого клыка до мезиальной контактной точки левого первого постоянного моляра;

— *на нижней челюсти*: 4д — это расстояние от мезиальной контактной точки правого первого постоянного моляра к мезиальной контактной точке правого клыка; 4е — расстояние от мезиальной контактной точки правого клыка до мезиальной контактной точки правого центрального резца; 4ж — расстояние от мезиальной кон-

тактной точки левого центрального резца до мезиальной контактной точки левого клыка; 4з — расстояние от мезиальной контактной точки левого клыка до мезиальной контактной точки левого первого постоянного моляра (рис. 2).

Измерения проводились с промежутком в 2 недели тремя ортодонтами. Время, затраченное на замеры, было фиксировано тремя ортодонтами для каждой группы. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Excel.

Результаты

Результаты измерений по группам представлены в табл. 1—4. По результатам проведенных исследований разница однотипных измерений расстояния между одинаковыми контрольными точками в полости рта с использованием 3D сканера и измерениями на гипсовых моделях зубов и зубных рядов составила в среднем $0,3 \pm 0,01$ мм. Также нами были оценены временные затраты на получение моделей зубных рядов и их измерения. Однако временные затраты работы с гипсовыми моделями по сравнению с временем получения виртуальных моделей на 3D сканере значительно были больше, соответственно, $15,3 \pm 0,7$ мин. и $5,1 \pm 0,2$ мин.

Таблица 1 / Table 1

Отличие сравнительных данных мезио-дистальных и вертикальных размеров коронок резцов в 1—4 группах (P < 0,05) / Comparison between means (in mm) of mesiodistal and vertical crown size of incisors in 1—4 groups (P < 0.05)

| Группы | Параметры | | | | | | | |
|------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Зубы верхней челюсти | | | | Зубы нижней челюсти | | | |
| | ширина зубов | | высота зубов | | ширина зубов | | высота зубов | |
| | 1.1 и 2.1 | 1.2 и 2.2 | 1.1 и 2.1 | 1.2 и 2.2 | 3.1 и 4.1 | 3.2 и 4.2 | 3.1 и 4.1 | 3.2 и 4.2 |
| | 1а | 1б | 1в | 1г | 1д | 1е | 1ж | 1з |
| 1-я группа | 0,30 ± 0,01 | 0,31 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 | 0,22 ± 0,01 | 0,20 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 |
| 2-я группа | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,09 ± 0,004 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 |
| 3-я группа | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,09 ± 0,004 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 |
| 4-я группа | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,06 ± 0,002 | 0,07 ± 0,003 |

Таблица 2 / Table 2

Отличие сравнительных данных поперечных размеров зубных рядов в 1—4 группах (P < 0,05) / Comparison between means (in mm) of transverse dimensions of dental arches in 1—4 groups (P < 0.05)

| Группы | Параметры | | | | | |
|------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | Верхняя челюсть | | | Нижняя челюсть | | |
| | Межклыковая ширина | Межпремолярная ширина | Межмолярная ширина | Межклыковая ширина | Межпремолярная ширина | Межмолярная ширина |
| | 2а | 2б | 2в | 2г | 2д | 2е |
| 1-я группа | 0,50 ± 0,02 | 0,60 ± 0,024 | 0,7 ± 0,03 | 0,50 ± 0,02 | 0,60 ± 0,024 | 0,7 ± 0,025 |
| 2-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,17 ± 0,007 | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,17 ± 0,006 |
| 3-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,16 ± 0,006 | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,16 ± 0,006 |
| 4-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,17 ± 0,006 | 0,1 ± 0,004 | 0,15 ± 0,006 | 0,17 ± 0,007 |

Таблица 3 / Table 3

Отличие сравнительных данных продольных размеров зубных рядов (длина переднего отрезка) в 1—4 группах (P < 0,05) / Comparison between means (in mm) of longitudinal dimensions of dental arches (Length of the anterior section) in 1—4 groups (P < 0.05)

| Группы | Параметры | |
|------------|-----------------|----------------|
| | Верхняя челюсть | Нижняя челюсть |
| | 3а | 3б |
| 1-я группа | 0,50 ± 0,02 | 0,30 ± 0,01 |
| 2-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,1 ± 0,004 |
| 3-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,1 ± 0,004 |
| 4-я группа | 0,1 ± 0,004 | 0,1 ± 0,004 |

Таблица 4 / Table 4

Отличие сравнительных данных длины зубной дуги в 1—4 группах в мм (P < 0,05) / Comparison between means (in mm) of the length of the dental arch in 1—4 groups (P < 0.05)

| Группы | Параметры | | | | | | | |
|------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Верхняя челюсть | | | | Нижняя челюсть | | | |
| | 6—3 справа | 3—1 справа | 1—3 слева | 3—6 слева | 6—3 справа | 3—1 справа | 1—3 слева | 3—6 слева |
| | 4а | 4б | 4в | 4г | 4д | 4е | 4ж | 4з |
| 1-я группа | 0,40 ± 0,002 | 0,31 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 | 0,40 ± 0,002 | 0,32 ± 0,01 | 0,42 ± 0,002 | 0,40 ± 0,001 | 0,32 ± 0,01 |
| 2-я группа | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 |
| 3-я группа | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 |
| 4-я группа | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,09 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,08 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 | 0,07 ± 0,003 |

Каждый параметр отдельных зубов и зубных рядов оценивался по текущей позиции и ориентации зубов. Был проведен анализ, основывающийся на сопоставлении групп разных подходов

получения моделей челюстей и их размеров: 1) биометрические измерения на гипсовых моделях челюстей; 2) виртуальные данные внутриротового сканера; 3) данные 3D сканирования гип-

совых моделей челюстей; 4) данные 3D сканирования оттисков зубных рядов. Дисперсионный анализ групп (ANOVA) выявил отсутствие значимых различий в средних значениях ($P < 0,05$). Изученные показатели второй, третьей и четвертой групп не различаются между собой. Средние значения сравнительных данных по группам, представленных в табл. 1—4, и их ошибки показали небольшое стандартное отклонение (в среднем 0,03). Также отмечено отсутствие значительной разницы в измерениях на верхней и нижней зубных дугах и в отношении размеров зубов с левой и правой сторон зубного ряда.

Обсуждение

В специальной литературе имеются противоположные сведения о достаточной точности компьютерных технологий при получении оттисков зубных рядов. Для небольших сегментов зубного ряда объективно быстрее и точнее получить информацию при помощи цифровой модели [7, 8]. Однако работы других авторов [9, 10] указывают на проблемы с точностью размеров зубов и участков зубного ряда, включающих клыки, расположенных по дуге, и последующей припасовки зубных протезов, выполненных на принтере. В клинике ортопедической стоматологии все еще существует ограничение на создание мезио-дистально длинных протезов с цифровыми оттисками из-за отсутствия соответствующих исследований. Цифровые оттиски зубных рядов еще не могут полностью заменить традиционные оттиски и модели в протезах на имплантатах [7].

В нашей работе проведено сравнение точности размеров традиционных гипсовых моделей челюстей с биометрическими измерениями и цифровыми данными внутриротового и внеротового сканеров, а также данных 3D сканирования гипсовых оттисков зубных рядов. Цифровые оттиски имеют большие преимущества по сравнению с гипсовыми моделями в повседневной работе (хранение, просмотр и изучение) [11], но требуют наличия дорогостоящего оборудования и навыков работы. Они доступны в любое время и на любом

расстоянии для диагностических, клинических и информационных целей, особенно при необходимости междисциплинарной помощи и дополнительных мнений.

По результатам проведенных исследований имеется разница, в среднем $0,3 \pm 0,01$ мм, между однотипными измерениями расстояния с использованием 3D сканера и измерениями на гипсовых моделях челюстей. Статистически значимых отклонений между группами не было ($P < 0,05$). Изученные показатели второй, третьей и четвертой групп не различались между собой. Также нами были оценены временные затраты на получение моделей зубных рядов и их измерений. Временные затраты работы с гипсовыми моделями и с 3D сканером значимо были больше, что согласуется с мнением других авторов [8, 12—15].

Выводы

Таким образом, 3D сканирование моделей челюстей представляет точный метод оценки их размеров и занимает в 3 раза меньше времени. Была выявлена четкая закономерность с контрольными точками в полости рта, что 3D сканирование представляет наиболее точный метод для оценивания размеров зубов и зубных рядов, однако требует лабораторного оборудования, определенных мануальных навыков.

Библиографический список / References

1. Detlef Eismann. Reliable assessment of morphological changes resulting from orthodontic treatment. *European Journal of Orthodontics*. 1980;2(1): 19—25.
2. American Board of Orthodontics. *Grading system for dental casts and panoramic radiographs*, June 2012. 22 p. Available from: <https://www.americanboardortho.com/media/1191/grading-system-casts-radiographs.pdf>.
3. Иванюта А.В., Корнев А.Г. Новые методы исследования моделей челюстей при диагностике и планировании ортодонтического лечения // Новое в стоматологии. 1999. № 1. С. 38—40.
Ivanyuta AV, Korenev AG. New methods for the study of jaw models in the diagnosis and planning of orthodontic treatment. *Novoye v stomatologii*. 1999;1: 38—40.

4. Ильина-Маркосян Л.В. Методы диагностики в ортодонтии. Классификация зубочелюстных аномалий. Диагноз и план лечения М., 1976. 29 с.
Ильина-Маркосян Л.В. *Diagnostic methods in orthodontics. Classification of dentofacial anomalies. Diagnosis and treatment plan: Textbook.* 1976. 29 p.
5. Кузнецова И.Л., Саблина Г.И., Шлафман В.В. Математическое описание графической формы зубных рядов // Ортодент-Инфо. 1998. № 4. С. 2—4.
Kuznetsova IL, Sablina GI, Shlafman VV. *Mathematical description of the graphic form of dentition. Ortodent-Info.* 1998;4: 2—4.
6. Снагина Н.Г., Лобзин О.В. Методы измерения моделей челюстей у детей. М., 1972. 15 с.
Snagina NG, Lobzin OV. *Methods for measuring jaw patterns in children.* Moscow; 1972. 15 p.
7. Kim KR, Seo K, Kim S. Comparison of the accuracy of digital impressions and traditional impressions: Systematic review. *J Korean Acad Prosthodont.* 2018;56(3): 258—268.
8. Syrek A, Reich G, Ranftl D, et al. Clinical evaluation of all-ceramic crowns fabricated from intraoral digital impressions based on the principle of active wavefront sampling. *J Dent.* 2010;38: 553—559.
9. Ender A, Mehl A. Full arch scans: conventional versus digital impressions — an in vitro study. *Int J Comput Dent.* 2011;14: 11—21.
10. da Costa JB, Pelogia F, Hagedorn B, et al. Evaluation of different methods of optical impression making on the marginal gap of onlay created with CEREC 3D. *Oper Dent.* 2010;35: 324—329.
11. Garino F, Garino GB. Comparison of dental arch measurements between stone and digital casts. *World J Orthod.* 2002;3(3): 250—4.
12. Yun MJ, Jeon YC, Jeong CM, Huh JB. Comparison of the fit of cast gold crowns fabricated from the digital and the conventional impression techniques. *J Adv Prosthodont.* 2017;9: 1—13.
13. Rödiger M, Heinitz A, Bürgers R, Rinke S. Fitting accuracy of zirconia single crowns produced via digital and conventional impressions — a clinical comparative study. *Clin Oral Investig.* 2017;21: 579—87.
14. Del Corso M, Aba G, Vazquez L, Dargaud J and Ehrenfest DMD. Optical three dimensional scanning acquisition of the position of osseointegrated implants: an in vitro study to determine method accuracy and operational feasibility. *Clinical implant dentistry and related research.* 2009;11(3): 214—21.
15. Mehl A, Ender A, Mörmann W and Attin TH. Accuracy testing of a new intraoral 3D camera. *Int J Comput Dent.* 2009;12(1): 11—28.

Ответственный за переписку: Косырева Тамара Фёдоровна, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, Москва, Россия.
E-mail: dr.kosyreva@mail.ru

Катбех И. SPIN-код: 8267; ORCID: 0000-0002-4591-7694
Косырева Т.Ф. SPIN-код: 5692-5867; ORCID: 0000-0003-4333-5735
Тутуров Н.С. SPIN-код: 4892-3880; ORCID: 0000-0001-8048-5703
Бирюков А.С. SPIN-код: 6810-5028; ORCID: 0000-0002-0087-2007

Correspondence Author: Kosyreva Tamara, DSc, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics of the Medical Institute of the Federal University of Peoples' Friendship University of Russia, 109472, Moscow, Russia.
E-mail: dr.kosyreva@mail.ru

Katbeh I. ORCID: 0000-0002-4591-7694
Kosyreva T. ORCID: 0000-0003-4333-5735
Tuturov N.S. ORCID: 0000-0001-8048-5703
Birukov A.S. ORCID: 0000-0002-0087-2007



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-381-389

Prevalence of Some Gene Polymorphisms Related to Early Pregnancy Loss among Russian Women

A.A.M. Ahmed, A.A. Muradian, M.M. Azova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. A variety of biological processes regulated by differential gene expression are required to maintain a normal gestation and accordingly, the mutations and polymorphisms in such genes may cause miscellaneous biological disorders that eventually result in early pregnancy loss. Many studies reported that aberrant fetal DNA methylation as well as embryonic chromosome abnormalities may lead to impairment of fetal early growth and development. Therefore, we have aimed to genotype several gene polymorphisms might be involved in the above-mentioned biological disorders to screen their prevalence in Russian population. Materials and methods. 81 Russian women without previous history of normal pregnancy or early abortion were recruited into this population study to determine the genotype and allele frequencies through genotyping using RFLP-PCR method for DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, and DNMT3L rs2070565, allele-specific PCR for SYCP3 T657C, and real-time PCR for MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, and MTRR rs1801394. Results. Minor homozygous genotypes and minor alleles of the polymorphisms DNMT3B rs2424913 (TT: 11.1%, T: 37.05%), DNMT1 rs2228611 (GG: 18.5%, G: 40.75%), and DNMT1 rs8101626 (GG: 16.0%, G: 40.1%) were quite prevalent in Russian women and as frequent as those of the well-studied polymorphisms: MTRR rs1801394 (GG: 27.2%, G: 50.65%), MTHFR rs1801131 (CC: 17.3%, C: 40.15%), and MTHFR rs1801133 (TT: 11.1%, T: 29.0%). The heterozygous genotype of SYCP3 T657C (CT: 12.3%, T: 6.15%) was also quite frequent. Conclusion. Based on our study and literature data, we suggest that DNMT3B rs2424913, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, and SYCP3 T657C polymorphisms along with the common folate cycle gene polymorphisms can be potential genetic predictors for early pregnancy loss in Russian women.

Key words: gene polymorphisms, early pregnancy loss, DNA methylation, folate cycle, chromosome nondisjunction

Author Contributions. Ahmed A.A.M. — genotyping of study participants, writing text; Muradyan A.A. — collection of biological material; Azova M.M. — research concept and design.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 14.09.2019. Accepted 18.11.2019

For citation: Ahmed AAM, Muradian AA, Azova MM. Prevalence Of Some Gene Polymorphisms Related To Early Pregnancy Loss Among Russian Women. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 381–389. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-381-389

© Ahmed A.A.M., Muradian A.A., Azova M.M., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Встречаемость у женщин русской национальности некоторых генных полиморфизмов, ассоциированных с ранними репродуктивными потерями

А.А.М. Ахмед, А.А. Мурадян, М.М. Азова

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Разнообразные биологические процессы, регулируемые дифференциальной экспрессией генов, необходимы для нормального протекания беременности, и, соответственно, мутации и полиморфизмы в таких генах могут вызывать различные нарушения, приводящие, в конечном итоге, к преждевременной потере беременности. Во многих исследованиях сообщалось, что изменения в метилировании ДНК и хромосомные мутации могут привести к аномалиям развития плода. В этой связи представленное исследование было направлено на изучение распространенности в русской популяции ряда генных полиморфизмов, которые могут быть вовлечены в развитие указанных нарушений. *Материал и методы.* В исследовании принимали участие женщины русской национальности без беременности в анамнезе ($n = 81$). Генотипирование выполнялось методами ПЦР с последующей рестрикцией ДНК (DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, DNMT3L rs2070565), аллель-специфичной ПЦР (SYCP3 T657C) и ПЦР в режиме реального времени (MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, MTRR rs1801394). *Результаты.* Минорные гомозиготные генотипы и минорные аллели по полиморфизмам DNMT3B rs2424913 (ТТ 11,1%, Т 37,05%), DNMT1 rs2228611 (GG 18,5%, G 40,75%) и DNMT1 rs8101626 (GG 16,0%, G 40,1%) встречаются у женщин русской национальности достаточно широко, и их частота сравнима с таковой по хорошо изученным полиморфизмам MTRR rs1801394 (GG 27,2%, G 50,65%), MTHFR rs1801131 (CC 17,3%, C 40,15%) и MTHFR rs1801133 (ТТ 11,1%, Т 29,0%). Распространен также и гетерозиготный генотип по полиморфизму SYCP3 T657C (СТ 12,3%, Т 6,15%). *Заключение.* Результаты проведенных нами исследований и анализ литературных данных позволяют полагать, что генные полиморфизмы DNMT3B rs2424913, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626 и SYCP3 T657C, наряду с хорошо изученными полиморфизмами генов фолатного цикла, могут быть использованы в качестве генетических предикторов ранних репродуктивных потерь у женщин русской национальности.

Ключевые слова: генные полиморфизмы, потеря беременности на ранних сроках, метилирование ДНК, фолатный цикл, нерасхождение хромосом

Вклад авторов: Ахмед А.А.М. — генотипирование участников исследования, написание текста; Мурадян А.А. — сбор биологического материала; Азова М.М. — концепция и дизайн исследования.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 14.09.2019. Принята 18.11.2019

Для цитирования: Ахмед А.А.М., Мурадян А.А., Азова М.М. Встречаемость у женщин русской национальности некоторых генных полиморфизмов, ассоциированных с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 381—389. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-381-389

Introduction

Implantation of embryos occurs about 6 days after fertilization, and conception can be identified clinically after 5—6 weeks from the last menstrual cycle [1]. Around 80 percent of all pregnancy loss cases happen during the first-trimester [2]. When this problem occurs two or more consecutive times, it is

known as recurrent pregnancy loss [3]. It has been observed that recurrent pregnancy loss (RPL) affects 2—5 percent of couples trying to have children [2]. Genetic factors causing RPL amount to 3—5 percent of cases, while around 7 percent of cases are due to cytogenetic abnormalities, 15 percent due to hormonal disorders, and 10—15 percent due to anatomical de-

fects [3]. It was reported that there are 30 or more genes exhibiting various expression levels between normal and RPL patients [4]. Therefore, interaction of several gene polymorphisms may lead to recurrent pregnancy losses.

DNA methylation is an epigenetic process of the covalent addition of a methyl group at the 5-carbon of the cytosine base yielding 5-methylcytosine in the dinucleotide sequence 5'CpG3' which are primarily present directly upstream of gene promoters, thereby often influencing the function of the genes and moderating their expression [5]. DNA methylation is catalyzed by a family of DNA methyltransferases (DNMTs). DNMT3A and DNMT3B are taking charge of establishing *de novo* methylation patterns, whereas DNMT1 maintains these methylation patterns during mitotic division [5]. DNMT3L functions as an important cofactor to enhance the activity of DNMT3B and DNMT3A [6]. Mutations of the DNA methyltransferases may lead to aberrant DNA methylation resulting in early fetal death in mammals.

The DNA methylation is basically linked with methionine-homocysteine cycle in which folate mediates the methylation process of homocysteine to form methionine that is converted to *s*-adenosyl-methionine, the major cellular methyl group donor required for genome-wide methylation process. Naturally, folate is biochemically inactive and needs first to be converted enzymatically to 5,10-methylenetetrahydrofolate. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) then reduces 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, which functions as a methyl donor and plays an essential role in re-methylation of homocysteine to methionine catalyzed by various enzymes particularly methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) [7—9]. Accordingly, MTHFR, MTR and MTRR are considered as significant regulatory enzymes involved in folate and methionine metabolism and critical mediators in DNA methylation. Moreover, folates have an important role in the re-methylation of plasma homocysteine to methionine to prevent the hyper-

homocysteinemia and venous thrombosis that have been found associated with fetal loss as well [7, 10].

Fetal aneuploidy represents the most widespread cytogenetic abnormality in human early miscarriage. It arises due to the chromosome nondisjunction, which ultimately leads to early miscarriage or congenital birth syndromes. The maternal meiosis I errors are the leading cause of embryonic aneuploidy, which is found in 7 percent of RPL [11—13], whereas 50—70 percent found in sporadic spontaneous pregnancy losses [13]. Synaptonemal complex protein 3 (SYCP3) is an essential structural DNA-binding protein encoded by SYCP3 gene. SYCP3 is important for synapsis and recombination of homologous chromosomes in prophase of meiosis I. Normal SYCP3 self-assembles into cross-striated fibers that establish the lateral elements core of synaptic complex, which serves as scaffold to which other meiotic proteins connect [14]. The abnormality in this gene may often lead to an improper segregation of chromosomes, so SYCP3 T657C polymorphism might be related to recurrent pregnancy losses [15, 16].

According to the literature data, some studies revealed variations in the frequency of DNMT3B, DNMT3A, DNMT1, DNMT3L, and SYCP3 gene polymorphisms among different populations. These gene polymorphisms have been suggested being genetic risk factors for several diseases and reproductive disorders in women. MTHFR, MTR, MTRR are genes which polymorphisms have been extensively analyzed among the RPL women and were statistically associated with RPL. Virtually, these folate cycle gene polymorphisms are considered the most prominent genetic predictors used for early miscarriage.

In the present study we analyzed the following single nucleotide polymorphisms (SNPs) in Russian women from Central Russia: DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, DNMT3L rs2070565, SYCP3 T657C, MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, and MTRR rs1801394. On one hand, as far as we

know, DNMT3B rs2424913, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, and DNMT3L rs2070565 polymorphisms have been analyzed only among women with various cancers and in male infertility [17—19]. DNMT3B rs1569686 and DNMT1 rs2228611 have been analyzed in cancerous disease but only one study has genotyped them in Slovenian women with RPL [20]. SYCP3 T657C has been analyzed among Iranian and Japanese women with idiopathic RPL [15, 16]. All those polymorphisms have never been yet investigated in Russian population. The novelty is that this study is the first one to assess the distribution of genotypes and alleles for these polymorphisms in Russian women. On the other hand, although the common folate cycle gene polymorphisms have been already investigated in Russian population, our study has aimed to reassess their genotype and allele distribution along with the new ones on purpose of comparing the distribution of their minor genotypes and alleles with those of new polymorphisms among Russian women.

Materials and Methods

The study was carried out on DNA samples from 81 women purely descending from Russian families and without any previous history of normal pregnancy or early pregnancy losses with a mean age of 22.3 ± 2.6 years. All individuals enrolled in this study gave informed consents for participation and processing of personal data. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Medicine of RUDN University.

Genomic DNA was extracted from blood samples by standard procedures using a commercially available kit (Syntol, Russia). Storage of the extracted DNA was at -20 °C. Genotyping of DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, DNMT3L rs2070565, and SYCP3 T657C SNPs was conducted using a Restriction Fragment Length Polymorphism-Polymerase Chain Reaction method (RFLP-PCR) and Allele-

Specific PCR (Table 1). The amplified PCR products were digested with the suitable restriction enzymes (Sibenzyme, Russia). The resulting fragments were sorted and visualized by electrophoresis in 3.0% agarose gel containing ethidium bromide under ultraviolet light in reference to a molecular weight marker. Genotyping of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, MTRR rs1801394 was performed using a commercially available kits for Real time-PCR (Syntol, Russia).

To analyze the genetic markers for the Hardy-Weinberg equilibrium the chi-square test was performed using the statistical software SPSS, version 22. P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Genotype frequencies among the subjects for all gene polymorphisms except DNMT3L rs2070565 were in agreement with Hardy-Weinberg equilibrium (P value > 0.05). The genotype and allele frequencies of DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3A rs7590760, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, DNMT3L rs2276248, DNMT3L rs2070565, and SYCP3 T657C polymorphisms are stated in table 2. Our findings have revealed that the frequencies of minor homozygous genotypes and minor alleles of DNMT3B rs2424913 (TT: 11.1%, T: 37.05%), DNMT3B rs1569686 (TT: 16.0%, T: 39.5%), DNMT3a rs7590760 (GG: 24.6%, G: 50.55%), DNMT1 rs2228611 (GG: 18.5%, G: 40.75%), and DNMT1 rs8101626 (GG: 16.0%, G: 40.1%) polymorphisms were highly frequent in participants. Although the minor homozygous genotypes in SYCP3 T657C and DNMT3L rs2276248 weren't detected, their heterozygous genotypes (CT: 12.3%, CT: 6.2% respectively) were mildly frequent. Interestingly, our findings have revealed very high significant frequencies for DNMT3L rs2070565 heterozygous genotype and recessive allele (GA: 86.4%, A: 48.2%), while its minor homozygous genotype tended to be rare (AA: 4.9%). And as it has been mentioned before, its genotypes are not in Hardy-Weinberg equilibrium. This phenomenon needs to be studied more.

Таблица 1 / Table 1

Genotyping conditions / Условия генотипирования

| Gene polymorphisms / Генные полиморфизмы | Primer sequences / Праймеры | PCR Protocol / Условия амплификации | Restriction enzymes / Рестриктазы | DNA fragments, bp / Длина фрагментов ДНК, пн |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| DNMT3B rs2424913 | F: 5'-TGCTGTGACAGGCAGAGCAG-3' R: 5'-GGTAGCCGGGAACCTCCACGG-3' | -95 °C (5 min) -35x95 °C (30 s)/65 °C (-30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (10 min) | ASPA2I | CC: 380 CT: 380, 207, 173 TT: 207, 173 |
| DNMT3B rs1569686 | F: 5'-GAGGTCTCATTATGCCTAGG-3' R: 5'-GGGAGCTCACCTTCTAGAAA-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/49 °C (-30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (5 min) | PVull | TT: 132, 93 TG: 225, 132, 93 GG: 225 |
| DNMT3L rs2276248 | F: 5'-TATGTTGTCCAGGCTCGTCTC-3' R: 5'-ATCACAATCGCCAACCGTAG-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/56 °C (-30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (5 min) | PVull | TT: 357 TC: 357, 218, 139 CC: 218, 139 |
| DNMT3L rs2070565 | F: 5'-GGGGTGCATCAGGGATCTGA-3' R: 5'-CTAAGTGACTGGTCCAATAAGC-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/53 °C (-30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (5 min) | ApeKI | AA: 218 AG: 218, 151, 67 GG: 151, 67 |
| DNMT1 rs2228611 | F: 5'-TATGTTGTCCAGGCTCGTCTC-3' R: 5'-GTAAGTGAAGCACGGTCACTG-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/ 55 °C (30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (5 min) | BStMAI | AA: 232, 28 AG: 232, 108, 124, 28 GG: 108, 124, 28 |
| DNMT1 rs8101626 | F: 5'-CAAATGGGCCACCTAGACAC-3' R: 5'-GGCAGAGATTGAGCCAGAAG-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (40 s)/ 67 °C (40 s)/72 °C (40 s) -72 °C (5 min) | BStMAI | AA: 640 AG: 640, 474, 166 GG: 474, 166 |
| DNMT3A rs7590760 | F: 5'-TGCTGTGCCTACTCCAAACA-3' R: 5'-GCCATGAATGTCCAGAAGGT-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/62.6 °C (30 s)/72 °C (40 s) -72 °C (5 min) | RsaI | CC: 267, 76 CG: 267, 76, 343 GG: 343 |
| SYCP3 (T657C) | F1 5'-ATGTTGCAAAAAAAAAATTATGATGGAAGCT-3' F2 5'-ATGTTGCAAAAAAAAAATTATGATGGAAGCC-3' R1,2 5'-TTGCTGCTGCTGTTTCATG-3' | -94 °C (5 min) -35x94 °C (30 s)/ 60 °C (30 s)/72 °C (30 s) -72 °C (5 min) | — | TT: 286 CC: 286 |

Таблица 2 / Table 2

Genotype and allele frequencies (%) for DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L, and SYCP3 gene polymorphisms / Частоты генотипов и аллелей (%) по полиморфизмам генов DNMT1, DNMT3A, DNMT3B и DNMT3L

| Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % | Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % |
|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
| DNMT3B rs2424913 | | DNMT1 rs8101626 | |
| CC | 37.0 | AA | 35.8 |
| CT | 51.9 | AG | 48.2 |
| TT | 11.1 | GG | 16.0 |
| C | 62.95 | A | 59.9 |
| T | 37.05 | G | 40.1 |
| DNMT3B rs1569686 | | DNMT3L rs2070565 | |
| GG | 37.0 | GG | 8.6 |
| GT | 47.0 | GA | 86.4 |
| TT | 16.0 | AA | 4.9 |
| G | 60.5 | G | 51.8 |
| T | 39.5 | A | 48.2 |
| DNMT3A rs7590760 | | DNMT3L rs2276248 | |
| CC | 23.5 | TT | 93.8 |
| CG | 51.9 | CT | 6.2 |
| GG | 24.6 | CC | 0.0 |
| C | 49.45 | T | 96.9 |
| G | 50.55 | C | 3.1 |

Окончание таблицы 2 / End of the table 2

| Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % | Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % |
|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|
| DNMT1 rs2228611 | | SYCP3 T657C | |
| AA | 37.0 | TT | 87.7 |
| AG | 44.5 | CT | 12.3 |
| GG | 18.5 | CC | 0.0 |
| A | 59.25 | T | 93.85 |
| G | 40.75 | C | 6.15 |

Таблица 3 / Table 3

**Genotype and allele frequencies (%) for MTHFR, MTR, and MTRR gene polymorphisms /
Частоты генотипов и аллелей (%) по полиморфизмам генов MTHFR, MTR и MTRR**

| Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % | Genotypes and alleles / Генотипы и аллели | Frequency, % / Частота, % |
|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|
| MTHFR rs1801131 | | MTR rs1805087 | |
| AA | 37.0 | AA | 61.7 |
| AC | 45.7 | AG | 33.3 |
| CC | 17.3 | GG | 5.0 |
| A | 59.85 | A | 78.35 |
| C | 40.15 | G | 21.65 |
| MTHFR rs1801133 | | MTRR rs1801394 | |
| CC | 53.1 | AA | 25.9 |
| CT | 35.8 | AG | 46.9 |
| TT | 11.1 | GG | 27.2 |
| C | 71.0 | A | 49.35 |
| T | 29.0 | G | 50.65 |

Genotype and allele frequencies of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, MTRR rs1801394 are displayed in table 3. These findings have detected high frequencies of minor genotypes and alleles for MTRR rs1801394 (GG: 27.2%, G: 50.65%), MTHFR rs1801131 (CC: 17.3%, C: 40.15%), and MTHFR rs1801133 (TT: 11.1%, T: 29.0%) whereas for MTR rs1805087 (GG: 5.0%, G: 21.65%) they were mildly frequent in participants.

Discussion

According to our findings, the recessive genotypes and recessive alleles for DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3a rs7590760, DNMT1 rs2228611, and DNMT1 rs8101626 were as roughly prevalent as those for MTRR rs1801394, MTHFR rs1801131, and MTHFR rs1801133, whereas they were more prevalent than those for MTR rs1805087 in Russian population. Globally several studies have detected associations between the MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087,

MTRR rs1801394 and recurrent pregnancy loss and have recommended to use them as routine genetic factors [21—27]. Referring to the studies mentioned above, respecting the significant association of the common polymorphisms with recurrent miscarriage, as well as to our findings, published in previous studies, in which we reported the statistical association of DNMT gene polymorphisms with early pregnancy loss [28, 29], and as all gene polymorphisms were similarly distributed among Russian women, we recommend considering the DNMT3B rs2424913, DNMT1 rs2228611 and DNMT1 rs8101626 SNPs as genetic markers for prediction of RPL in Russians.

On grounds of our findings about the SYCP3 T657C heterozygous genotype (CT) frequency, as well as the mentioned studies indicating the association of SYCP3 T657C with RPL in different populations [15, 16], we advise to analyze this polymorphism in larger samples to confirm its contribution to recurrent early miscarriage.

The results of our study were similar to the previous studies carried out on Iranian and European populations with respect to the genotype and allele frequencies of DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3a rs7590760, DNMT1 rs2228611, and DNMT1 rs8101626 [18, 20, 30, 31]. Likewise, the genotype and allele frequencies of DNMT3L rs2276248 in our study were consistent with those determined among healthy French women [32]. However, they were completely in contrast with the genotype and allele frequencies for DNMT3B rs2424913, DNMT3B rs1569686, DNMT3L rs2276248, and DNMT3L rs2070565 recorded among healthy Chinese population, which have been published in several case-control studies, and we expect that the cause of difference might be attributed to the ethnic factor [19, 33, 34]. The heterozygous genotype (CT) frequency for SYCP3 T657C was also comparable to that reported in an Iranian study [15]. Our findings also revealed that the frequencies of genotypes and alleles for MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTR rs1801394 were alike to those detected previously in European and Russian populations [31, 35].

Conclusion

Based on the data stated in the present study and from the genetic standpoint that pregnancy loss is a polygenic problem, we recommend using DNMT3B rs2424913, DNMT1 rs2228611, DNMT1 rs8101626, and SYCP3 T657C polymorphisms along with the common polymorphisms as potential genetic factors to predict early pregnancy loss in Russian women.

References /

Библиографический список

1. Simpson J, Carson S. Genetic and Nongenetic Causes of Pregnancy Loss. *Glob libr women's med*. 2013; Available from: https://www.glowm.com/section_view/heading/GeneticandNongeneticCausesofPregnancyLoss/item/318
2. Early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin No. 200. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5): 197—207.

3. Chaithra PT, Malini SS, Kumar CS. An Overview of Genetic and Molecular Factors Responsible for Recurrent Pregnancy Loss. *Inter J Hum Genet*. 2011;11(4): 217—25.
4. Baek KH. Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(5): 291—7.
5. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb perspect biol*. 2014;6(5): a019133.
6. Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshima H, Tajima S. DNMT3L Stimulates the DNA Methylation Activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a Direct Interaction. *J Biol Chem*. 2004;279(26): 27816—23.
7. Silva C, Keating E, Pinto E. The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. *Porto Biomed J*. 2017;2(6): 315—32.
8. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Health Research Rev*. 2014;1(1): 5—9.
9. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1): 75—81.
10. Yousefian E, Kardi MT, Allahveisi A. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphism in Iranian Women With Idiopathic Recurrent Pregnancy Losses. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(7): 163—67.
11. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet*. 2007;16(2): 203—8.
12. Chaithra PT, Malini S, Sharath KC. An Overview of Genetic and Molecular Factors Responsible for Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Hum Genet*. 2011;11(4): 217—25.
13. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(3): 231—9.
14. Yuan L, Peltari J, Brundell E, Björkroth B, Zhao J, Liu JG, Brismar H, Daneholt B, Höög C. The Synaptonemal Complex Protein SCP3 Can Form Multistranded, Cross-striated Fibers In Vivo. *J Cell Biol*. 1998;142(2): 331—9.
15. Sazegari A, Kalantar S M, Pashaiefar H, Mohtaram S, Honarvar N, Feizollahi Z, Ghasemi N. The T657C polymorphism on the SYCP3 gene is associated with recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(10): 1377—81.
16. Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Ito Y, Hosoba E, Inagaki H, et al. Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1): 14—20.
17. Shen H, Wang L, Spitz MR, Hong WK, Mao L, Wei Q. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyl-

- transferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res.* 2002;62(17): 4992—5.
18. Mostowska A, Sajdak S, Pawlik P, Lianeri M, Jagodzinski PP DNMT1, DNMT3A and DNMT3B gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(8): 4893—9.
 19. Huang JX, Scott MB, Pu XY, Zhou-Cun A. Association between single-nucleotide polymorphisms of DNMT3L and infertility with azoospermia in Chinese men. *Reprod Biomed Onlin.* 2012;24(1): 66—71.
 20. Barišić A, Pereza N, Hodžić A, Ostojić S, Peterlin B. A Single Nucleotide Polymorphism of DNA methyltransferase 3B gene is a risk factor for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6): 1—7.
 21. Voronin KV, Davidenko NV, Loskutova TO. Multigenic forms of thrombophilia in habitual miscarriage. *Medicini perspektivi (Medical perspectives).* 2015;20(1): 69—75.
 22. Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, Braham NJ, Saidi S, Finan RR, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction.* 2006;131(2): 395—401.
 23. Cao Y, Zhang Z, Zheng Y, Yuan W, Wang J, Liang H, Shen Y. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. *Genes Nutr.* 2014;9(3): 402—8.
 24. Nair RR, Khanna A, Singh R. Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;99(5): 1311—8.
 25. Bae J, Shin SJ, Cha SH, Choi DH, Lee S, Kim NK. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos. *Fertil Steril.* 2007;87(2): 351—355.
 26. Kim JH, Joo Jeon Y, Lee BE Kang H, Shin JE, Choi DH, Lee W, Kim NK. Association of methionine synthase and thymidylate synthase genetic polymorphisms with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2013;99(6): 1674—80.
 26. Tatarikova EA, Tuguz AR, Tsikunib AA, Rudenko KA, Muzhenya DV, Smolkov IV, Shumilov DS. Influence of polymorphic folate gene variants on process of early pregnancy interruption at inhabitants of Adyghea Republic. *ASU Bulletin. Bio. Sci.* 2016;176(1): 33—41. (in Russ.)
Татаркова Е.А., Тугуз А.Р., Цикуниб А.А., Руденко К.А., Муженя Д.В., Смольков И.В., Шумилов Д.С. Влияние полиморфных вариантов генов фолатного цикла на процесс раннего прерывания беременности у жительниц Республики Адыгея // *Вестник АГУ.* 2016. Т. 176. № 1. С. 33—41.
 27. Azova MM, Ahmed AA, Ait Aissa A, Blagonravov ML. Association of DNMT3B and DNMT3L Gene Polymorphisms with Early Pregnancy Loss. *Bull Exp Biol Med.* 2019;167(4): 475—7.
Азова М.М., Ахмед А.А., Аит Аисса А., Благодравов М.Л. Ассоциация полиморфизмов генов DNMT3B и DNMT3L с потерей беременности на раннем сроке // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019. Т. 167. № 4. С. 459—462.
 28. Muradian AA, Ahmed AA, Azova M.M. et al. Association of DNMT1 rs8101626 polymorphism with the early miscarriage in Russian women. *FEBS Open Bio.* 2019;9 (Suppl. 1): 97.
 29. Naghibalhossaini F, Mokarram P, Khalili E Naghibalhossaini S. DNMT3b-149C/T promoter variants and methylation of colorectal cancer-associated genes. *Cancer Biomark.* 2015;15(3): 227—33.
 30. de Vogel S, Wouters KA, Gottschalk RW, van Schooten FJ, de Goeij AF, de Bruïne AP, et al. Genetic variants of methyl metabolizing enzymes and epigenetic regulators: associations with promoter CpG island hypermethylation in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18 (11): 3086—96.
 31. Borghese B, Santulli P, Hequet D, Pierre G, Ziegler DD, Vaiman D, Chapron C. Genetic Polymorphisms of DNMT3L Involved in Hypermethylation of Chromosomal Ends Are Associated with Greater Risk of Developing Ovarian Endometriosis. *Am J Pathol.* 2012;180(5): 1781—6.
 32. Bao Q, He B, Pan Y, Tang Z, Zhang Y, Qu L, Xu Y, Zhu C, Tian ., Wang S. Genetic variation in the promoter of DNMT3B is associated with the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9): 1107—12.
 33. Fan H, Zhang F, Hu J, Liu D, Zhao Z. Promoter polymorphisms of DNMT3B and the risk of colorectal cancer in Chinese: a case-control study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27(1): 24—9.
 34. Tretyakova TB, Demchenko NS Association between Polymorphic Genes of Folate Metabolism and Early Pregnancy Losses. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(1): 42—52. (In Russ.)
Третьякова Т.Б., Демченко Н.С. Ассоциация полиморфных маркеров генов метаболизма фолатов с ранними потерями беременности // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018. Т. 12. № 1. С. 42—52. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.1.042-052>

Corresponding Author: Azova Madina Mukhamedovna — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biology and General Genetics of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN). 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russia.

E-mail: azova-mm@rudn.ru

A.A.M. Ahmed ORCID: 0000-0002-4256-5785

A.A. Muradian ORCID: 0000-0003-2191-4859

M.M. Azova ORCID: 0000-0002-7290-1196

Ответственный за переписку: Азова Мадина Мухамедовна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и общей генетики медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН). 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, г. Москва, Россия.

E-mail: azova-mm@rudn.ru

Ахмед А.А.М. ORCID: 0000-0002-4256-5785

Мурадян А.А. ORCID: 0000-0003-2191-4859

Азова М.М. SPIN-код: 2590-1013, ORCID:0000-0002-7290-1196

УДК 612.816
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-390-396

Эффект длительной электрической стимуляции спинного мозга на проявления нереципрокного торможения α -мотонейронов скелетных мышц человека

Л.В. Рощина, Д.А. Гладченко, Е.А. Пивоварова, А.А. Челноков

Великолукская государственная академия физической культуры и спорта,
Великие Луки, Российская Федерация

Аннотация. Известно, что длительная чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) в области T₁₁-T₁₂ грудных позвонков повышает силовые возможности мышц-агонистов голени. Одним из тормозных спинальных механизмов, предохраняющим скелетные мышцы от чрезмерного напряжения (силы), является нереципрокное торможение. Учитывая биологическую роль нереципрокного торможения, целью исследования являлось изучение влияния длительной ЧЭССМ на проявление нереципрокного торможения α -мотонейронов *m. soleus* человека в состоянии покоя и при удержании слабого по величине статического усилия. *Материалы и методы:* В исследовании приняли участие 22 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 27 до 35 лет. Нереципрокное торможение α -мотонейронов регистрировалось на протяжении 20-минутной ЧЭССМ в области T₁₁-T₁₂ грудных позвонков в покое, в сочетании с произвольным мышечным усилием (5% от МПС) и после ее воздействия. *Результаты:* ЧЭССМ в покое приводила к ослаблению нереципрокного торможения в течение 20 минут воздействия и 10 минут после окончания стимуляции. ЧЭССМ в сочетании с произвольным мышечным напряжением в 5% от МПС усиливает активность нереципрокного торможения на протяжении 20 минут стимуляционного воздействия и 10 минут после его окончания. Обсуждаются предполагаемые физиологические механизмы, лежащие в основе влияния длительной ЧЭССМ на проявление нереципрокного торможения.

Ключевые слова: чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ), нереципрокное торможение, Н-рефлекс, спинной мозг, мотонейроны, максимальное произвольное сокращение (МПС)

Вклад авторов. Все авторы — разработка, проведение исследования; Л.В. Рощина и Д.А. Гладченко — сбор и обработка материалов; все авторы — анализ полученных данных, написание текста.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 17.11.2019. Принята 09.12.2019

Для цитирования: Рощина Л.В., Гладченко Д.А., Пивоварова Е.А., Челноков А.А. Эффект длительной электрической стимуляции спинного мозга на проявления нереципрокного торможения α -мотонейронов скелетных мышц человека // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 390—396. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-390-396

© Roshchina L., Gladchenko D., Pivovarova E., Chelnokov A., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Effect of Long-Term Electrical Spinal Cord Stimulation on Expression of Non-Reciprocal Inhibition α -Motoneurons of Human Skeletal Muscles

L.V. Roshchina, D.A. Gladchenko, E.A. Pivovarova, A.A. Chelnokov

Velikie Luki State Academy of Physical Education and Sports,
Velikie Luki, Russian Federation

Abstract. It is known, transcutaneous electrical spinal cord stimulation (tESCS) in the T₁₁-T₁₂ level of the thoracic vertebrae increases the power capabilities of the leg agonist muscles. One of the inhibition spinal mechanisms that protects skeletal muscles from excessive force is non-reciprocal inhibition. Taking into account the biological role of non-reciprocal inhibition, the *aim of the study* was to research the effect of long-term tESCS on expression of non-reciprocal inhibition of soleus muscle α -motorneurons in humans at rest and when holding a weak static force. *Materials and methods:* the study involved 22 healthy male subjects aged 27 to 35 years. Non-reciprocal inhibition of α -motorneurons was recorded during the 20-minute tESCS in the T₁₁-T₁₂ level of the thoracic vertebrae at rest, in combination with arbitrary muscular effort (5% of MVC) and after its impact. *Results:* TESCOs at rest resulted in the weakening of non-reciprocal inhibition within 20 minutes of exposure and 10 minutes after the end of stimulation. TESCOs in combination with arbitrary muscular effort in 5% of the MVC increases the activity of non-reciprocal inhibition for 20 minutes of stimulation and 10 minutes after its end. The proposed physiological mechanisms underlying the effect of long-term tESCS on expression of non-reciprocal inhibition are discussed.

Key words: transcutaneous electrical spinal cord stimulation (tESCS), non-reciprocal inhibition, H-reflex, spinal cord, motorneurons, maximum voluntary contraction (MVC)

Author Contributions. All authors — development and research; L.V. Roshchina and D.A. Gladchenko — collection and processing of materials; all authors — analysis of the data received, writing the text.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Roshchina L, Gladchenko D, Pivovarova E, Chelnokov A. Effect of Long-Term Electrical Spinal Cord Stimulation on Expression of Non-Reciprocal Inhibition α -Motoneurons of Human Skeletal Muscles. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 390—396. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-390-396

В наших ранних исследованиях показано, что длительная чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) в области T₁₁-T₁₂ грудных позвонков повышает силовые возможности мышц-агонистов голени [1, 2]. Одним из механизмов моторной системы, предохраняющим скелетные мышцы от чрезмерного напряжения (силы) и обеспечивающим координированные сокращения различных мышечных групп, является нерцепрокное (аутогенное) торможение, которое осуществляется по афферентным волокнам Ib от сухожильных органов Гольджи на спинальные мотонейроны собственной мышцы и мышцы-синергисты, и находится под супраспинальным контролем [3—6]. Тем не менее, сведения о влиянии длительной ЧЭССМ на функцио-

нальную активность нерцепрокного торможения α -мотонейронов скелетных мышц человека до сих пор не изучены. Учитывая биологическую роль нерцепрокного торможения, целесообразно было исследовать проявление нерцепрокного торможения α -мотонейронов m. soleus человека под влиянием курса продолжительной ЧЭССМ в состоянии относительного мышечного покоя и при удержании слабого по величине статического усилия.

Материалы и методы

В эксперименте приняло участие 22 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 27 до 35 лет, у которых было получено информированное согласие на участие в исследовании

согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), а также разрешение на обработку персональных данных. Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики Великолукской государственной академии физической культуры и спорта.

Методика длительной ЧЭССМ. ЧЭССМ (стимулятор «Нейро-МВП-8») осуществлялась с помощью стимуляционного активного электрода, локализованного по средней линии позвоночника на уровне грудных позвонков T₁₁-T₁₂ в положении лежа на спине в течение 20 минут. Индифферентные электроды располагались билатерально над гребнями подвздошных костей. На протяжении первых 10 минут стимуляции интенсивность стимула находилась в пределах 30 мА, а в дальнейшем достигала 40 мА. Длительность однократного стимула составляла 0,5 мс, частота следования стимулов — 10 Гц [1, 7].

Методика регистрации нереципрокного (Ib) торможения α-мотонейронов спинного мозга. Для регистрации нереципрокного торможения гомонимных α-мотонейронов m. soleus использовали коротколатентную кондиционирующую стимуляцию n. common peroneal за 6 мс до тестирующего стимула на n. tibialis. Коротколатентный кондиционирующий стимул на n. common peroneal активирует Ib афференты соответствующих тормозных интернейронов Ib к α-мотонейронам m. soleus. Выраженность нереципрокного торможения анализировалась по степени подавления амплитуды тестирующего Н-рефлекса m. soleus при нанесении кондиционирующего стимула на n. common peroneal. Тормозной эффект оценивали как отношение амплитуды тестирующего Н-ответа m. soleus в условиях кондиционирующей стимуляции от контрольного рефлекса (%). Тестирующая стимуляция n. tibialis осуществлялась монополярными электродами: активный электрод был локализован в fossa poplitea, индифферентный — на patella. Интенсивность стимулов при регистрации тестирующего и контрольного

Н-рефлексов m. soleus составляла 15% от максимальной их амплитуды. Нанесение кондиционирующего стимула на n. common peroneal производилось через монополярные электроды с интенсивностью 95% от величины максимального М-ответа m. gastrocnemius, при этом активный электрод находился в более низкой части fossa poplitea, на 6—8 см латеральнее или дистальнее электродов для раздражения n. tibialis, индифферентный — на patella. Регистрация амплитуды Н-рефлексов и М-ответов, кондиционирующая стимуляция афферентов Ib и тестирующее раздражение афферентов Ia, ЭМГ активность скелетных мышц выполнялась на восьмиканальном миниэлектромиографе с программным обеспечением Muo (АНО «Возвращение», Санкт-Петербург, 2003) [6, 8, 9].

Максимальное произвольное сокращение (МПС). Слабое по величине мышечное усилие (5% от МПС) испытуемые удерживали с помощью комплекса «Biodex Multi-Joint System Pro-3» (USA, 2006) в течение 20-минутной ЧЭССМ. Выбор слабого по величине МПС связан с тем, чтобы испытуемые могли удерживать данное мышечное напряжение в течение 20-минутной ЧЭССМ.

Регистрацию нереципрокного торможения α-мотонейронов m. soleus осуществляли в следующих экспериментальных условиях: 1) в состоянии покоя до воздействия длительной ЧЭССМ, во время воздействия на 5, 10, 20 минутах и после ее воздействия на 5, 10, 20, 30 минутах; 2) при удержании изометрического усилия, составляющего 5% от МПС до воздействия длительной ЧЭССМ, во время воздействия на 5, 10, 20 минутах и после ее воздействия на 5, 10, 20, 30 минутах.

Статистический анализ данных проводили в программе «Statistica 12.5». Для оценки достоверности различий в амплитуде тестирующего Н-рефлекса рефлекса m. soleus от контрольного рефлекса на 5, 10, 20 минутах электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга в покое и в сочетании с изометрическим

сокращением 5% от МПС, а также после прекращения электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга на 5, 10, 20, 30 минутах с фоном применяли параметрический однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc анализом Newman-Keuls при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты

Результаты исследований показали, что во время длительной ЧЭССМ в состоянии покоя нерцепрокное торможение α -мотонейронов *m. soleus* инвертируется на нерцепрокное облегчение (рис. 1А). Наибольшая выраженность нерцепрокного облегчения наблюдалась на 5 минуте ЧЭССМ ($P = 0,000$), а наименьшая — на 20 минуте ($P = 0,000$). После прекращения ЧЭССМ нерцепрокное облегчение ослаблялось вплоть до 10 минуты восстановления ($P = 0,003$). Начиная с 20 минуты после воздействия длительной ЧЭССМ нерцепрокное облегчение инвертировалось на нерцепрокное торможение и дости-

гало выраженности фоновых значений, зарегистрированных до стимуляции спинного мозга ($P = 0,225$). Полное восстановление нерцепрокного торможения α -мотонейронов *m. soleus* наступало на 30-й минуте последствия ЧЭССМ ($P = 0,557$; рис. 1А).

Результаты анализа амплитуды тестирующего Н-рефлекса *m. soleus* от контрольного рефлекса, зарегистрированной до ЧЭССМ, показали, что при выполнении изометрического сокращения в 5% от МПС происходит незначительное ослабление нерцепрокного торможения α -мотонейронов *m. soleus* ($P = 0,385$) по сравнению с состоянием покоя (фон) (рис. 1Б). Во время длительной ЧЭССМ в сочетании с изометрическим сокращением в 5% от МПС происходило значительное усиление нерцепрокного торможения спинальных α -мотонейронов по сравнению с фоном. Наиболее выраженное нерцепрокное торможение наблюдалось на 5 минуте ЧЭССМ ($P = 0,000$), а менее выраженное — на 20 минуте ($P = 0,000$).

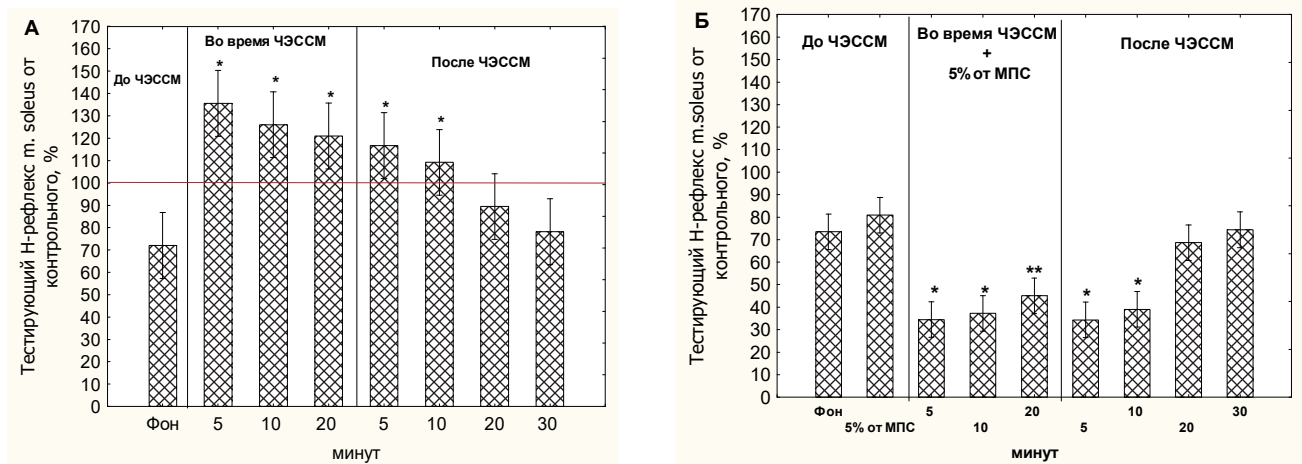


Рис. 1. Амплитуда тестирующего Н-рефлекса *m. soleus* от контрольного рефлекса до, во время и после длительной ЧЭССМ, %.

Примечание: $p < 0,01^*$, $p < 0,05^{**}$ — достоверность различий в амплитуде тестирующего Н-рефлекса *m. soleus* от контрольного рефлекса на 5, 10, 20 минутах стимуляции спинного мозга в покое (А) и в сочетании с изометрическим сокращением 5% от МПС (Б) и 5, 10, 20, 30 минутах после прекращения ЧЭССМ с фоном (А, Б) (One-way Anova с post-hoc анализом Newman-Keuls)

Figure 1. Amplitude of the testing H-reflex soleus muscle from the control reflex before, during and after a long-term tESCS, %.

$p < 0,01^*$, $p < 0,05^{**}$ — significance of differences in the amplitude of the testing H-reflex soleus muscle from the control reflex at 5, 10, 20 minutes of spinal cord stimulation at rest (A) and in combination with isometric contraction of 5% of MVC (B), and 5, 10, 20, 30 minutes after of tESCS with background (A, B) (One-way Anova with post-hoc analysis Newman-Keuls)

После прекращения воздействия ЧЭССМ в сочетании с изометрическим сокращением в 5% от МПС усиление нерцепрожного торможения наблюдалось вплоть до 10-й минуты после окончания стимуляционного воздействия ($P = 0,000$), а к 20 ($P = 0,395$) по 30 минутам ($P = 0,867$) отмечалось его постепенное ослабление, которое достигало фоновых значений, что указывает на восстановление данного тормозного процесса на спинальном уровне (рис. 1Б).

Обсуждение

Результаты исследования влияния длительной ЧЭССМ на выраженность нерцепрожного торможения спинальных α -мотонейронов скелетных мышц голени показали, что в течение 20-минутной стимуляции спинного мозга в состоянии покоя нерцепрожное торможение α -мотонейронов мышцы-агониста снижается и проявляет себя в виде нерцепрожного облегчения. Такой постактивационный эффект сохранялся до десяти минут после 20-минутной электрической стимуляции спинного мозга. Другими авторами, изучающими влияние длительной ЧЭССМ на выраженность дисинаптического реципрожного торможения α -мотонейронов и пресинаптического торможения афферентов Ia *m. soleus* в покое у здоровых людей, показано, что после 20-минутной электрической стимуляции спинного мозга реципрожное торможение усиливается в течение 15 минут последствия, а пресинаптическое торможение не отличается от исходного уровня на протяжении 30 минут последствия [10]. Авторы предполагают, что длительная ЧЭССМ может индуцировать кратковременные пластические изменения в Ia интернейронах реципрожного торможения [10].

Авторы-разработчики неинвазивного способа ЧЭССМ высказывают предположение, что при воздействии электрической стимуляции на спинной мозг последовательно вовлекаются афференты группы Ia и Ib, афференты группы II, возбуждающие и тормозные спинальные интернейроны, реализующие поли- и олигосинаптические реф-

лексы, а также пирамидный, ретикулоспинальный и симпатический тракты [11, 12]. Опираясь на высказывания авторов, мы предполагаем, что при воздействии длительной ЧЭССМ в покое последовательно вовлекаются восходящие периферические влияния от Ia и Ib афферентов на α -мотонейроны, а также возбуждающие супраспинальные входы (кортико-, вестибуло-, ретикулоспинальные) на соответствующие мотонейроны, что приводит к усилению нерцепрожных облегчающих влияний на мотонейронный пул мышц-агонистов голени (*m. soleus* и *m. gastrocnemius*).

Результаты собственных исследований показали, что в условиях удержания усилия, составляющего 5% от МПС, нерцепрожное торможение α -мотонейронов *m. soleus* до воздействия электрической стимуляции на спинной мозг было слабее, чем в состоянии покоя. Сходные результаты, описывающие ослабление нерцепрожного торможения α -мотонейронов *m. soleus* при выполнении умеренного по величине статического усилия, описаны в работах E. Pierrot-Deseilligny et al. (1981) и А.А. Челнокова с соавторами (2017) [8, 9, 13]. Авторами установлено, что при выполнении умеренного по величине статического усилия наиболее выражено пресинаптическое торможение, которое активно регулирует избыточный афферентный приток к α -мотонейронам мышц-агонистов и антагонистов голени, растормаживая нерцепрожные и реципрожные тормозные влияния на них, обеспечивая нормальную двигательную активность человека [8].

Собственные результаты исследований указывают на то, что на фоне длительной ЧЭССМ и выполнения слабого по величине статического усилия проявлялось наиболее выраженное нерцепрожное торможение α -мотонейронов *m. soleus*, которое сохранялось в течение 10 минут последствия. Учитывая то, что кортикоспинальные волокна оказывают возбуждающие влияния на интернейроны Ib нерцепрожного торможения при произвольном мышечном сокращении, можно предположить, что длительная ЧЭССМ в сочетании со слабым по величине статическим усилием

и ее постактивационный эффект дополнительно активирует возбуждающие кортикоспинальные пути и периферические влияния Ib афферентов от рецепторов Гольджи, усиливая их функциональную активность на тормозные интернейроны Ib нерцепрокного торможения [14—20]. Проявление нерцепрокного торможения α -мотонейронов мышц-агонистов голени может регулироваться механизмами возвратного торможения через клетку Реншоу и пресинаптического торможения, опосредованного Ia афферентами на соответствующие интернейроны [4, 6, 21, 22].

Таким образом, в заключение отметим, что длительная ЧЭССМ модулирует нерцепрокное торможение спинальных α -мотонейронов, которое обеспечивает оптимальное функционирование поддержания напряженности скелетных мышц и степени растягивающего усилия, развиваемой ими силы.

Библиографический список / References

1. Федоров С.А., Городничев Р.М., Челноков А.А. Влияние длительной электрической стимуляции спинного мозга на силовые возможности скелетных мышц // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 1. С. 123—130.
Fedorov SA, Gorodnichev RM, Chelnokov AA. The effect of prolonged electrical stimulation of the spinal cord on the strength capabilities of skeletal muscles. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2017;1: 123—130. (In Russ.)
2. Челноков А.А., Рощина Л.В. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга как метод повышения силовых возможностей скелетных мышц голени // В сб.: Современные методы организации тренировочного процесса, оценки функционального состояния и восстановления спортсменов. 2017. С. 334—336.
Chelnokov AA, Roshchina LV. Percutaneous electrical stimulation of the spinal cord as a method of increasing the power capabilities of the skeletal muscles of the lower leg. In: *Modern methods of organizing the training process, assessing the functional state and recovery of athletes*. 2017; 334—336. (In Russ.)
3. Pierrot-Deseilligny E, Morin C, Bergego C, Tankov N. Pattern of group I fibre projections from ankle flexor and extensor muscle in man. *Exp Brain Res*. 1981;42: 337—350.

4. Бикмуллина Р.Х., Розенталь А.Н., Плещинский И.Н. Тормозные системы спинного мозга в контроле взаимодействий функционально сопряженных мышц // Физиология человека. 2007. Том 33. № 1. С. 119—130.
Bikmullina RH, Rozental' AN, Pleshchinskij IN. Spinal cord inhibitory systems in the control of interactions of functionally conjugated muscles. *Human physiology*. 2007;33(1): 119—30.
5. Knikou M, Smith AC, Mummidisetty CK. Locomotor training improves reciprocal and nonreciprocal inhibitory control of soleus motoneurons in human spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2015;113(7): 2447—60.
6. Челноков А.А. Нейрональные тормозные сети спинного мозга // NovaInfo.Ru (Электронный журнал). 2016. № 42. Т. 3. С. 24—47. URL: <http://novainfo.ru/article/4893>
Chelnokov AA. Neuronal inhibitory networks of the spinal cord (Scientific review). *Nova Info. Ru*. 2016;42(3): 24—47; Available from: <http://novainfo.ru/article/4893>
7. Челноков А.А., Рощина Л.В. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга как метод повышения силовых возможностей скелетных мышц голени // В сб.: Современные методы организации тренировочного процесса, оценки функционального состояния и восстановления спортсменов. 2017. С. 334—336.
Chelnokov AA, Roshchina LV. Percutaneous electrical stimulation of the spinal cord as a method of increasing the power capabilities of the skeletal muscles of the lower leg. In: *Modern methods of organizing the training process, assessing the functional state and recovery of athletes*. 2017; S. 334—336. (In Russ.)
8. Челноков А.А., Бучацкая И.Н. Функциональные особенности спинального торможения человека при произвольной двигательной активности // Теория и практика физической культуры. 2015. № 6. С. 11—13.
Chelnokov AA, Buchackaya IN. Functional features of spinal inhibition of a person with arbitrary motor activity. *Theory and practice of physical education*. 2015;6: 11—13. (In Russ.)
9. Челноков А.А., Gladchenko Д.А., Федоров С.А., Городничев Р.М. Возрастные особенности спинального торможения скелетных мышц у лиц мужского пола в регуляции произвольных движений // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 1. С. 35—44.
Chelnokov AA, Gladchenko DA, Fedorov SA, Gorodnichev RM. Age-related features of spinal inhibition of skeletal muscles in males in the regulation of voluntary movements. *Human physiology*. 2017;43(1): 35—44. (In Russ.)
10. Yamaguchi T, Fujiwara T, Takahara T, Takahashi Y, Mizuno K, Ushiba J, Masakado Y, Liu M. The effects of transcutaneous spinal cord stimulation on spinal re-

- reciprocal inhibition in healthy persons. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3):115—6.
11. Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А.М. и др. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 2. С. 46—56.
Gerasimenko Y, Kozlovskaya I, Edgerton VR. Sensorimotor regulation of movements: novel strategies for the recovery of mobility. *Human physiology*. 2016;42(1): 106—117.
 12. Pierrot-Deseilligny E, Morin C, Bergego C, Tankov N. Pattern of group I fibre projections from ankle flexor and extensor muscle in man. *Exp Brain Res*. 1981;42: 337—50.
 13. Meunier S. Modulation by corticospinal volleys of presynaptic inhibition Ia afferents in man. *J. Physiol. (Paris)*. 1999;93(4): 387—94.
 14. Pyndt HS, Nielsen JB. Modulation of transmission in the corticospinal and group Ia afferent pathways to soleus motoneurons during bicycling. *J. Neurophysiol*. 2003;89: 304—14.
 15. Knikou M. The H-reflex as a probe: Pathways and pitfalls. *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;171: 1—12.
 16. Cash RF, Ziemann U, Murray K, Thickbroom GW. Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurophysiol*. 2010;103(1): 511—8.
 17. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Spinal and Corticospinal Mechanisms of Movement*. United States: Cambridge University Press; 2012. 606 p.
 19. Guzmán-López J, Selvi A, Barraza G, Casanova-Molla J, Valls-Solé J. The effects of transcranial magnetic stimulation on vibratory-induced presynaptic inhibition of the soleus H reflex. *Exp Brain Res*. 2012;220(3—4): 223—30.
 20. Matsugi A, Mori N, Uehara S, Kamata N, Oku K, Okada Y, Kikuchi Y, Mukai K, Nagano K. Effect of cerebellar transcranial magnetic stimulation on soleus Ia presynaptic and reciprocal inhibition. *Neuroreport*. 2015;26(3). R.139—43.
 21. Rossi A, Decchi B. Changes in Ib heteronymous inhibition to soleus motoneurons during cutaneous and muscle nociceptive stimulation in humans. *Brain Res*. 1997;774: 55—61.
 22. Barrué-Belou S, Marque P, Duclay J. Supraspinal Control of Recurrent Inhibition during Anisometric Contractions. *Med Sci. Sports Exerc*. 2019;51(11): 2357—65.

Ответственный за переписку: Рощина Людмила Васильевна, старший преподаватель кафедры физиологии и спортивной медицины, Великолукская государственная академия физической культуры и спорта, пл. Юбилейная, д. 4, корп. 1, 182100, Псковская обл, г. Великие Луки, Российская Федерация
E-mail: ljudaschina@yandex.ru.

Рощина Л.В. ORCID ID: 0000-0002-7647-2106

Гладченко Д.А. SPIN-код: 7541-0760, ORCID ID: 0000-0001-6041-3614

Пивоварова Е.А. SPIN-код: 7959-0855, ORCID ID: 0000-0002-9547-3956

Челноков А.А. SPIN-код: 4706-8513, ORCID ID: 0000-0003-0502-5752

Corresponding Author: Roshchina Lyudmila, senior lecturer of the department of physiology and sports medicine, Velikiye Luki state Academy of physical education and sports, Yubileynaya square, 4, building.1. 182100 Pskov region, Velikie Luki, Russian Federation.

E-mail: ljudaschina@yandex.ru.

Roshchina L.M. ORCID ID: 0000-0002-7647-2106

Gladchenko D.A. ORCID ID: 0000-0001-6041-3614

Pivovarova E.A. ORCID ID: 0000-0002-9547-3956

Chelnokov A.A. ORCID ID: 0000-0003-0502-5752

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

Морфология GFAP-позитивных клеток коры больших полушарий самцов и самок крыс при развитии церебральной гипоксии в зависимости от уровня стрессоустойчивости

В.В. Криштоп^{1,2}, Т.А. Румянцева³, Д.А. Пожилов³

¹Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация. Показано, что типологические особенности индивида — половые особенности и низкий исходный уровень стрессоустойчивости ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ишемического поражения головного мозга. В то же время участие астроцитов в обеспечении нейропластичности при данном состоянии определили цель исследования — изучить динамику морфометрических показателей астроцитов коры больших полушарий головного мозга при моделировании церебральной гипоксии у самцов и самок крыс с различным уровнем стрессоустойчивости. Нами проведено исследование на 72 крысах Wistar. По результатам тестирования в тесте Открытое поле все животные были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУС) и низким (НУС) уровнем стрессоустойчивости. Животным экспериментальной группы (48 животных) проводилось двусторонняя перевязка обеих сонных артерий. Животные выводились из эксперимента на 21, 60 и 90 сутки после операции. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), маркер зрелых астроцитов, выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител на гистологических срезах прецентральной извилины головного мозга. В ходе исследования были получены данные о прогрессирующем снижении численной плотности астроцитов и количества главных отростков, менее выраженное у животных с высокой стрессоустойчивостью и самок. Констатируется рост средней площади распределения отростков астроцитов, который к 90-м суткам влияния фактора сменяется снижением. Делается вывод о наличии гетерохронии в развитии альтерационных повреждений астроцитов: более ранние характерны для животных с высокой стрессоустойчивостью и самок, более поздние у самок (60 сутки) и животных с низкой стрессоустойчивостью (90 сутки).

Ключевые слова: астроциты, половые особенности, стрессоустойчивость, кора больших полушарий, церебральная гипоксия

Вклад авторов. Криштоп В.В., Румянцева Т.А. — концепция и дизайн исследования; Криштоп В.В., Пожилов Д.А. — сбор и обработка материалов; Криштоп В.В., Румянцева Т.А. — анализ полученных данных, написание текста.

Заявление о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 07.11.2019. Принята 09.12.2019

© Chrishtop V.V., Rumyanceva T.A., Pozhilov D.A., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Для цитирования: Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Пожилов Д.А. Морфология GFAP-позитивных клеток коры больших полушарий самцов и самок крыс при развитии церебральной гипоксии в зависимости от уровня стрессоустойчивости // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019. Т. 23. № 4. С. 397—404. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

Morphology of GFAP-Positive Cells in Male and Female Rats' Cerebral Cortex during the Cerebral Hypoxia Development according to the Stress Tolerance Level

V.V. Chrishtop^{1,2}, T.A. Rumyantseva³, D.A. Pozhilov³

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies,
Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russian Federation

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. Correlation between individual typological features like sex-related characteristics and low initial level of stress resistance and unfavorable prognosis of ischemic brain damage is shown. At the same time, the astrocytes' participation in neuroplasticity in this disease represents the purpose of the study. The goal was to study the cerebral cortex astrocytes' morphometric characteristics during the cerebral hypoxia in rats of different sexes with different stress tolerance levels. We performed the study with 72 Wistar rats. According to the Open Field test results all the animals were divided into two subgroups: with high and low level of stress tolerance. Both carotid arteries of the experimental group animals (48 animals) were bandaged. Animals were removed from the experiment at 21, 60 and 90 days after surgery. Glial fibrillary acidic protein (GFAP), a marker of mature astrocytes, was detected on histological sections of the central brain gyrus using primary polyclonal rabbit antibodies. Progressive decrease of the astrocytes' numerical density and the number of first order processes were obtained during the study. It was less pronounced in animals with high stress tolerance and females. Increase of the processes' distribution area was reliably detected. Area decreased after 90th day of the experiment. It is concluded that the astrocytes' alteration develops earlier in animals with high stress tolerance and males, later in females (60 days) and animals with low stress tolerance (90 days).

Key words: astrocytes, sex, resistance to stress, the cerebral cortex, cerebral hypoxia

Author Contributions. Chrishtop VV, Rumyantseva TA — research concept and design; Chrishtop VV, Pozhilov DA — collection and processing of materials; Chrishtop VV, Rumyantseva TA — analysis of the data, writing text.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 07.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Chrishtop VV, Rumyantseva TA, Pozhilov DA. Morphology of GFAP-Positive Cells in Male And Female Rats' Cerebral Cortex During the Cerebral Hypoxia Development According to the Stress Tolerance Level. *RUDN Journal of Medicine.* 2019 Dec; 23 (4): 397—404. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

В ходе клинических исследований показана взаимосвязь типологических особенностей человека и прогрессирования церебральной гипоксии. Показано, что низкий исходный уровень стрессоустойчивости ассоциирован с неблагоприятным

прогнозом ишемического поражения головного мозга [1]. В экспериментальных исследованиях это подтверждается обнаружением биохимических эквивалентов уровня стрессоустойчивости, выявляемой в тесте «Открытое поле» на основа-

нии анализа двигательной активности животных. Это особенности метаболизма нейронов, заключающиеся в преобладании системы акцепторов водорода (НАД + НАДН) над системой макроэргов (АТФ и креатинфосфата) [2], повышение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в мозге низкоустойчивых животных, исходно большее напряжение стресс-активирующей системы и меньшая резервная емкость симпатoadреналовой системы у особей с низкой устойчивостью [3]. Несмотря на длительную историю изучения половых особенностей развития хронической ишемии головного мозга, интерес к ним поддерживается новыми открытиями. Показано, что по мере прогрессирования заболевания женщины, по сравнению с мужчинами, подвергаются более высокому риску развития дискинезий и осложнений, связанных с лечением, также, у женщин эффективность терапии, как правило, ниже [4]. В связи с этим представляет интерес поиск морфологических эквивалентов типологических особенностей, оказывающих влияние на развитие церебральной гипоксии. Среди клеток коры головного мозга астроциты обладают одним из самых больших спектров эффектов. В норме и при гипоксии нервной ткани они обеспечивают трофическую функцию, нейроваскулярное ремоделирование и модуляцию, а также участвуют в регуляции нервной пластичности. Кроме того, они играют значительную роль в реализации саногенетических эффектов физической нагрузки и обогащенной среды при развитии церебральной гипоперфузии [5].

Цель исследования — изучить динамику морфометрических показателей астроцитов коры больших полушарий головного мозга при моделировании церебральной гипоксии у самцов и самок крыс с различным уровнем стрессоустойчивости.

Материалы и методы

Исследования проводили на 72 крысах Wistar (36 самцов и 36 самок) массой 180—220 г. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на две

группы: первая — контрольная — 24 (12 самцов и 12 самок), у животных второй группы (24 самца и 24 самки) моделировали субтотальную ишемию головного мозга. Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.16) и выполнен в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях (приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»). Ориентировочно-исследовательское поведение животных оценивалось перед включением животных в эксперимент для разделения их на подгруппы с помощью теста «открытое поле». По результатам тестирования 24 исследуемых животных были разделены на две одинаковые по численности подгруппы: животные с низким и высоким уровнем тревожности, которым соответствует высокий (ВУС/HLT) и низкий уровень стрессоустойчивости (НУС/LST), по 12 животных в каждой подгруппе.

Моделирование субтотальной ишемии головного мозга проводили при помощи постоянной одномоментной необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий [6]. Операция проводилась под внутривентральным наркозом золетилом, из расчета 20—40 мг/кг, который вводили за 40 минут до начала моделирования. Выживших после операции животных (24 самца и 24 самки) выводили из эксперимента наркозом золетилом [7], спустя 21, 60 и 90 суток после операции (по 16 животных, из которых 8 животных с ВУС и 8 животных с НУС). Фрагмент прецентральной извилины головного мозга фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали с помощью HM 450 SlidingMicrotome. Глиальный фибриллярный кис-

лый белок (GFAP), маркер зрелых астроцитов, выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител (ab16997, UK, разведение 1 : 200) и вторичных антител (ab97051, UK, 1 : 1000) с пероксидазной меткой на парафиновых парасагиттальных срезах мозга. Детекцию пероксидазы производили DAB SubstrateKit (ab64238). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали в воде, обезвоживали, заключали в канадский бальзам. Для контроля и исключения артефактов при выполнении реакции часть препаратов обрабатывали только вторичными антителами, без нанесения первичных антител. Маркер GFAP выявляется в цитоплазме и в отростках астроцитов. Астроциты после проведения иммуногистохимической реакции визуализируются как клетки округлой или полигональной формы со светлым ядром и с 3—5 извитыми ветвящимися отростками. На каждом срезе в 50 полях зрения оценивались численная плотность распределения астроцитов (ед/мм²), количество отростков у астроцитов, средняя площадь распределения отростков астроцитов (мкм²).

Морфометрия осуществлялась с использованием программного обеспечения (ImageJ). Статистическая обработка данных включала вычисление среднеарифметического значения, его ошибки, оценки амплитуды вариационного ряда. О значимости различий судили по величине *t*-критерия Стьюдента и считали их значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязанность изменения средних оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала (τ). По полученным средним значениям для каждого срока исследования для подгрупп животных с ВУС и с НУС проводился факторный анализ при помощи Statistica 6.0. В качестве метода выделения факторов был использован метод главных компонент. После приведения к главным компонентам была проведена нормировка при помощи ортогонального метода «варимакс нормализованных значений», последний максимизирует разброс квадратов нагрузок для каждого фактора, что приводит к увеличению

больших и уменьшению малых значений факторных нагрузок.

Результаты исследования

При изучении численной плотности распределения астроцитов в коре больших полушарий головного мозга было установлено ее снижение во все сроки эксперимента во всех изучаемых подгруппах. Однако наиболее выраженная убыль клеток для подгруппы животных с ВУС была характерна в ранние сроки (61% от показателей интактных животных, и только 46%, в подгруппе НУС), в более поздние сроки исследования — на 90 сутки, более интенсивно теряли астроциты животные с НУС (44% от показателей 60-ти суток, и только 17% в подгруппе ВУС). Динамика количества главных отростков астроцитов у животных с разным уровнем стрессоустойчивости была аналогичной, за тем лишь исключением, что у животных с ВУС на 90 суток эксперимента вместо убыли отмечался достоверный прирост количества главных отростков астроцитов (12% по сравнению с показателем 60-ти суток), в то время как у животных с НУС отмечалась отрицательная динамика (снижение на 15%).

Численная плотность распределения астроцитов в коре больших полушарий головного мозга самцов характеризуется самыми низкими цифрами у интактных животных и самой быстрой убылью астроцитов на протяжении всех изучаемых сроков по сравнению с показателями самок. В то же время половые отличия сохраняются на протяжении всего исследования (на 90-е сутки исследования разница между подгруппами составляет 55%, а на 21 сутки 38%), а при делении животных на подгруппы по уровню стрессоустойчивости различия с альтернативной группой в начале нарастают (на 20-е, 60-е сутки разница составляет 36% и 28% соответственно), а в конце исследования нивелируются. Динамика числа главных отростков астроцитов (до первого ветвления) у самок полностью повторяет динамику у животных с ВУС ($\tau = 1$), а динамика аналогичного показателя самцов, аналогична динамике животных с НУС ($\tau = 1$).

Численная плотность астроцитов и количества их главных отростков у животных с разным уровнем стрессоустойчивости / The numerical density of astrocytes and the number of their primary processes in rats with different levels of stress resistance

| Сутки эксперимента / Days | Численная плотность астроцитов (ед./мм ²) / The numerical density of astrocytes (U/mm ²) | | Количество главных отростков астроцитов / The number of primary processes of astrocytes | |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | Подгруппа с ВУС / HST | Подгруппа с НУС / LST | Подгруппа с ВУС / HST | Подгруппа с НУС / LST |
| 0 | 107,9 ± 4,6 [#] | 118,6 ± 6,1 | 3,8 ± 0,1 [#] | 4,1 ± 0,2 |
| 21 | 42,6 ± 3,0 ^{**} | 63,8 ± 4,6 [*] | 2,6 ± 0,1 ^{**} | 3 ± 0,2 [*] |
| 60 | 27,4 ± 1,5 ^{**} | 38,0 ± 3,2 [*] | 2,6 ± 0,1 ^{**} | 3 ± 0,2 [*] |
| 90 | 22,8 ± 1,8 [*] | 21,3 ± 1,9 [*] | 2,9 ± 0,2 [*] | 2,6 ± 0,2 [*] |

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

[#]Различия с показателями подгруппы животных с НУС достоверны / Statistically significant with the LST group.

Половые особенности численной плотности астроцитов и количества их главных отростков / Sexual characteristics of the numerical density of astrocytes and the number of primary processes

| Сутки эксперимента / Days | Численная плотность распределения астроцитов (ед./мм ²) / The numerical density of astrocytes (U/mm ²) | | Количество главных отростков астроцитов / The number of primary processes of astrocytes | |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | Самцы / Males | Самки / Females | Самцы / Males | Самки / Females |
| 0 | 104,9 ± 4,6 [#] | 121,5 ± 6,3 | 4,1 ± 0,4 | 3,8 ± 0,3 |
| 21 | 38,0 ± 2,9 ^{**} | 68,3 ± 4,5 [*] | 2,9 ± 0,1 ^{**} | 2,6 ± 0,1 [*] |
| 60 | 38,0 ± 1,7 ^{**} | 28,8 ± 1,7 [*] | 2,9 ± 0,1 ^{**} | 2,6 ± 0,1 [*] |
| 90 | 13,7 ± 1,9 ^{**} | 30,3 ± 3,1 [*] | 2,7 ± 0,2 [*] | 2,9 ± 0,2 [*] |

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

[#]Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Отличительной особенностью динамики средней площади распределения главных отростков астроцитов у животных с ВУС является ее достоверное увеличение на 21 сутки эксперимента (18% для средней площади распределения главных отростков и 53% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков), в то время как у животных с НУС рост площади происходит позднее — на 60-е сутки (на 83% для средней площади распределения главных отростков и на 94% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков). Во все остальные сроки, как у животных с ВУС, так и у животных с НУС, эти показатели постоянно снижаются.

Межгрупповые отличия, выявленные у интактных животных для средней площади распределения отростков второго и третьего порядка (достоверно большая средняя площадь распределения отростков астроцитов у животных с НУС),

в конце исследования сохраняются, а межгрупповые отличия для средней площади распределения главных отростков (достоверно большая средняя площадь, распределения отростков астроцитов у животных с НУС) к 90-м суткам меняются на противоположные. На протяжении исследования в обеих подгруппах отмечается снижение средней площади распределения отростков астроцитов, за исключением 21-х суток, когда у животных с ВУС отмечается прирост по сравнению с показателями интактных животных (на 18% — для средней площади распределения главных отростков, на 53% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков). В дальнейшем средняя площадь распределения главных отростков в подгруппе животных с ВУС достоверно не отличается от показателей интактных животных, в то время как другие показатели остаются по отношению к показателям интактных животных достоверно ниже.

Таблица 3 / Table 3

**Средняя площадь распределения отростков астроцитов у крыс с разным уровнем стрессоустойчивости /
Mean area distribution of the astrocytes processes in rats with different levels of stress resistance**

| Сутки эксперимента / Days | Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | | Средняя площадь распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| | Подгруппа с ВУС/HST | Подгруппа с НУС/ LST | Подгруппа с ВУС /HST | Подгруппа с НУС/ LST |
| 0 | 167 ± 8* | 198 ± 8 | 353 ± 10* | 469 ± 11 |
| 21 | 197 ± 10** | 88 ± 5* | 543 ± 11** | 143 ± 10* |
| 60 | 180 ± 10 | 83 ± 11* | 238 ± 8** | 278 ± 11* |
| 90 | 172 ± 10* | 148 ± 8* | 67 ± 5** | 153 ± 11* |

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

**Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Таблица 4 / Table 4

**Половые особенности средней площади распределения отростков астроцитов /
Sexual characteristics of the mean area distribution of astrocyte processes**

| Сутки эксперимента / days | Средняя площадь, распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | | Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| | Самцы / Males | Самки / Females | Самцы / Males | Самки / Females |
| 0 | 190 ± 13 | 182 ± 12 | 379 ± 12 | 456 ± 11 |
| 21 | 98 ± 8** | 187 ± 11 | 371 ± 11* | 315 ± 10* |
| 60 | 151 ± 8** | 192 ± 10 | 297 ± 10** | 219 ± 10* |
| 90 | 167 ± 10** | 153 ± 8* | 68 ± 8** | 158 ± 9* |

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

**Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Таблица 5 / Table 5

**Результаты факторного анализа /
Factor Analysis Results**

| Исследуемый параметр / Parameter | Подгруппа животных / Subgroup of animals | Факторные нагрузки | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | Фактор А / Factor A | Фактор Б / Factor B |
| Численная плотность распределения астроцитов (ед/мм ²) / The numerical density of astrocytes (unit / mm ²) | ВУС / HST | 0,99 | 0,09 |
| | НУС / LST | 0,95 | 0,30 |
| Количество главных отростков астроцитов / Number of their primary processes of astrocytes | ВУС / HST | 0,94 | -0,33 |
| | НУС / LST | 0,98 | 0,16 |
| Численная плотность распределения астроцитов (ед/мм ²) / The numerical density of astrocytes (unit / mm ²) | Самцы / Males | 0,98 | 0,16 |
| | Самки / Females | 0,93 | 0,23 |
| Количество главных отростков астроцитов / Number of their primary processes of astrocytes | Самцы / Males | 1 | 0,02 |
| | Самки / Females | 0,94 | -0,33 |
| Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | ВУС / HST | -0,53 | 0,82 |
| | НУС / LST | 0,78 | -0,57 |
| Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | ВУС / HST | 0,27 | 0,93 |
| | НУС / LST | 0,92 | -0,09 |
| Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | Самцы / Males | Самцы / Males | -0,76 |
| | Самки / Females | Самки / Females | 0,83 |
| Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²) | Самцы / Males | Самцы / Males | 0,82 |
| | Самки / Females | Самки / Females | 0,39 |
| Общая дисперсия / Total variance | | 10,77 | 4,36 |
| Доля общей дисперсии, объясняемая фактором / % of total variance explained by factor | | 67% | 27% |

Динамика показателей средней площади распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов в зависимости от пола животного (табл. 4) характеризуется снижением по отношению к показателям интактных животных в обеих изучаемых подгруппах. У самцов особенностью средней площади распределения главных отростков является сильное ее снижение в ранние сроки исследования (на 48% от показателей интактных животных), в то время как у самок достоверно не изменяется.

По результатам факторного анализа для объяснения изменения наблюдаемых параметров достаточно двух факторов, которые в сумме учитывают 94% их дисперсии.

Примечательно, что большие факторные нагрузки Фактора Б ассоциированы со средней площадью распределения главных отростков астроцитов у самок и средней площадью распределения отростков второго и третьего порядка у самцов (табл. 5).

Обсуждение результатов исследования

Выявленное в нашем исследовании сильное снижение в ранние сроки исследования средней площади распределения главных отростков астроцитов, ассоциированное с мужским полом, согласуется с известным комплексом биохимических нарушений в астроцитах, характерных для самцов и реализующихся при гипоксии-ишемии головного мозга, приводящим к митохондриальной недостаточности астроцитов. У клеток коры мужского мозга отмечено более сильное немедленное снижение астроцитарных функций после воздействия циркуляторной гипоксии, но при этом более быстрое восстановление. В то же время у женского мозга немедленная депрессия менее выражена, но более продолжительна [8].

Важным этапом факторного анализа является процедура содержательной интерпретации выделенных факторов с медико-биологических позиций [9]. Фактор А ассоциирован с показателями численной плотности распределения астроцитов, количеством главных отростков астроци-

тов. Учитывая большие показатели факторной нагрузки площадей распределения отростков для Фактора А у животных с низкой стрессоустойчивостью, а также литературные данные о большем повреждающем воздействии гипоксии на структуры головного мозга у животных с НУС [2], Фактор А, на наш взгляд, можно интерпретировать как влияние механизмов, связанных с альтерацией. Фактор Б, наоборот, имеет большие факторные нагрузки для всех показателей площади распределения отростков астроцитов животных с ВУС. Учитывая роль, которую играют перисинаптические отростки астроцитов в регуляции нейропластичности [10], мы рассматриваем этот фактор как проявление адаптационно-компенсаторных изменений.

Выводы

1. При хронической церебральной гипоперфузии отмечается прогрессирующее снижение численной плотности астроцитов и количества главных отростков астроцитов, менее выраженное у животных с высокой стрессоустойчивостью и самок.

2. Увеличение площади ветвления отростков является адаптационно-компенсаторным механизмом, который к 90-м суткам влияния фактора исчерпывается.

3. Отмечается гетерохрония развития альтерационных повреждений астроцитов, более ранние характерны для животных с высокой стрессоустойчивостью и самцов, более поздние для самок (60 сутки) и животных с низкой стрессоустойчивостью (90 сутки).

Библиографический список

1. Антипенко Е.А., Густов А.В. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга // Медицинский альманах. 2014. Т. 33. № 3. С. 36—38.
2. *Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов* / под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 260—270.
3. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005. Т. 4. № 1. С. 49—51.

4. Jové M., Portero-Otín M., Naudi A., Ferrer I., Pamplona R. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases // *J Exp Neurol*. 2014. V. 73. № 7. P. 640—57.
5. Chen X., Zhang X., Liao W., Wan Q. Effect of Physical and Social Components of Enriched Environment on Astrocytes Proliferation in Rats After Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury // *Neurochem Res*. 2017. V. 42. № 5. P. 1308—1316.
6. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // *Биомедицина*. 2018. № 2. С. 59—71.
7. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Развитие перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности и пола // *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2018. Т. 13. № 4. С. 654—659.
8. Morken T.S., Brekke E., Håberg A., Widerøe M., Brubakk A.M., Sonnewald U. Altered astrocyte-neuronal interactions after hypoxia-ischemia in the neonatal brain in female and male rats // *Stroke*. 2014. Vol. 45. No. 9. P. 2777—2785. doi: 10.1161/Strokeaha.114.005341.
9. Депутат И.С., Большевидцева И.Л. Энергетический обмен головного мозга у пожилых женщин с высоким уровнем тревожности: факторный анализ // В сб.: Клинические, биологические, психологические аспекты психиатрии и наркологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием / под ред. Д.М. Ивашиненко. 2016. С. 19—23.
10. Швалева В.Н., Сосунов А.А., Чельшев Ю.А. Астроциты и пластичность синапсов. Часть I: Синаптогенные молекулы // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2018. Т. 50. № 2. С. 55—60.
1. Antipenko EA, Gustov AV. Individual stress resistance and prognosis of disease in the case of chronic ischemia of brain. *Meditsinskiy almanakh*. 2014;3(33): 36—38. (In Russ.).
2. Kryzhanovsky GN. *Disregulation pathology: a guide for physicians and biologists*. Moscow: Meditsina; 2002: 260—270. (In Russ.).
3. Zarubina IV. Molecular mechanisms of individual hypoxia resistance. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2005;4(1): 49—51. (In Russ.).
4. Jov M, Portero-Otin M, Naudi A, Ferrer I, Pamplona R. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(7): 640—57.
5. Chen X, Zhang X, Liao W, Wan Q, Effect of physical and social components of enriched environment on astrocytes proliferation in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neurochem Res*. 2017;42(5): 1308—16.
6. Bon EI, Maksimovich NE. Methods of modeling and morphofunctional markers of cerebral ischemia. *Biomedicine*. 2018;(2): 59—71. (In Russ.).
7. Chrishtop VV, Pakhrova OA, Rumyantseva TA. Dynamics of permanent cerebral hypoxia of rats depending on individual features of higher nervous activity and sex. *Medical news of the north caucasus*. 2018;13(4): 654—9. (In Russ.).
8. Morken TS, Brekke E, Håberg A, Widerøe M, Brubakk AM, Sonnewald U. Altered astrocyte-neuronal interactions after hypoxia-ischemia in the neonatal brain in female and male rats. *Stroke*. 2014 Sep; 45(9): 2777—85. doi: 10.1161/Strokeaha.114.005341.
9. Deputat IS, Bolshevidtseva IL. Brain energy metabolism in elderly women with a high level of anxiety: factor analysis // In the collection: Clinical, biological, psychological aspects of psychiatry and narcology materials of an interregional scientific-practical conference with international participation edited by D.M. Ivashinenko. 2016. 19 p. (In Russ.).
10. Shvalev VN, Sosunov AA, Chelyshev Yu.A. Astrocytes and plasticity of synapses. Part I. Synaptogenic molecules // *Neurological Bulletin*. 2018;50(2): 55—60. (In Russ.).

References

Ответственный за переписку: Криштоп Владимир Владимирович, к.м.н., руководитель научно-исследовательского центра, Ивановская государственная медицинская академия, 153012, Российская Федерация, Ивановская область, Шереметьевский проспект, г. Иваново, Россия. E-mail: chrishtop@mail.ru

Криштоп В.В. SPIN-код 3734-5479, ORCID 0000-0002-9267-5800

Румянцева Т.А. SPIN-код 7086-0780, ORCID 0000-0002-8035-4065

Пожилов Д.А. SPIN-код 1496-2613, ORCID 0000-0002-4086-8272

Corresponding Author: Chrishtop Vladimir Vladimirovich, candidate of medical sciences, Head of the research center, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation. E-mail: chrishtop@mail.ru.

Chrishtop VV. ORCID 0000-0002-9267-5800

Rumyantseva TA ORCID 0000-0002-8035-4065

Pozhilov DA. ORCID 0000-0002-4086-8272

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции

Л.П. Сизякина¹, И.И. Андреева¹, С.В. Петручик²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Городская больница № 7, Таганрог, Российская Федерация

Аннотация. Развитие молекулярно-генетической и иммунологической диагностики, раскрытие патогенеза различных форм первичных иммунодефицитов (ПИД), совершенствование терапевтических приемов способствовало формированию поколения больных ПИД старше 18 лет. Накопленный опыт показывает, что изолированная заместительная терапия, приводя к уменьшению частоты и тяжести реактивации хронических очагов инфекции, неспособна в ряде случаев полностью стабилизировать состояние пациентов, и применение антибиотиков остается неизбежным. Представляет интерес развитие и внедрение концепции комбинированной терапии ПИД гуморального звена, идеология которой основана на сочетании заместительной терапии с воздействием на функциональный потенциал клеточного звена иммунной системы. Одним из перспективных вариантов влияния на функции клеточных компонентов иммунного реагирования является использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета. С позиции конкретного клинического применения заслуживает внимание отечественный лекарственный препарат ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) — полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Представлен клинический случай X-сцепленной агаммаглобулинемии. У пациента, несмотря на регулярную заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами с поддержанием претрансфузионного уровня IgG не менее 8 г/л, продолжали регистрироваться эпизоды обострения хронического конъюнктивита до 10 раз в год. Применение препарата ликолипид в дополнении к ВВИГ-терапии способствовало улучшению качества жизни, снижению частоты обострений и симптоматики конъюнктивита, а также длительности использования антибиотиков. Настоящий пример иллюстрирует роль клеточных компонентов врожденного иммунного ответа в клинической манифестации недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета, а также подтверждает возможность дополнительной коррекции этих параметров для повышения эффективности стандартной заместительной терапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, ПИД гуморального звена, X-сцепленная агаммаглобулинемия, болезнь Брутона, конъюнктивит, комбинированная терапия

Вклад авторов. Л.П. Сизякина, И.И. Андреева — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. С.В. Петручик — врач-офтальмолог, динамическое наблюдение пациента.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2019. Принята 09.12.2019

© Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Petruchik S.V., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Петручик С.В. Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019. Т. 23. № 4. С. 405—411. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Optimization of Therapy of Patient with Genetic Defect Antibody Production

L.P. Sizyakina¹, I.I. Andreeva¹, S.V. Petruchik²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²City Hospital № 7, Taganrog, Russian Federation

Abstract. Development of molecular genetics and immunological diagnostics, disclosure of pathogenesis of various forms of primary immunodeficiency (PID), improvement of therapeutic techniques contributed to the formation of a generation patients with PID older than 18 years. Experience shows that isolated replacement therapy, leading to a reduction in the frequency and severity of reactivation chronic foci of infection, is not able in some cases to fully stabilize the condition of patients, and the use of antibiotics remains inevitable. Interesting is the development and implementation of the concept of combined therapy of PID humoral therapy, the ideology of which is based on the combination of substitution therapy with exposure on the functional potential of the cellular link of the immune system. One of the perspective variants of influence on functions of cellular components of immune is the use of innate immunity receptor agonists. From the position of the specific clinical application deserves the attention medication Likopid (glucosaminilmuramyl dipeptide) — semi-synthetic analogue of muramyl dipeptide, minimally biologically active substance peptidoglycan fragment of the cell wall of all known bacteria. Presented clinical case of X-linked agammaglobulinemia. The patient, despite regular replacement therapy with intravenous immunoglobulins with maintaining a pretransfusion IgG level of at least 8 g/l, continued to register episodes of exacerbation of chronic conjunctivitis up to 10 times a year. Application of licopid in addition to IVIG therapy contributed to the improvement quality of life, reducing the frequency of exacerbations, conjunctivitis and duration of use antibiotics. This example illustrates the role of cellular components innate immune response in clinical manifestation of insufficiency humoral link adaptive immunity, and confirms the possibility of additional correction of these parameters to improve the efficiency of the standard substitution therapy.

Key words: primary immunodeficiency, humoral PID, X-linked agammaglobulinemia, Bruton's disease, conjunctivitis, combination therapy

Author Contributions. Sizyakina L.P., Andreeva I.I. — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing. C.V. Petruchik — ophthalmologist, dynamic observation of the patient.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 09.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Sizyakina LP, Andreeva II, Petruchik SV. Optimization of Therapy of Patient with Genetic Defect Antibody Production. *RUDN Journal of Medicine.* 2019 Dec; 23 (4): 405—411. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Стремительное развитие биотехнологии, внедрение в практику современной медицины принципиально новых методов диагностики и терапии существенно расширили границы возможностей клинической иммунологии, что наиболее зримо нашло свое отражение в проблеме первич-

ных иммунодефицитов (ПИД). Диагноз перестал рассматриваться с позиции фатальности, и к настоящему моменту сформировалось поколение больных ПИД старше 18 лет. Большая часть этих пациентов имеет генетический дефект антителопродукции. Возможность ранней диагностики,

регулярной и адекватной заместительной терапии иммуноглобулинами обеспечивает улучшение качества жизни, что и приводит к формированию когорты взрослых с первичными иммунодефицитами [1, 2]. Несмотря на безусловный успех заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), все проблемы она не устраняет. Так, ВВИГ-терапия не купирует полностью инфекционную манифестацию ПИД гуморального звена, потребность в лечебном и даже профилактическом приеме антибиотиков остается [3, 4]. Известно, что за счет иммуноглобулинов только G класса восстановить все функции местного иммунитета, неполноценность которого служит базой для реактивации очагов хронических инфекций, невозможно. Анализ эффективности заместительной терапии, проведенный на большой итальянской когорте пациентов с ПИД гуморального звена, показал, что частота обострений хронического бронхита и синусита возросла в течение периода наблюдения (в среднем 11 лет заместительной терапии IgG) с 33,9% до 46,4% и от 36,6% до 54,0% соответственно [5]. Полученные результаты объясняются доминирующей ролью IgA и IgM в поддержании мукозальной иммунокомпетентности. Отсутствие этих изотипов Ig у пациентов с ПИД на заместительной терапии делает их восприимчивыми к бактериальным и вирусным инфекциям дыхательных путей, нарушению мукоцилиарного клиренса [6], индукции фагоцитарной дисфункции [7], активации бактериальной адгезии [8]. Стратегия замены Ig на более физиологичные варианты, нежели настоящая практика, далека от реализации [9]. В то же время воздействие на компоненты врожденного иммунитета, как важной составляющей мукозальной защиты, достаточно перспективны. Наши более ранние исследования показали, что меньшая частота обострений очагов хронических инфекций у пациентов с а-(гипо)гаммаглобулинемией ассоциирована с большей сохранностью функций клеточных компонентов врожденного иммунитета [10], а прогностическим критерием

недостаточной эффективности заместительной терапии могут служить сниженные функциональные параметры натуральных киллеров [11]. В связи с этим представляет интерес отработка и обоснование различных схем и вариантов применения в комплексной терапии первичного дефекта гуморального звена препаратов, точкой приложения эффектов которых является клеточная составляющая иммунной системы. В качестве примера, иллюстрирующего перспективу концепции комбинированной терапии ПИД гуморального звена, представляем следующий клинический случай.

Пациент Г., 30 лет. Родился в результате первой доношенной беременности, протекавшей без особенностей, роды самостоятельные, срочные, вес при рождении 3400 г, длина 53 см. В течение первого года жизни находился на грудном вскармливании, в трехмесячном возрасте отмечен дисбактериоз, профилактическая вакцинация проводилась по индивидуальному графику, зарегистрирован один эпизод ОРВИ без существенного подъема температуры. На втором и третьем годах болел ОРВИ 8—9 раз в год, осложнявшимися гнойными отитами (2—3 раза ежегодно), острыми бронхитами (3—4 раза), энтероколитами (1—2 раза в год). Во время перенесения острых бактериальных инфекций неоднократно получал антибактериальную терапию, в том числе, внутримышечно и внутривенно. Аналогичная инфекционная симптоматика регистрировалась и в течение четвертого года жизни. В 5 лет врачи заподозрили наличие первичного иммунодефицита. Ребенок был проконсультирован иммунологом, при обследовании выявили резкое снижение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, отсутствие в периферической крови зрелых В-лимфоцитов, что наряду с клинической характеристикой позволило заподозрить болезнь Брутона. Из генеалогического анамнеза известно, что ранних смертей в семьях отца и матери не было. У пациента есть младшая сестра, у которой рецидивирующие гнойные заболевания отсутствуют. У родной сестры матери трое детей, у девочки и одного мальчика настораживающих признаков ПИД нет, а второй мальчик страдает острыми

бронхитами, синуситами до 8 эпизодов в год, перенес две тяжелые пневмонии, гнойный менингоэнцефалит. Пациенту Г. и его двоюродному брату проведен генетический анализ, подтвердивший дефект гена, кодирующего тирозинкиназу Брутона (БТК) и наличие у них болезни Брутона.

После диагностики болезни Брутона пациент Г. в течение трех лет получал нерегулярно ВВИГ, свежемороженную плазму (СЗП). На этом фоне ребенок продолжал болеть 6—7 раз в год ОРВИ, осложнявшимися отитами (2—3 раза), бронхитами (2—3 раза в год), синуситами (2—3 эпизода), для купирования которых применялась антибиотикотерапия. С 8 до 13 лет получал ежемесячно отечественный ВВИГ в дозе 0,4 г/кг либо СЗП (200 мл), продолжая болеть острыми бронхитами, отитами и синуситами, эпизоды гнойных конъюнктивитов отмечались до 5—7 раз в год. С 14 лет до 23 лет заместительная терапия ВВИГ была нерегулярной, в среднем 1 раз в 3—5 месяцев. На этом фоне наблюдались обострения гнойного конъюнктивита (4—5 раза в год), гайморита (2—3 эпизода), бронхита (2—3 эпизода). При развитии инфекционного процесса получал курсы цефалоспоринов либо полусинтетических пенициллинов. В течение описанного выше временного периода пациент неоднократно проходил стационарное лечение в областной детской больнице, областной больнице № 2 г. Ростова-на-Дону, находился под постоянным наблюдением педиатра и терапевта городской поликлиники № 2 г. Таганрога. С 24-летнего возраста внесен в регистр пациентов с ПИД Ростовской области, находится под динамическим наблюдением кафедры и НИИ клинической иммунологии РостГМУ. С 24 до 29 лет терапия ВВИГ стала регулярной, за это время обострения очагов инфекции синопульмональной локализации регистрировались в среднем 2—3 раза в год. Между тем пациент страдал хроническим конъюнктивитом с частыми (до 10 раз в год) обострениями, требовавшими применения специализированной терапии, которую он получал в Городской больнице № 7 г. Таганрога. Согласно результатам клинико-иммунологического мониторинга в те-

чение 2018 года пациент Г. регулярно (1 раз в 3—4 недели) получал заместительную терапию ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы, претрасфузионный уровень IgG составлял в среднем $8,9 \pm 0,7$ г/л. За этот период отмечены 2 эпизода ОРВИ длительностью 7—10 дней, в одном случае респираторная вирусная инфекция верхних дыхательных путей осложнилась гайморитом, обострения хронического гнойного конъюнктивита отмечались ежемесячно. Количество дней перорального применения антибиотиков для лечения инфекционных процессов за этот период — 25, топические антибактериальные средства использовались более 200 дней.

Осмотр офтальмолога 22.01.2019 г. Жалобы на красноту глаз, обильное гнойное отделяемое с конъюнктивы век, «склеенные ресницы». Сухие корочки на ресницах, светобоязнь. Зрение правого глаза 0,6. Зрение левого глаза 0,6. Объективно: резко выраженная гиперемия век и склеры, инфильтрация, отек век конъюнктивы всех отделов, чувство жжения, «песка» и зуда, обильное слизистое гнойное отделяемое из конъюнктивального мешка. Отмечается образование сосочков и фолликулов на слизистой, хемоз конъюнктивы век. Роговица незначительно отечная. Передняя камера глубокая, влага прозрачная. Проверка глазного дна затруднена из-за светобоязни. Диагноз: Острый гнойный конъюнктивит обоих глаз. Лечение: Тщательный туалет глаз: протирание век, струйное промывание конъюнктивального мешка антисептическим раствором (фурацилин 1 : 5000); Глазные капли: Альбуцид 15% 4 р. в/д. в оба глаза; Левомецитин 0,3% 6 р. в/д. в оба глаза; Глазная мазь: эритромицин 1% 2 р. в/д.

С февраля 2019 года наряду с заместительной терапией ВВИГ (0,4 г/кг массы, ежемесячно) после получения информированного согласия на участие в исследовании и на обработку персональных данных пациенту был рекомендован лекарственный препарат ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) — полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Рекомендованная схема и режим при-

ема ликопада (АО Пептек, Москва, Россия): 1 мг, 2 раза в сутки под язык, по 10 дней в течение четырех месяцев с трехмесячным перерывом и последующим курсом в течение двух месяцев. С февраля по декабрь 2019 года пациент перенес один эпизод ОРВИ, 1 эпизод лабиального герпеса, три эпизода обострения хронического конъюнктивита. Следует отметить, что все отмеченные случаи инфекций регистрировались в периоды прерывания курса лечения ликопадом (июнь, июль, ноябрь). Пациент, связав появление клинической симптоматики конъюнктивита с отменой приема ликопада, по собственной инициативе прошел 10-дневный курс лечения по указанной выше схеме в августе, в период и после двух месяцев исходно запланированного перерыва использования иммуномодулятора. В течение комбинированной терапии использовал только топические антибиотики общей продолжительностью 20 дней.

Осмотр офтальмолога: 06.12.2019 г. Зрение правого глаза — 1,0. Зрение левого глаза — 1,0. Тонометрия — правый глаз 21 мм рт. ст. Тонометрия — левый глаз 22 мм рт. ст. В анамнезе длительное время гнойный конъюнктивит в течение 6—7 лет. Трудно поддается лечению, короткие периоды ремиссии. Консультирован врачом-иммунологом. Назначено соответствующее лечение. Со слов отмечается значительное улучшение. Объективно: Конъюнктивит век влажная, бледно розового цвета, умеренно прозрачная. Эпителий не изменен. Патологической секреции не выявлено. Кровоснабжение конъюнктивы не нарушено. Роговица чистая, прозрачная. Передняя камера глубокая, влагопрозрачная. Хрусталик в центре, правильной формы, прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, розового цвета, границы четкие. Сосуды: вены умеренно расширенные, извиты, калибр равномерный. Артерии в норме. Сетчатая: умеренно разряжена.

Заключение

На момент осмотра заболевания глаз не выявлено. О том, что объективное улучшение кли-

нического течения инфекционной манифестации Х-АГГ у пациента Г. на фоне дополнительного, помимо ВВИГ, воздействия связано с изменением функциональных показателей иммунной системы, свидетельствуют данные иммунологического мониторинга (табл. 1). На фоне характерного для Х-АГГ признака в виде отсутствия зрелых В-лимфоцитов нами не зарегистрированы принципиальные изменения в количестве и субпопуляционном соотношении Т-лимфоцитов, стабильны и значения сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, при этом содержание IgG подтверждает эффективность насыщения ВВИГ. Так же, как и количественные показатели клеточного звена адаптивного иммунитета, не менялось в процессе наблюдения и относительное количество лимфоцитов врожденного иммунитета. В то же время обращает на себя внимание динамика показателя, характеризующего число CD3-CD16⁺-лимфоцитов, содержащих гранулы фермента ГранзимВ⁺, ответственного за реализацию цитолитических свойств НК (CD16⁺Gr⁺). Так, если до лечения на долю CD16⁺Gr⁺-клеток приходилось лишь 15% НК, то через 4 месяца — 78%. Перерыв в применении препарата привел к снижению показателя: функционально активные НК в этом случае составляли 43%. Последовавший далее двухмесячный курс лечения вновь способствовал повышению функции НК, доля CD16⁺Gr⁺-лимфоцитов среди всей популяции возросла до 86%. Помимо натуральных киллеров изменения затронули и другую клеточную линию врожденного иммунитета. Так, после четырехмесячного лечения при снижении спонтанной метаболической активности нейтрофилов зарегистрирована активация их потенциальных ресурсов к продукции активных форм кислорода. Следует отметить, что выявленные изменения проявляют большую стабильность, и в меньшей степени, нежели НК, демонстрируют зависимость от перерыва в терапии (табл. 1).

Table 1 / Таблица 1

**Показатели оценки иммунного статуса пациента Г. в динамике комбинированной терапии /
Indicators for assessing the immune status of patient G. in the dynamics of combination therapy**

| | CD3 % | CD4 % | CD8 % | CD16 % | CD16Gr/ CCD16 % | IgA г/л g/l | IgM г/л g/l | IgG г/л g/l | НСТ сп spont | НСТ К ст spec |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| До терапии / Before therapy | 85 | 55 | 29 | 13 | 15 | 0,2 | 0,82 | 8,5 | 113 | 1,4 |
| После 2-х курсов / After 2 courses | 83 | 54 | 29 | 14 | 78 | 0,1 | 0,98 | 8,9 | 97 | 1,7 |
| До 3-го курса / Before 3 course | 86 | 52 | 32 | 14 | 43 | 0,1 | 1,02 | 11,2 | 82 | 1,6 |
| После 3-го курса / After 3 course | 86 | 55 | 31 | 14 | 86 | 0,1 | 0,99 | 9,9 | 99 | 1,7 |

Таким образом, применение препарата ликопид в дополнение к ВВИГ-терапии способствовало улучшению качества жизни, снижению частоты обострений и симптоматики конъюнктивита, а также длительности использования антибиотиков.

Результат нашего наблюдения за пациентом, получавшим наряду с заместительной терапией ликопид, иллюстрирует роль клеточных компонентов врожденного иммунного ответа в клинической манифестации недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета; подтверждает возможность дополнительной коррекции этих параметров для повышения эффективности стандартной заместительной терапии.

**Библиографический список /
References**

1. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // *Педиатрическая фармакология.* 2013. Т. 10. № 5. С. 94—96.
Sizyakina LP, Andreeva II. Creating a patient register as an effective tool for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Pediatric pharmacology.* 2013; 10(5): 94—6. (In Russ.)
2. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пащенко М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии // *Росс. аллергол. журн.* 2018. Т. 15 (9). С. 17—26.
Latysheva EA, Latysheva TV, Pashchenkov MV. Primary immunodeficiencies in adults — an analysis of the register of the Institute of Immunology. *Russian Allergological Journal.* 2018;15(9): 17—26. (In Russ.)
3. Chapel H. Common variable immunodeficiency disorders (CVID) — diagnoses of exclusion, especially combined

- immune defects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4: 1158—9.
4. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clinical Immunology.* 2017;183: 54—62.
 5. Quinti I, Soresina A, Spadaro G. et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007;27: 308—16.
 6. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42: 450—60.
 7. McNamee LA, Harmsen AG. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun.* 2006;74: 6707—21.
 8. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26: 189—95.
 9. Baumann U, Miescher S, Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough. *Clinical and Experimental Immunology.* 2014;178: 83—5.
 10. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Функциональная активность клеточных факторов врожденного иммунитета при первичной агаммаглобулинемии // *Иммунология.* 2017. Т. 38. № 4. С. 223—226.
Sizyakina LP, Andreeva II, Krolevets DI. Functional activity of cellular factors of innate immunity in primary agammaglobulinemia. *Immunology.* 2017;38(4): 223—6. (In Russ.)
 11. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Способ оценки эффективности лечения больных с общевариабельной иммунной недостаточностью. Патент РФ № 2683242: опубл. 27.03.2019. Бюл. № 2.
Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I. A method for evaluating the effectiveness of treatment of patients with generally variable immune deficiency. *Russian Federation Patent № 2683242:* 27.03.2019. Newsletter 2.

Ответственный за переписку: Андреева Ирина Ивановна, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Российская Федерация.

E-mail: iai3012@rambler.ru

Сизякина Л.П. ORCID: 0000-0001-5716-4397

Андреева И.И. ORCID: 0000-0002-7735-4275

Corresponding Author: Andreeva Irina, MD, professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation

E-mail: iai3012@rambler.ru

Sizyakina LP. ORCID: 0000-0001-5716-4397

Andreeva II. ORCID: 0000-0002-7735-4275

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-412-417

Изучение возможностей применения перги в медицине с последующей разработкой средства, повышающего иммунитет

**Д.И. Шаврина, Н.В. Нестерова, О.В. Нестерова,
Н.В. Бирюкова, А.А. Ярошенко**

Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Ресурсный центр «Медицинский Сеченовский Предуниверсарий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В ходе анализа научной литературы был изучен состав перги, содержащей биологически активные вещества (аргинин, фенилаланин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин), минеральные соли, микроэлементы и ценные витамины, повышающие иммунитет. Использовался комплекс реакций, рекомендованных Государственной фармакопеей РФ для определения основных групп биологически активных веществ, характерных для природного сырья. В качестве объекта исследования использовалась пчелиная перга. В сырье были выявлены: аминокислоты, гидроксикислоты, сапонины, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, пектины. Этот продукт пчеловодства можно рекомендовать для использования в медицине в качестве лекарственного средства.

Ключевые слова: перга пчелиная, воск, пыльца, прополис, витамины, аминокислоты, флавоноидные соединения, перга в медицине, продукты пчеловодства

Вклад авторов. Авторы в равной степени принимали участие в разработке дизайна исследования, получении экспериментальных данных и подготовки рукописи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 14.05.2019. Принята 09.12.2019

Для цитирования: Шаврина Д.И., Нестерова Н.В., Нестерова О.В., Бирюкова Н.В., Ярошенко А.А. Изучение возможностей применения перги в медицине с последующей разработкой средства, повышающего иммунитет // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 412–417. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-412-417

© Shavrina D.I., Nesterova N.V., Nesterova O.V., Birukova N.V., Iaroshenko A.A., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Studying Possibilities of Using Beebread in Medicine with the Follow-Up Development of a Means to Improve Immunity

D.I. Shavrina, N.V. Nesterova, O.V. Nesterova,
N.V. Birukova, A.A. Iaroshenko

Sechenov Medical University, Resource center “Medical Sechenovskiy Preuniversity”,
Moscow, Russian Federation

Abstract. In the course of the analysis of scientific literature, the composition of the bee bread containing biologically active substances (arginine, phenylalanine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine), mineral salts, trace elements and valuable vitamins that enhance immunity was studied. The complex of reactions recommended by the State Pharmacopoeia of the Russian Federation was used to determine the main groups of biologically active substances characteristic of natural raw materials. As an object of research, bee bread was used. The raw materials were identified: amino acids, hydroxyacids, saponins, flavonoids, tannins, coumarins, pectins. This beekeeping product can be recommended for use in medicine as a perspective drug.

Key words: beebread, wax, pollen, propolis, vitamins, amino acid, flavonoids, beebread in medicine, bee products

Author Contributions. The authors equally participated in the design of the study, obtaining experimental data and preparing the manuscript.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 14.05.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Shavrina DI, Nesterova NV, Nesterova OV, Birukova NV, Iaroshenko AA. Studying Possibilities of Using Beebread in Medicine with the follow-up Development of a Means to Improve Immunity. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 412—417. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-412-417

Одной из проблем современного мира является ухудшение здоровья населения в связи с неправильным питанием и употреблением некачественного продовольствия. В устранении этой проблемы может помочь регулярное использование продуктов, содержащих в своем составе большое количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных солей.

К числу свойств таких соединений следует отнести способность воздействовать на целостные клеточные структуры и соответственно на органы, ткани и организм. Изучая химический состав и биологическую активность продуктов пчеловодства, было выяснено, что они являются группой биологически активных веществ, имеющих большое практическое значение и являющихся перспективными для использования в различных областях народного хозяйства. Однако механизмы их действия на организм изучены недостаточно, что сдерживает дальнейшее их внедрение и использование в практике.

Цель: доказать эффективность включения перги, содержащей белки, минералы, жирные кислоты, витамины, в средство, повышающее и укрепляющее иммунитет.

В настоящее время отмечено развитие использования продуктов пчеловодства в медицине, в составе лекарственных средств. Богатые ценными витаминами, углеводами, белками, они используются при лечении сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем организма, при ангине, ОРЗ, физическом истощении организма.

Пчелиная перга — это цветочная пыльца, преобразованная пчелами под воздействием молочной кислоты. Процесс получения пчелиной перги длителен. Когда пчелам в улей доставляют пыльцу, те обрабатывают ее в своем зобе слюной, складывают в сотовую ячейку, а потом заливают свежим медом и запечатывают воском. Под действием молочной кислоты в сотах она консервируется, дегидрируется.

Перга — совокупность питательных и биологически активных компонентов растительного и животного (пчелиного) происхождения, содержит целый ряд веществ: минеральные вещества, аминокислоты, углеводы, эфирные масла, витамины, липиды, жирные кислоты и др. Перга оказывает выраженное биологическое действие на организм человека, способствует нормализации всех видов обмена, обладает стимулирующими свойствами, ускоряет рост и развитие органов и тканей. Перга является биологическим стимулятором, повышает аппетит, улучшает тонус и тургор тканей, стимулирует защитные силы организма.

Перга обладает уникальным химическим составом. На $\frac{1}{3}$ она состоит из белков, остальное — это микроэлементы, ферменты, аминокислоты и витамины.

Перга по органолептическим и физико-химическим показателям должна соответствовать следующим требованиям (ГОСТ 31776-2012):

1) внешний вид: перга, извлеченная из сотов, может быть в виде шестигранных гранул, повторяющих форму ячеек сотов. Перга в сотах в виде восковых сот с ячейками, заполненными гранулами;

2) цвет: от светло-желтого до коричневого;

3) поражение восковой молью: не допускается;

4) механические примеси: не допускаются;

5) запах: характерный медово-пыльцевой;

6) вкус: кисло-сладкий, слегка горьковатый;

7) массовая доля воды, %, не более 18,0;

8) окисляемость, с, не более 23,0;

9) концентрация водородных ионов (рН) водного раствора массовой долей 2%, не менее 3,0;

10) массовая доля флавоноидных соединений (в пересчете на рутин), %, не менее* 0,5;

11) массовая доля сырого протеина, %, не менее* 18,0.

12) массовая доля воска, %, не более* 5,0.

* К безводному веществу перги.

Состав перги:

- ◆ витамины Е, С, D, К, Р, В1, В2;
- ◆ 20 аминокислот (аланин, лейцин, лизин, аргинин, валин, гистидин и т.д.);
- ◆ микроэлементы: железо, кобальт, калий, магний, цинк, фосфор, марганец, медь, хром;
- ◆ органические кислоты;
- ◆ жирные кислоты;
- ◆ глюкоза и фруктоза;
- ◆ каротиноиды;
- ◆ гормоноподобные вещества.

Уникальность перги заключается в том, что она содержит одновременно все аминокислоты. Их присутствие объясняет ранозаживляющее свойство перги. Также этот продукт пчеловодства богат витаминами. Перга — источник витаминов группы В, нужных для нормализации работы нервной и сердечно-сосудистой систем, для улучшения работы кишечника, для укрепления иммунитета. Продукт содержит в составе витамин Е, поддерживающий циркуляцию крови в организме, обеспечивающий регенерацию поврежденных тканей, повышающий работу иммунной системы. Витамин Д необходим для здоровья костно-суставной системы, для нормализации свертываемости крови, артериального давления и сердцебиения. Перга содержит значительное количество углеводов — около 30%. Основную часть составляют фруктоза и глюкоза, а также присутствуют сахароза, мальтоза, крахмал и клетчатка. Продукт содержит большое число ферментов (каталаза, амилаза, пероксидаза и др.), регулирующих обменные процессы в организме.

Таким образом, перга является уникальным продуктом, содержащим все известные витамины, аминокислоты, гормоны, углеводы, минералы, в связи с чем может быть рекомендована к использованию в рационе человека как продукт питания или лекарственное средство.

Таблица 1 / Table 1

**Химический состав перги /
The chemical composition of the beebread**

| Состав, % / Content, % | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Белковые вещества (Протеины) / Protein Substances (Proteins) | 22—30% |
| Сахар / Sugar | 35,0% |
| Жиры и жироподобные вещества / Fats and fat-like substances | 1,6% |
| Молочная кислота и др. / Lactic acid, etc. | Имеются Available |
| Ферменты / Enzymes | Амилаза, пепсин, липаза, инертаза / Amylase, pepsin, lipase, inertase |
| Витамины / Vitamins | В, В1, С, D, Е, К и т.д. В, В1, С, D, Е, К etc |
| Гормоны / Hormones | Имеются (Ростовые) Available (Growth) |

Химический состав перги

Богатую биологически активными веществами пергу издавна использовали в народной медицине в чистом виде для укрепления иммунитета, лечения сердечно-сосудистых заболеваний и аллергических реакций, улучшения эмоционального состояния.

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью работы объектом исследований являлась пчелиная перга.

Для достижения цели был использован метод, заключающийся в анализе литературы и патентной документации по проблеме исследования.

В ходе исследования были проведены качественные реакции, позволяющие идентифицировать в составе перги ряд присутствия биологически активных веществ. Получены УФ-спектры водно-спиртовых извлечений на спектрофотометре SPECORD.

Результаты и обсуждения

Исследуемые образцы перги были подвергнуты пробоподготовке, включающей извлечение комплекса БАВ исчерпывающей экстракцией 45% спиртом этиловым в соотношении сырье : экстрагент 1 : 5, с последующей фильтрацией. Пробы использовались для проведения качественных реакций на основные группы БАВ, результаты которых представлены в таблице.

Таблица 2

Содержание биологически активных веществ в гранулах перги

| БАВ | Качественные реакции | Обнаружено при анализе извлечений из перги |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Аминокислоты | При добавлении к 3 мл извлечения 3 мл раствора гидроксида меди (2) развивается характерное зеленое окрашивание | Темно-зеленое окрашивание |
| Гидроксикислоты | При добавлении к 3 мл извлечения 2 мл раствора ацетата свинца развивается характерное темно-желтое окрашивание | Темно-желтое окрашивание |
| Флавоноиды | При добавлении к 2 мл извлечения 2 мл раствора гидроксида натрия образуется характерное оранжевое окрашивание | Оранжевое окрашивание |
| Дубильные вещества | При добавлении к 3 мл извлечения 4—5 каплей раствора железо-аммонийных квасцов развивается характерное фиолетовое окрашивание | Черно-фиолетовое окрашивание |
| Кумарины | При добавлении к 2 мл извлечения 2 мл раствора гидроксида натрия образуется характерное оранжевое окрашивание | Оранжевое окрашивание |

The content of biologically active substances in the pellets of beebread

| Biologically active substance | Qualitative reactions | Detected during analysis of extracts from the bee bread |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Amino acids | When 3 ml of Copper hydroxide solution (2) is added to 3 ml of extraction, a characteristic green color develops | Dark green coloring |
| Hydroxy Acids | When 2 ml of lead acetate solution is added to 3 ml of extract, a characteristic dark yellow color develops. | Dark yellow coloring |
| Flavonoids | When 2 ml of sodium hydroxide solution is added to 2 ml of extraction, a characteristic orange color forms | Orange coloring |
| Tannins | When 4—5 drops of a solution of iron-ammonium alum are added to 3 ml of extraction, a characteristic violet staining develops | Black-violet coloring |
| Coumarins | When 2 ml of sodium hydroxide solution is added to 2 ml of extraction, a characteristic orange color forms | Orange coloring |

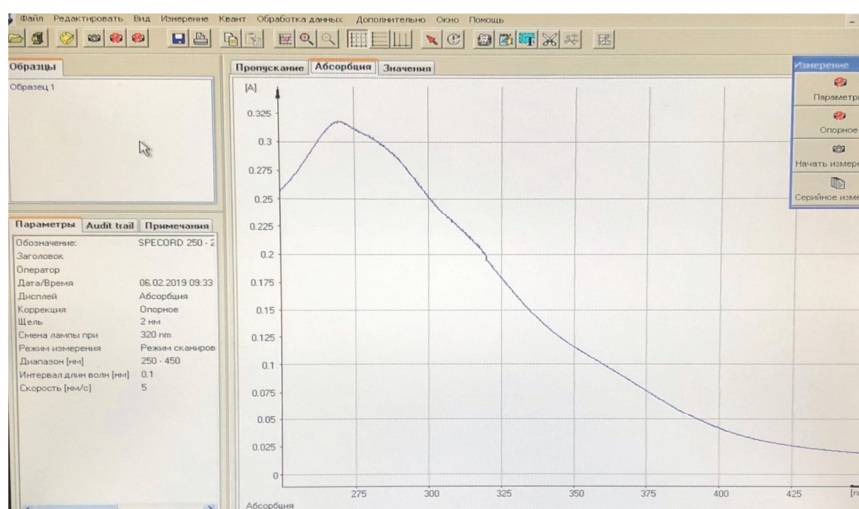


Рис. 1. УФ-спектр водно-спиртовых извлечений перги /
 Fig. 1. UV spectrum of water-alcohol extracts of beebread

Проведение качественных реакций. Использовался комплекс реакций, рекомендованных Государственной фармакопеей РФ для определения основных групп биологически активных веществ, характерных для природного сырья. В качестве объекта исследования использовалась пчелиная перга.

В сырье были выявлены: аминокислоты, гидроксикислоты, сапонины, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, пектины.

Также были получены УФ-спектры водно-спиртовых извлечений перги с максимумами поглощения при длине волн 260—280 нм. Общий вид спектра представлен на рисунке 1 и может быть рекомендован для идентифика-

ции подлинности водно-спиртовых извлечений перги.

Выводы

1. Было проведено изучение научной литературы и статей, характеризующих полезные свойства перги и присутствие в ее составе биологически активных веществ.

2. Были выявлены перспективы использования ее в медицине в составе продукта для профилактики иммунных заболеваний.

3. Были проведены качественные реакции на выявление биологически активных веществ в составе перги в результате которых установлено наличие аминокислот, фенолкарбоновых кислот, гидроксикислот, дубильных веществ, флавоноидов и кумаринов.

Библиографический список

1. *Перга. Технические условия ГОСТ 31776-2012* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200096967>
2. *Дубцова Е.А.* Клинико-экспериментальное обоснование применения продуктов пчеловодства в комплексной терапии некоторых заболеваний органов пищеварения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Дубцова, Елена Анатольевна; Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. 2009. Москва. 175 с.
3. *Некрашевич В.Ф. и др.* Агрегат для извлечения перги из сотов // Пчеловодство. 2009. № 9. С. 47—48.
4. *Астраускене А.Э., Кадзяускене К.В.* Что мы знаем о перге // Пчеловодство. 1990. № 7. С. 30—32.
5. *Билаш Н.Г.* Влияние запасов перги на качество пчел // Пчеловодство. 1990. № 4. С. 6.
6. *Вахонина Т.В.* Единство продуктов пчеловодства // Пчеловодство. 1989. № 10. С. 32—34.
7. *Дубцова Е.А., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Касьяненко В.И.* Влияние продуктов пчеловодства на уровень цитокинов в процессе лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 155—156.
8. *Акимов И.А., Наумкин В.П.* Мед и окружающая среда // Пчеловодство. 2000. № 7. С. 12—14.
9. *Буренин Н.Л., Котова Г.Н.* Справочник по пчеловодству. М.: Изд-во «Колос», 1984. 310 с.
10. *Билаш Н.Г.* Влияние запасов перги на качество пчел // Пчеловодство. 1990. № 4. С. 6.
11. *Виноградов Т.В., Зайцев Г.П.* Пчелы и здоровье человека. М.: Изд-во «Медицина», 1964. 236 с.

References

1. Beebread. Specifications GOST 31776-2012. Electronic resource. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/1200096967> (In Russ.)
2. Dubtsova EA Clinical and experimental rationale for the use of beekeeping products in the treatment of certain diseases of the digestive system. *PhD thesis of doctor of medical sciences*. Moscow. 2009; 175 p. (In Russ.)
3. Nekrashevich VF et al. A unit for extracting bee bread from. *Beekeeping*. 2009;9: 47—8. (In Russ.)
4. Astrauskene AE, Kadziauskien KV. What do we know about beebread. *Beekeeping*. 1990;7: 30—2. (In Russ.)
5. Bilash NG. The effect of stocks of bee bread on the quality of bees. *Beekeeping*. 1990;4: 6. (In Russ.)
6. Vakhonina TV. The unity of beekeeping products. *Beekeeping*. 1989;10: 32—4. (In Russ.)
7. Dubtsova EA, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Kasyanenko VI. The effect of beekeeping products on the level of cytokines in the treatment of peptic ulcer of the duodenum. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2004;1: 155—6. (In Russ.)
8. Akimov IA, Naumkin VP. Honey and the environment. *Beekeeping*. 2000;7: 12—4. (In Russ.)
9. Burenin HJI, Kotova GN. Handbook of beekeeping. Moscow: Kolos; 1984; 310p. (In Russ.)
10. Bilash NG. The effect of stocks of bee bread on the quality of bees. *Beekeeping*. 1990;4: 6. (In Russ.)
11. Vinogradov TV, Zaitsev GP. Bees and human health. Moscow: Publishing House of Medicine; 1964. 236p. (In Russ.)

Ответственный за переписку: Дарья Ильинична Шаврина, студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский Предуниверсарий» ФГАОУ ВО, Москва, Российская Федерация
E-mail: d_shavrina2002@mail.ru

Corresponding Author: Daria Ilinichna Shavrina student of the Sechenov Medical University), Resource Center “Medical Sechenovskiy Preuniversity”, Moscow, Russian Federation
E-mail: d_shavrina2002@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-418-430

Демографическая характеристика Московской области в начале XXI века

Я.А. Оленин, И.В. Лебедева

Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Аннотация. На социально-экономическое развитие страны и любого региона влияет множество факторов, среди которых важнейшая роль принадлежит демографическим, в обобщенном виде представляющим собой демографическую ситуацию. Под демографической ситуацией обычно понимают демографическую обстановку, состояние демографических процессов, состава и размещения населения в определенное время в стране или отдельном регионе. Таким образом, анализ демографической ситуации необходим для понимания основных параметров народонаселения, тенденций их динамики, прогнозирования численности, демографической структуры, демографического поведения населения. *Цель:* провести сравнительный анализ официальных статистических данных по демографическим процессам (статистики и динамики населения) в Московской области (МО) за 2000—2015 гг. *Материалы и методы:* на первом этапе проведен сбор и анализ информационно-статистических источников, направлены запросы в Федеральную и территориальную службы государственной статистики Российской Федерации (Росстат, Мособстат, МИАЦ МО). На втором этапе проведена выкопировка данных по демографическим процессам в Московской области из полученных ответов Росстата, Мособстата, МИАЦа МО и с сайтов соответствующих организаций. Математико-статистический анализ включал вычисление средней арифметической простой, процентное соотношение величин, экономико-демографическую нагрузку на трудоспособное население, демографические коэффициенты и степень экономичности роста населения. *Результаты и выводы.* Численность населения Московской области в начале XXI века продолжает увеличиваться, но в основном за счет мигрантов, прибывающих из соседних регионов страны и зарубежья. Мужчин в регионе проживает 46,2%, а женщин 53,8% (2015). Мальчиков рождается больше, чем девочек, на 6%, и это преимущество сохраняется до 30-летнего возраста. А начиная с 35 лет количество женщин начинает преобладать над количеством мужчин на 3,5%. Данная тенденция сохраняется до 75 лет и старше. Возрастные группы населения области формируются по регрессивному типу: дети — 15,9%; трудоспособное население — 59,8%, а лиц старше трудоспособного возраста — 24,3% (2015). Экономико-демографическая нагрузка детьми и пожилыми на трудоспособное население составляет более 40%. Коэффициент рождаемости в регионе с 2000 по 2015 годы повысился на 76,7% и стал выше уровня 1990 года. Анализ суммарного коэффициента рождаемости свидетельствует о том, что в Московской области сохраняется мононуклеарный тип семьи (1—2-детная семья), т.е. нет расширенного воспроизводства населения. У детей и в трудоспособном возрасте коэффициент смертности у мужчин выше, чем у женщин. У мужчин смертность в трудоспособном возрасте доходит до 41% от общей смертности. Количество

© Olenin Y.A., Lebedeva I.V., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Количество женщин, умерших в трудоспособном возрасте, в 4 раза меньше, чем мужчин. Естественный прирост населения Московской области за 15 лет XXI века имеет небольшое, но отрицательное значение, так как население убывает, а увеличение численности населения идет преимущественно за счет высокой миграции.

Ключевые слова: демография, общественное здоровье, численность населения, статистика, Российская Федерация, Московская область

Вклад авторов. Я.А. Оленин: получение данных для анализа, анализ данных, написание текста рукописи; И.В. Лебедева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 06.11.2019. Принята 09.12.2019

Для цитирования: Оленин Я.А., Лебедева И.В. Демографическая характеристика московской области в начале XXI века // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 418—430. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-418-430

Demographic characteristics of the Moscow region at the beginning of the XXI century

Y.A. Olenin, I.V. Lebedeva

Evdokimov Moscow state medical and dental University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The socio-economic development of the country and any region is influenced by many factors, among which the most important role belongs to the demographic, in a generalized form representing the demographic situation. The demographic situation is usually understood as the demographic situation, the state of demographic processes, the composition and placement of the population at a certain time in a country or a particular region. Thus, the analysis of the demographic situation is necessary for understanding the main parameters of the population, trends in their dynamics, forecasting the number, demographic structure, demographic behavior of the population. *Objective:* to conduct a comparative analysis of official statistical data on demographic processes (statics and population dynamics) in the Moscow region (MO) for 2000—2015. *Materials and methods:* at the first stage, the collection and analysis of information and statistical sources were carried out, requests were sent to the Federal and territorial state statistics services of the Russian Federation (Rosstat, Mosobstat, MIAC MO). At the second stage, the data on demographic processes in the Moscow region were copied from the responses of Rosstat, Mosobstat, MIAC MO and from the websites of relevant organizations. Statistical analysis included calculation of simple arithmetic mean, percentage values, economic and demographic burden on the working population, demographic factors and the efficiency of population growth. *Results and conclusions.* The population of the Moscow region at the beginning of the XXI century continues to increase, but mainly due to migrants arriving from neighboring regions of the country and abroad. Males constitute 46.2% of the population and females 53.8% (2015). Boys are born more than girls by 6% and this advantage is maintained until the age of 30. And starting from the age of 35, the number of women begins to prevail over the number of men by 3.5%. This trend continues to 75 years and older. Age groups of the region's population are formed according to the regressive type: children — 15.9%; working-age population — 59.8%, and persons older than working age — 24.3% (2015). The economic and demographic burden of children and the elderly on the working population is more than 40%. The birth rate in the region increased by 76.7% from 2000 to 2015 and was higher than in 1990. Analysis of the total fertility rate indicates that in the Moscow region remains mononuclear family type (1—2-child family), ie there is no expanded reproduction of the population. In children, and especially in working age, the mortality rate is higher in men than in women. In men, the mortality rate reaches 41% of the total mortality at the working age. The number of women who died in working age is 4 times less than men. The natural increase in the population of the Moscow

region for 15 years of the XXI century has a small but negative value, since the population is decreasing, and the increase in the population is mainly due to high migration.

Key words: demography, public health, population, Russian Federation, Moscow region

Author Contributions. Y.A. Olenin: receiving data for analysis, data analysis, writing of manuscript; I.V. Lebedeva: development of research design, review of publications on the topic of the article.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 06.11. 2019. Accepted 09.12. 2019

For citation: Olenin YA, Lebedeva IV. Demographic Characteristics of the Moscow Region at The Beginning of the XXI Century. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 418—430. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-418-430

Человеческие ресурсы являются важнейшим богатством страны, от которого напрямую зависит экономика и благополучие государства. Вопросы, изучаемые демографией, дают возможность оценить состояние человеческих ресурсов страны, причины проблем народонаселения, их влияние на экономическое развитие [1]. Более чем за 25 лет после распада СССР и 15 лет XXI века в стране произошли изменения как на региональном, так и на федеральном уровнях (появились Федеральные округа, целевые программы в сфере демографии и т.д.), но демографическая ситуация в стране остается сложной. Будучи одним из крупнейших регионов по численности населения, Московская область имеет свои демографические проблемы, характерные не только для большинства крупных и промышленно развитых регионов, но и для всей страны в целом. Поэтому важно дать анализ демографической ситуации как на региональном, так и на федеральном уровнях, что позволит найти пути решения демографических проблем в начале XXI века [2].

Цель работы: провести сравнительный анализ официальных статистических данных по демографическим процессам (статика и динамика населения) в Московской области (МО) за 2000—2015 гг.

Материалы и методы

На первом этапе проведен сбор и анализ информационно-статистических источников, направлены запросы в Федеральную и территориальную службы государственной статистики Российской

Федерации (Росстат, Мособстат, МИАЦ МО) [3—7]. На втором этапе проведена выкопировка данных по демографическим процессам в Московской области из полученных ответов Росстата, Мособстата, МИАЦа МО и с сайтов соответствующих организаций. Математико-статистический анализ включал вычисление средней арифметической простой, процентное соотношение величин, экономико-демографическую нагрузку на трудоспособное население, демографические коэффициенты и степень экономичности роста населения.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика численности и качество населения являются одними из основных демографических показателей, которые определяются как результат естественного и механического движения населения, распределения населения по полу и возрасту, постоянно живущее население и пришлое [8].

Из приведенных данных в таблице 1 следует отметить то, что численность населения России с начала XXI века продолжает быть ниже, чем в 1990 году. Отмечается тенденция к увеличению численности населения страны, что в основном связано с присоединением Крыма, но и при этом она меньше в 2015 году, чем в 1990 году (на 1%).

В Центральном федеральном округе (ЦФО) численность населения за изучаемый период выросло на 1,9%, а относительно 1990 года на 2,45%.

**Численность населения России и Московской области (1990, 2000—2015 гг.) /
Population of Russia and Moscow region (1990, 2000—2015)**

| Территория / Region | Численность населения / Number of population | | | | | | |
|------------------------|----------------------------------------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| | 1990 | 2000 | | 2010 | | 2015 | |
| | | abc | %* | abc | %* | abc | %* |
| РФ (RF) | 147 665 081 | 146 890 128 | -0,53 | 142 833 502 | -3,27 | 146 267 288 | -1,01 |
| ЦФО (CFD) | 38 018 468 | 38 227 656 | +0,55 | 38 334 809 | +0,83 | 38 951 479 | +2,45 |
| МО (MR) | 6 700 180 | 6 628 173 | -1,1 | 6 752 727 | +0,78 | 7 231 068 | +7,92 |

*Изменения в % к 1990 году / Changes in % by 1990.

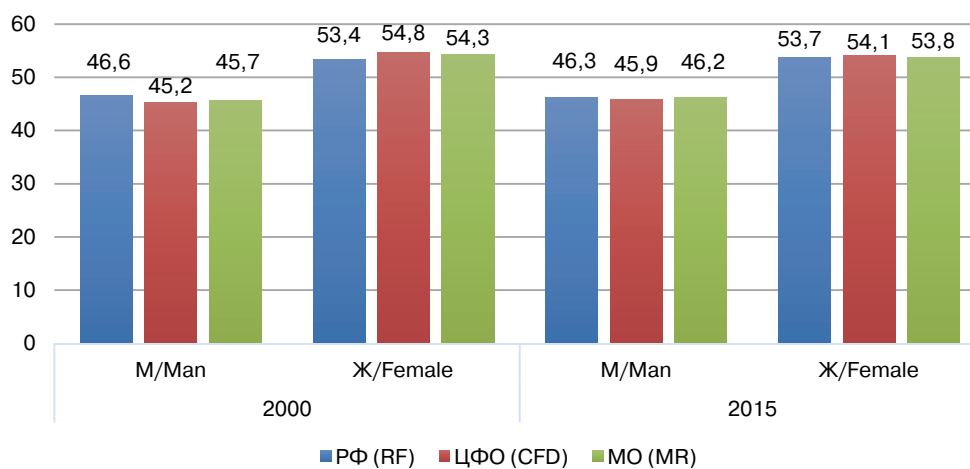


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин в % за 2000 и 2015 годы /
Figure 1. Male to female ratio in % for 2000 and 2015 years

В Московской области численность населения за тот же период выросла на 9,1%, а с 1990 года на 7,92%.

Таким образом, данные статистики демографического развития России и Московской области позволяют говорить, что в 90-х годах XX столетия отмечалось снижение численности населения в изучаемых территориях, но после 2000 года и, особенно, к 2015 году отмечается значительное увеличение населения Московской области. Это увеличение численности населения Московской области связано с развитием этих территорий, увеличением числа рабочих мест, что привлекло большое число трудоспособных мигрантов и их семей.

Приток мигрантов (трудоспособного, фертильного возраста) оказал влияние на возрастную и половую структуру населения.

Данные, приведенные на рис. 1, свидетельствуют о сохраняющейся тенденции преваляро-

вания женской части населения над мужской на изучаемых территориях в начале XXI века.

Возрастной состав населения за изучаемый период изменился следующим образом: количество детей (0—14 лет) в Московской области увеличилось на 21,2%, трудоспособного населения (15—59 лет) на 2,7%, а лиц старше трудоспособного возраста — на 10,3% (от абсолютных значений) (рис. 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что за изучаемый период в Московском регионе произошло увеличение числа трудоспособного населения и лиц старше трудоспособного возраста, при этом снизилось число детей, что ведет к увеличению экономической нагрузки на трудоспособное население и определяет регрессивный тип возрастной структуры населения Московской области. Та же тенденция отмечается и по России в целом.

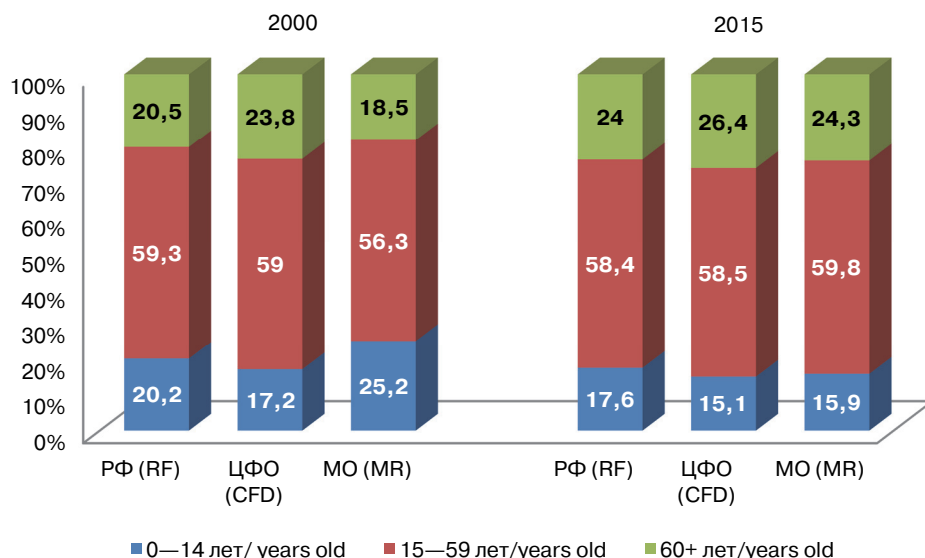


Рис. 2. Распределение постоянно живущего населения по основным возрастным группам по территориям (за 2000 и 2015 годы, %) / **Figure 2.** Distribution of resident population by major age groups by territory (2000 and 2015, %)

Таблица 2 / Table 2

Экономико-демографическая нагрузка на 1000 человек трудоспособного населения нетрудоспособным контингентом (детьми (0—14 лет) и лицами старше трудоспособного возраста (60 лет и старше)) в Московской области /
The economic and demographic burden on 1000 people of the working-age population by the disabled contingent (children (0—14 years) and persons older than the working age (60 years and older)) in the Moscow region.

| | Годы / years | | | Изменения в 2015 г. к 2000 г. / Changes in 2015 to 2000 |
|---------------------------------------------------------------|--------------|-------|-------|---------------------------------------------------------|
| | 2000 | 2010 | 2015 | |
| Нагрузка детьми / Load by children | 276,5 | 226,1 | 266,7 | -3,5% |
| Нагрузка пожилыми / Load elderly people | 395,4 | 378,6 | 405,9 | +2,7% |
| Нагрузка детьми и пожилыми / Load children and elderly people | 671,9 | 604,7 | 673,6 | +0,25% |

В 2015 году изменение демографической нагрузки на трудоспособное население идет за счет преимущественного увеличения доли пожилых, что не нормально, так как в будущем в трудоспособный возраст вступят меньше детей, чем из трудоспособного контингента перейдут в группу пожилых. В настоящее время увеличение экономико-демографической нагрузки на трудоспособное население Московской области происходит преимущественно за счет лиц старше

трудоспособного населения, что определяет регрессивный тип структуры населения.

Миграция — сложный процесс перемещения населения, играющий важную роль в экономическом развитии региона, в формировании и размещении численности населения. Интенсивность данного вида движения населения в значительной мере определяется имеющими место социально-экономическими условиями на территории.

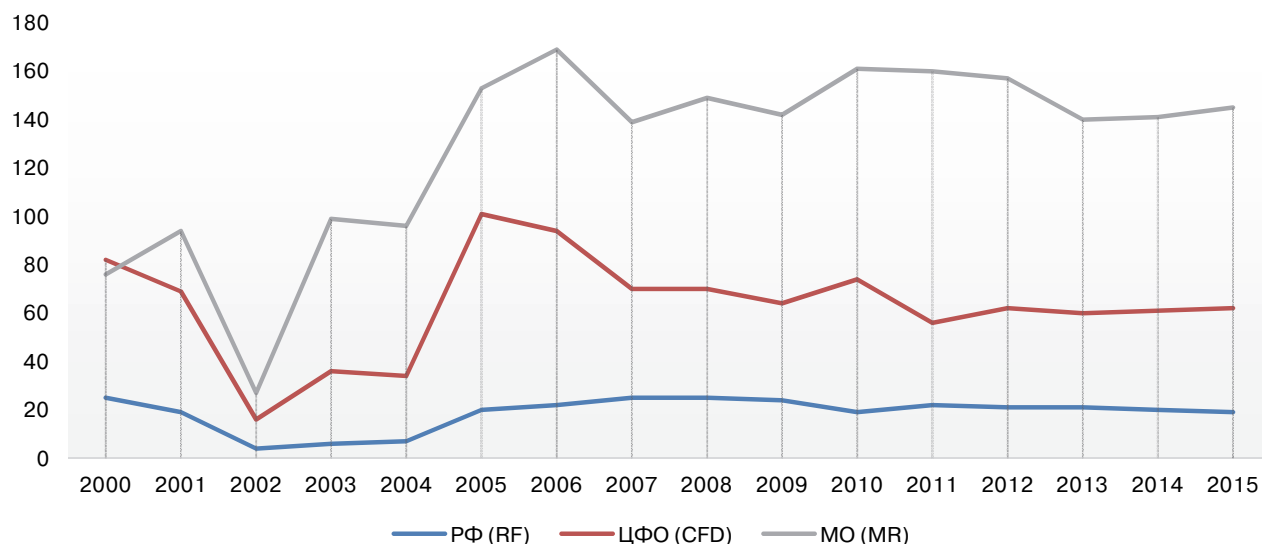


Рис. 3. Коэффициенты миграционного прироста в 2000—2015 гг. (на 10 тыс. чел. населения) / **Figure 3.** The coefficients of the net migration rate in 2000—2015 (per 10 000 population)

С 2002 по 2006 гг. в Московской области отмечается резкое увеличение количества прибывших мигрантов, с 2002 по 2005 гг. увеличение прибывших мигрантов в ЦФО и РФ. В период 2007—2009 гг. происходит некоторое снижение миграционного притока в ЦФО и Московскую область, что может быть связано с периодом мирового экономического кризиса, который затронул и Россию. С 2009 г. по настоящее время отмечается плавное и незначительное увеличение миграционного притока, причем в ЦФО и Московскую область преимущественно за счет межрегиональной миграции.

Таким образом, численность населения МО в начале XXI века имеет тенденцию к увеличению в связи с притоком трудовых мигрантов в экономически и промышленно развитый регион России.

Воспроизводство населения

Рождаемость — важнейшая часть воспроизводства населения и, в конечном счете, она определяет рост (или убыль) народонаселения.

За последний 25-летний период в России произошли резкие изменения как в области экономики, социального положения граждан, культуры, так и в демографической ситуации. В ре-

зультате этих изменений отмечено значительное уменьшение рождаемости, увеличение общей смертности населения и особенно смертности в трудоспособном возрасте у мужчин и женщин, а также старение населения. Эти процессы затронули и Московскую область.

В Московской области с 2000 по 2015 годы коэффициент рождаемости увеличился с 7,3‰ до 12,9‰ (на 76,7%) и стал выше даже уровня 1990 года; в ЦФО с 2000 по 2015 годы коэффициент рождаемости повысился с 7,7‰ до 11,4‰ (на 48,1%) и немного стал выше уровня 1990 года; в РФ с 2000 по 2015 годы коэффициент рождаемости повысился с 8,7‰ до 13,3‰ (на 52,9%), однако остается ниже уровня 1990 года (рис. 4).

Суммарный коэффициент рождаемости представляет собой сумму возрастных коэффициентов рождаемости для возрастных групп населения в интервале 15—49 лет. Данный показатель свидетельствует сколько в среднем детей родила бы одна женщина на протяжении всего репродуктивного периода (15—49 лет) при сохранении в каждом возрасте уровня рождаемости того года, для которого вычислены возрастные коэффициенты. Величина коэффициента не зависит от возрастного состава населения и характеризует средний уровень рождаемости в данный календарный период.

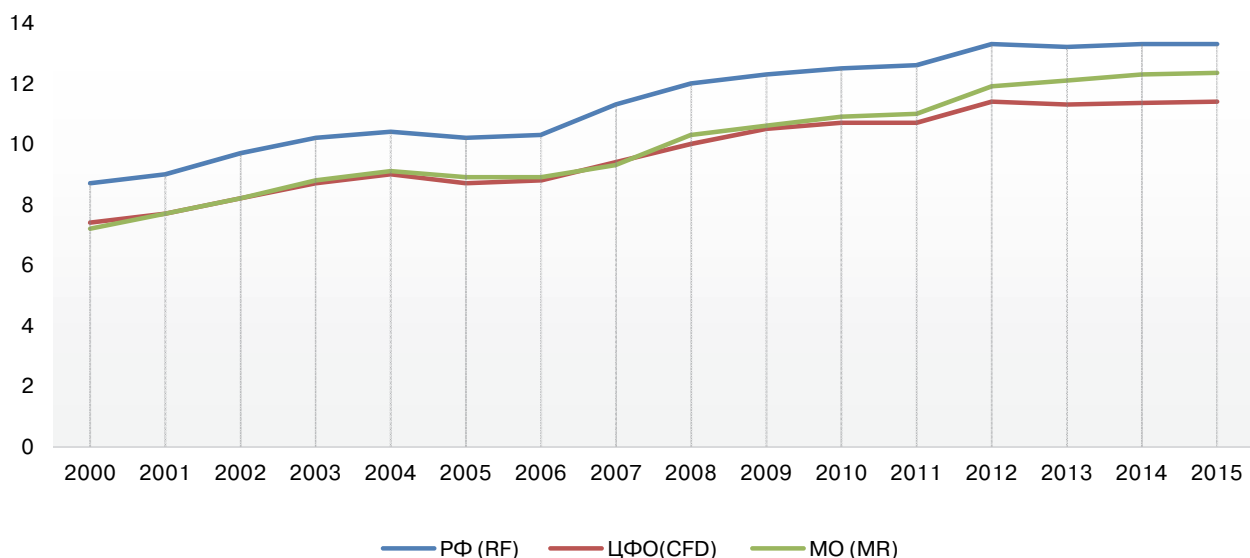


Рис. 4. Коэффициент рождаемости по РФ и отдельным регионам 2000—2015 гг. ‰ / **Figure 4.** Fertility rate in the Russian Federation and individual regions 2000—2015. ‰

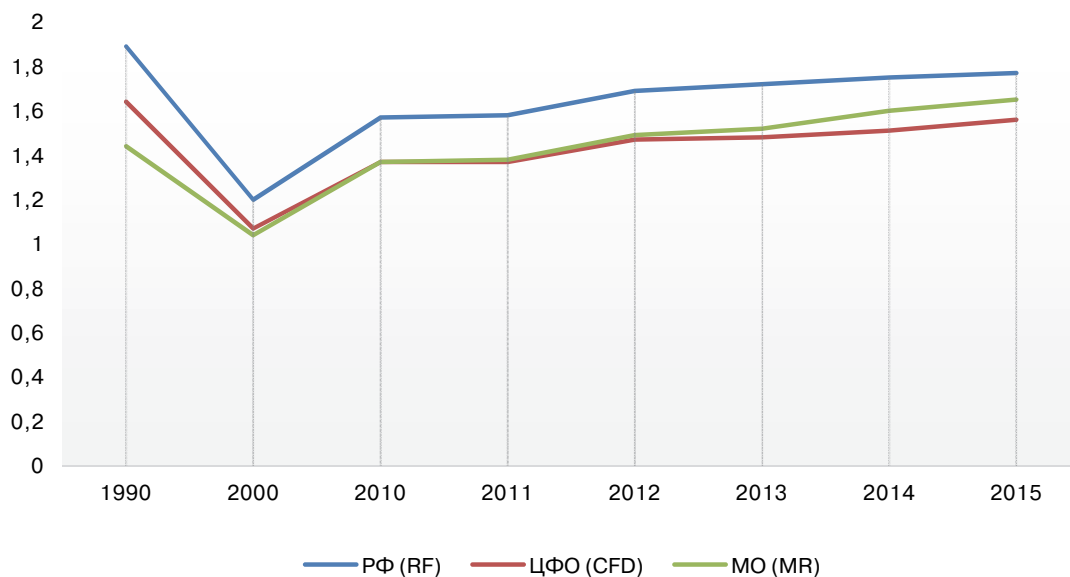


Рис. 5. Суммарный коэффициент рождаемости (среднее число рождений на одну женщину репродуктивного возраста) / **Figure 5.** Total fertility rate (average number of births per woman of reproductive age)

Анализ суммарного коэффициента рождаемости свидетельствует о том, что в Московской области сохраняется моноклеарный тип семьи (1—2-детная семья), т.е. нет расширенного воспроизводства населения. Данная тенденция отмечается и по РФ в целом (рис. 5).

Смертность населения

В показателях смертности находит отражение сложное взаимодействие демографических, социально-экономических, медико-социальных и других факторов, оказывающих прямое и косвенное влияние на уровень и тенденции смертно-

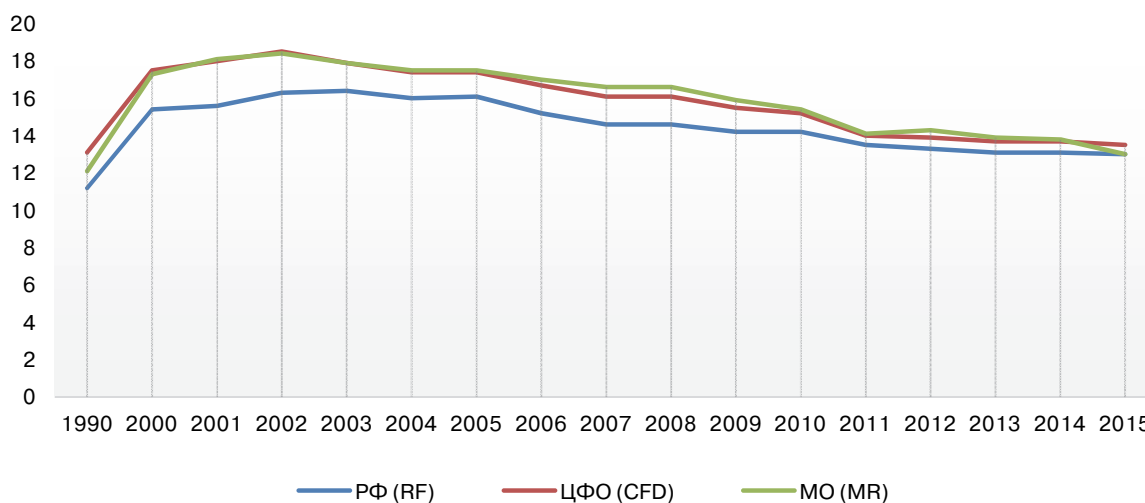


Рис. 6. Коэффициент общей смертности населения РФ в 1990, 2000—2015 гг. (%) /
Figure 6. Total mortality rate of the population of the Russian Federation
 in 1990, 2000—2015 (%)

сти, которая в известной степени характеризует состояние здоровья населения (Колесников Б.Л., 2007 и др.) [9].

Помимо влияния на численность населения смертность оказывает существенное воздействие на возрастную структуру, хотя ее роль в этом аспекте несколько меньше, чем рождаемость. С другой стороны, уровень смертности зависит от возрастного-полового состава населения, в том числе трудоспособного [10].

Анализируя показатели общей смертности по РФ, ЦФО, Московской области, следует отметить:

— в РФ коэффициент общей смертности за изучаемый период с 2000 г. по 2015 г. снизился на 15,6%, однако коэффициент в 2015 г. по отношению к 1990 г. на 16,1% выше (13,0‰);

— в ЦФО коэффициент общей смертности за изучаемый период с 2000 г. по 2015 г. снизился на 22,9%, однако коэффициент общей смертности в 2015 г. по сравнению с 1990 г. выше на 3,1% (13,5‰);

— в Московской области коэффициент общей смертности за изучаемый период с 2000 г. по 2015 г. снизился на 24,8%, однако коэффициент общей смертности в 2015 г. по сравнению с 1990 г. выше на 7,4% (13,0‰).

При формировании и изменении демографических процессов важную роль в исследуемой территории играет изменение характера возрастного-половой смертности и особенно у трудоспособного населения.

За изучаемый период с 2000 по 2015 гг. коэффициент общей смертности на 1000 человек уменьшился на 25%, среди мужчин на 29,5%, среди женщин на 17,9%. У детей за изучаемый период коэффициент смертности увеличился в 5 раз, причем у мальчиков в 4,5 раза, у девочек в 5,5 раза. У лиц трудоспособного возраста за изучаемый период коэффициент смертности уменьшился на 40,9%, причем у мужчин на 44,1%, у женщин на 32,7%. У лиц старше трудоспособного возраста за изучаемый период коэффициент общей смертности уменьшился на 25,1%, причем у мужчин на 26,1%, у женщин на 22,7%. Стоит отметить, что данные показатели возрастного-полового коэффициента смертности за 2015 год выше, чем в 1990 году (рис. 7).

С точки зрения потерь инвестиций (частных и государственных), которые были вложены в образование, воспитание, профессиональную подготовку, сохранение здоровья преждевременно умершего человека, наибольшую значимость имеет смертность в начале трудоспособного возраста.

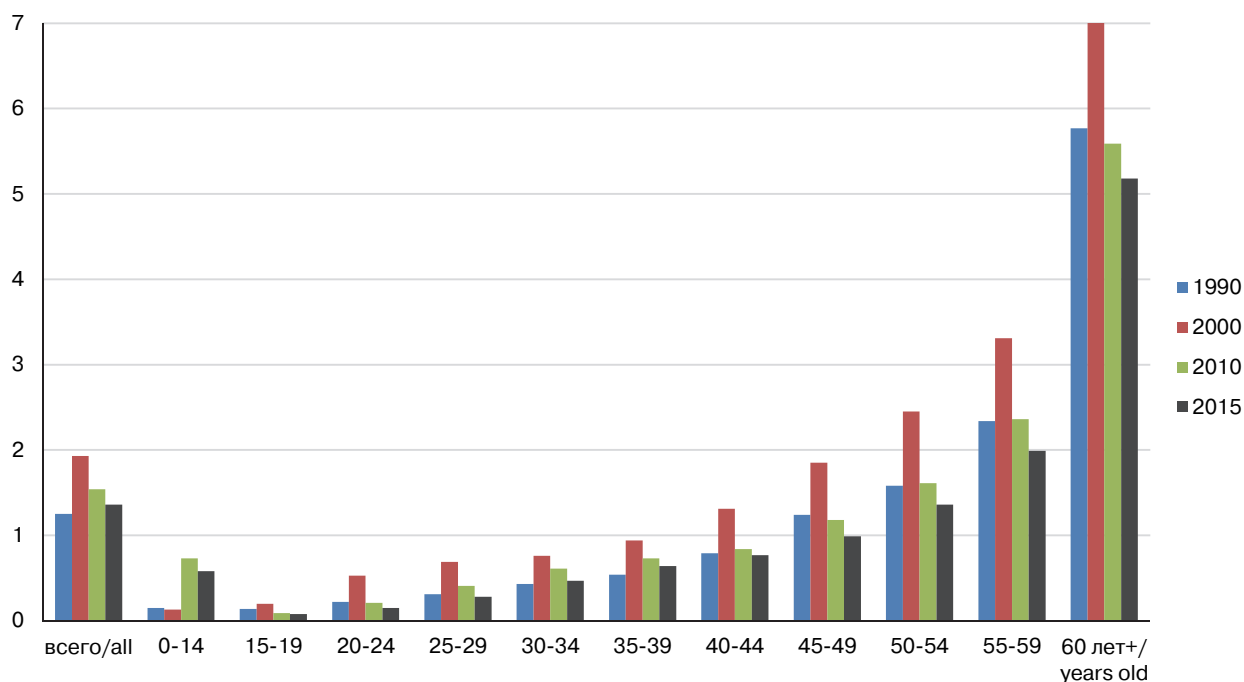


Рис. 7. Возрастно-половой коэффициент смертности населения в Московской области в 1990, 2000—2015 годы, ‰ (число умерших на 1000 человек) / **Figure 7.** Age-sex mortality rate in the Moscow region in 1990, 2000—2015 years (the number of deaths per 1000 people)

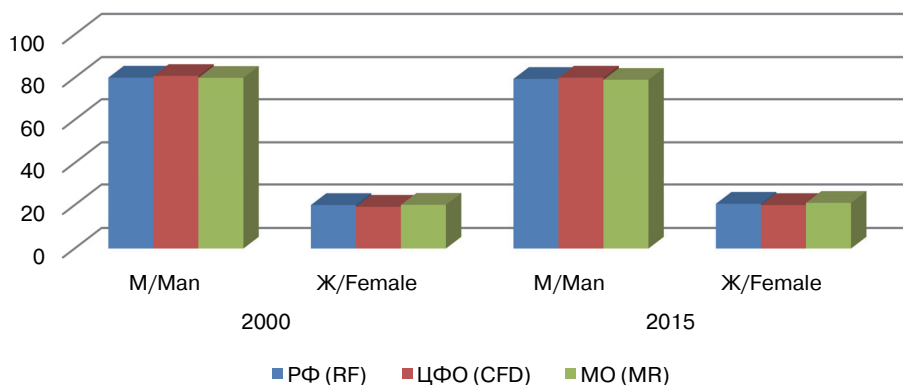


Рис. 8. Число умерших в трудоспособном возрасте в РФ, ЦФО, Московской области 2000 и 2015 гг. (в %) / **Figure 8.** Number of deaths in working age in Russia, Central Federal district, Moscow region 2000 and 2015 (in %)

Таблица 3 / Table 3

Коэффициент младенческой смертности (число детей умерших до 1 года), ‰ / Infant mortality rate (number of children who died before 1 year), ‰

| Территория / region | 1990 | 2000 | 2005 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| РФ (RF) | 17,4 | 15,3 | 11,0 | 7,5 | 7,4 | 8,6 | 8,2 | 7,4 | 6,5 |
| ЦФО (CFD) | 16,0 | 13,6 | 10,0 | 6,6 | 6,5 | 7,8 | 7,6 | 6,5 | 6,0 |
| МО (MR) | 15,1 | 13,3 | 9,8 | 6,7 | 6,1 | 7,4 | 7,1 | 6,8 | 4,8 |

За изучаемый период смертность населения трудоспособного возраста снизилась на всех территориях. Так, с 2000 по 2015 г. в РФ смертность трудоспособного населения снизилась в абсолютных значениях на 27,4%, в ЦФО на 31%, в Московской области на 29,2%. По полу отмечается стабильная тенденция в соотношении мужчин и женщин 1 : 4 (рис. 8). Стоит отметить и незначительную тенденцию на уменьшение доли мужчин и увеличение доли женщин в смертности трудоспособного населения на всех территориях за изучаемый период (в абсолютных значениях), что ранее отмечали и на других территориях [11].

Смертность в трудоспособном возрасте в Московской области за изучаемый период характеризуется тем, что доля умерших трудоспособного возраста в общей численности умерших велика — от 22,0 до 27,0%. У мужчин смертность достигает в трудоспособном возрасте до 41% от общей смертности, а по сравнению со смертностью в трудоспособном возрасте относительно женщин 79%, в связи с чем можно говорить о сверхсмертности мужчин трудоспособного возраста.

Количество женщин, умерших в трудоспособном возрасте, в 4 раза меньше, чем мужчин. Доля в общей численности умерших женщин от 9,1% до 11,2% за изучаемый период.

Стоит отметить тенденцию снижения младенческой смертности на изучаемых территориях. По сравнению с 1990 годом снижение младенческой смертности более существенное,

что говорит об эффективности работы педиатрических служб (табл. 3).

Естественный прирост (убыль) населения

Анализируя данные естественного движения населения, можно сделать вывод о том, что естественный прирост населения в Московской области в начале XXI века является отрицательным (убыль), но имеет тенденцию к положительной динамике. Так, за изучаемый период времени естественная убыль населения снизилась с $-10,0\%$ до $-0,1\%$ в Московской области.

Имея показатели воспроизводства населения, можно рассчитать показатель степени экономичности роста населения (оборота населения) как отношение естественного прироста к суммированию родившихся и умерших в течение года, умноженное на сто, он дает величину оборота населения, т.е. экономичность роста населения. По методике М.В. Курмана (1976) (цит. по А.С. Милловидову, 1983) [12, 13] нами рассчитан показатель экономичности роста (оборота) населения Московской области (табл. 4).

Из приведенных выше данных видно, что степень экономичности роста населения Московской области имеет отрицательное значение с 1990 года до 2015 года, когда отмечается положительное значение степени экономичности роста населения. Это свидетельствует о том, что показатели экономичности роста населения Московской области претерпевают разные формы экономического развития за счет повышающегося, а затем снижающегося уровня смертности.

Таблица 4 / Table 4

Степень экономичности роста населения МО в 1990, 2000—2015 гг., % /
The degree of economic growth of the MR population in 1990, 2000—2015, %

| Год | Число родившихся, тыс. человек / Number of births, thousand people | Число умерших, тыс. человек / Number of deaths, thousand people | Естественный прирост (убыль), ‰ / Natural increase (diminish) | Сумма родившихся и умерших, тыс. человек / result of births and deaths, thousand people | Степень экономичности роста населения / Degree of economy of population growth |
|------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1990 | 68,4 | 81,6 | -1 | 150 | $-1/150 \cdot 100 = -0,67$ |
| 2000 | 47,7 | 112,5 | -1 | 160,2 | $-1/160,2 \cdot 100 = -0,62$ |
| 2010 | 76,9 | 108,9 | -1 | 185,8 | $-1/185,8 \cdot 100 = -0,54$ |
| 2015 | 94,1 | 94,2 | 1 | 188,3 | $1/188,3 \cdot 100 = 0,53$ |

Таблица 5 / Table 5

**Средняя продолжительность предстоящей жизни населения Российской Федерации,
Центрального федерального округа, Московской области /
The average life expectancy of the population of the Russian Federation,
the Central Federal district, the Moscow region**

| Территория, годы / Region, years | Все население/ all population | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------|
| | Оба пола / Both sexes | Мужчины / Man | Женщины / Female |
| Российская Федерация (RF) | | | |
| 2000 | 65,27 | 59,00 | 72,20 |
| 2010 | 68,94 | 63,09 | 74,88 |
| 2015 | 71,39 | 65,92 | 76,71 |
| ЦФО (CFD) | | | |
| 2000 | 65,53 | 59,10 | 72,48 |
| 2010 | 69,93 | 64,17 | 75,65 |
| 2015 | 72,72 | 67,49 | 77,71 |
| Московская область (MR) | | | |
| 2000 | 65,23 | 58,53 | 72,56 |
| 2010 | 69,13 | 63,29 | 74,92 |
| 2015 | 72,26 | 67,05 | 77,12 |

Важно отметить, что данный показатель легко рассчитывается и характеризует только количественную сторону процессов рождаемости и смертности, но при этом, на наш взгляд, добавляет ряд дополнительных штрихов в анализ особенностей демографического развития любой территории.

Одним из показателей общественного здоровья, соединяющим в себе все демографические процессы, является средняя продолжительность предстоящей жизни (СППЖ). Анализ приведенных данных (табл. 5) показал, что за изучаемый период времени показатель СППЖ увеличился на всех территориях, хотя и остается ниже, чем в странах-лидерах по СППЖ (Гонконг, Сингапур, Исландия, Япония, Швеция, Финляндия, Норвегия, Испания и т.д.) [14].

В Московской области показатель СППЖ в 2015 году составил у мужчин 67,05, а у женщин 77,12 лет. Таким образом, женщины живут на 10,07 лет дольше, чем мужчины. По сравнению с 2000 годом в Московской области СППЖ увеличилось у обоих полов с 65,23 до 72,26 лет к 2015 году (+7,03 лет).

Выводы

Таким образом, численность населения Московской области в начале XXI века продолжает увеличиваться. Это увеличение происходит в ос-

новном за счет мигрантов, прибывающих из соседних регионов страны и зарубежья.

Мужчин в Московской области проживает 46,2%, а женщин 53,8%, т.е. женщин больше, чем мужчин, что в свою очередь может способствовать повышению рождаемости в области в будущем.

В Московской области мальчиков рождается больше, чем девочек, на 6%, и это преимущество сохраняется до 30-летнего возраста. А начиная с 35 лет количество женщин начинает преобладать над количеством мужчин на 3,5%. Данная тенденция сохраняется до 75 лет и старше.

Самое значительное преимущество количества женщин над количеством мужчин в трудоспособном возрасте отмечается в 50—59 лет и составляет 35%. А в дальнейшем преимущество сохраняется и даже увеличивается.

По данным переписи населения за 2010 год, население Московской области имеет средний возраст 43,3 года (мужчины — 37,3 лет, женщины — 42,9 лет). Таким образом, население Московской области чуть старше, чем население Российской Федерации, где средний возраст составляет 39 лет.

Возрастные группы населения области формируются по регрессивному типу: дети — 15,9%; трудоспособное население — 59,8%, а лиц старше трудоспособного возраста — 24,3%. Экономико-

демографическая нагрузка детьми и пожилыми на трудоспособное население составляет более 40%. Увеличение экономико-демографической нагрузки преимущественно происходит за счет лиц старше трудоспособного населения, что говорит о том, что в будущем трудовых ресурсов в промышленно развитой области убавится и при сохранении тенденции увеличится экономико-демографическая нагрузка на трудоспособное население. Поэтому в данной ситуации приток трудовых мигрантов оправдан, тем более что он идет в основном за счет мигрантов трудоспособного возраста.

Коэффициент рождаемости в регионе с 2000 по 2015 годы повысился на 76,7% и стал выше уровня 1990 года, что несколько отличается от показателей других территорий.

Анализ суммарного коэффициента рождаемости свидетельствует о том, что в Московской области сохраняется мононуклеарный тип семьи (1—2-детная семья), т.е. нет расширенного воспроизводства населения. Данная тенденция отмечается и по Российской Федерации в целом.

В начале XXI века коэффициенты рождаемости в странах Запада, за исключением США, находятся ниже уровня замещения и сохраняются в течение нескольких десятилетий в Западной Европе. Суммарный коэффициент рождаемости, отражающий репродуктивное поведение женщин, которые начали рожать детей 15—20 лет назад, упал ниже уровня замещения почти во всех странах Западной Европы [15—17].

Особенность смертности населения Московской области заключается в том, что у детей и особенно в трудоспособном возрасте коэффициент смертности выше у мужчин, чем женщин. У мужчин смертность доходит в трудоспособном возрасте до 41% от общей смертности. Количество женщин, умерших в трудоспособном возрасте, в 4 раза меньше, чем мужчин. Хотя отмечается тенденция на увеличение смертности и среди женщин во всех возрастах, особенно в трудоспособном возрасте.

Естественный прирост населения Московской области за 15 лет XXI века имеет небольшое, но отрицательное значение, так как население убывает, а увеличение численности населения идет преимущественно за счет высокой миграции.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в Московской области имеет место сверхсмертность мужчин трудоспособного возраста. Этот показатель оказывает большое влияние на демографическую ситуацию в регионе, которая, в свою очередь, оказывает влияние на формирование социально-экономического благополучия региона и страны.

Библиографический список

1. *Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения* / под науч. ред. О.П. Щепина, В.А. Медик. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 384 с.
2. *Малхазова С.М., Семенова В.Ю., Шартова Н.В., Гуров А.Н.* Здоровье населения Московской области. Медико-географические аспекты. М.: ГЕОС, 2010. 110 с.
3. *Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики.* Режим доступа: <http://www.gks.ru>.
4. *Демографический ежегодник России.* 2000: Стат. сб. М.: Росстат; 2001. 242 с.
5. *Демографический ежегодник России.* 2010: Стат. сб. М.: Росстат; 2011. 557 с.
6. *Демографический ежегодник России.* 2015: Стат. сб. М.: Росстат; 2016. 321 с.
7. *Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году.* Стат. справочник / Минздрав России. М., 2017. 254 с.
8. *Медик В.А., Токмачев М.С.* Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина; 2006. 528 с.
9. *Колесников Б.Л.* Состояние здоровья и демографические процессы населения Оренбургском регионе в начале XXI века / под ред. И.В. Лебедевой. М.: Медицина, 2007. 168 с.
10. *Лебедев А.А., Лебедева И.В., Жузжанов О.Т.* Основа развития общества — инвестиции в здоровье человека. Алма-Ата, 1986. 233 с.
11. *Волков В.В.* Состояние здоровья населения и демографические процессы муниципального промышленного образования субъекта Российской Федерации: на примере муниципального образования г. Тольятти. Оренбург, 2013. 51 с.
12. *Курман М.В.* Актуальные вопросы демографии. М., 1976. С. 220.

13. Миловидов А.С. Годы жизни и годы труда. М.: Финансы и статистика, 1983. 117 с.
14. ВОЗ. *Мировая статистика*. Доклад «Ожидаемая продолжительность жизни и ожидаемая продолжительность жизни». Данные по странам. 2016. Режим доступа: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>
15. Coleman D. Immigration and Ethnic Change in Low-fertility Countries: A Third Demographic Transition (Statistical data) // *Population and Development Rev.* 2006. Sept. № 32(3). P. 401—446. Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1728-4457.2006.00131.x>
16. Easterlin R. The Birth Dearth, Aging, and the Economy // Human Capital a. Economic Development / S. Asefa, W.-Ch. Huang (eds). Kalamazoo, MI: W.E. Upjohn Inst. for Employment Research. 1994. P.11—35. Режим доступа: https://research.upjohn.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1198&context=up_press
17. Lanzieri G. Is Fertility Converging across the Member States of the European Union? / Eurostat, Work Session on Demographic Projections, Lisbon, 2010. P. 138.
7. *Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2016. Statistical handbook*. Moscow: Ministry of health of Russia; 2017. 254p. (In Russ.)
8. Medik VA, Tokmachev MS. *Guide to Health and Health Statistics*. Moscow: Medicine; 2006. 528p. (In Russ.)
9. Kolesnikov BL. *The state of health and demographic processes in the Orenburg region at the beginning of the XXI century*. Ed. Lebedeva IV. Moscow: Medicine; 2007. 168p. (In Russ.)
10. Lebedev AA, Lebedeva IV, Zhusjanov OT. *Basis for the development of society — investment in human health*. Alma-Ata; 1986. 233p. (In Russ.)
11. Volkov VV. *State of health of the population and demographic processes of municipal industrial formation of the subject of the Russian Federation: on the example of municipal formation-Togliatti*. Orenburg; 2013. 51p. (In Russ.)
12. Kurman MV. *Actual issues of demography*. Moscow: Statistics; 1976. 220p. (In Russ.)
13. Milovidov AS. *Years of life and years of work*. Moscow: Finance and statistics; 1983. 117p.
14. WHO. World statistics. *Report “Life expectancy and Healthy life expectancy”*. Country data. 2016. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>
15. Coleman D. *Immigration and Ethnic Change in Low-fertility Countries: A Third Demographic Transition*. (Statistical data.) *Population and Development Rev.* 2006 Sept; 32(3): 401—46. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1728-4457.2006.00131.x>
16. Easterlin R. *The Birt Dearth, Aging, and the Economy*. In: Asefa S, Huang WCh, editors. *Human Capital and Economic Development*. Kalamazoo: MI: W. E. Upjohn Inst. for Employment Research; 1994. p.11—35. Available from: https://research.upjohn.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1198&context=up_press
17. Lanzieri G. *Is Fertility Converging across the Member States of the European Union?* Eurostat, Work Session on Demographic Projections. Lisbon; 2010. 137p.

References

1. Schepin OP, Medic VA. *Health of the region’s population and health priorities*. Moscow:Geotar-Media; 2010. 384 p. (In Russ.)
2. Malkhazova SM, Semenova VYu, Shartova NV, Gurov AN. *Health of the population of the Moscow region. Medical and geographical aspects*. Moscow: GEOS; 2010. 110 p. (In Russ.)
3. *Official website of the Federal state statistics service*. Available from: <http://www.gks.ru> (In Russ.)
4. *Demographic Yearbook of Russia. 2000. Statistical handbook*. Moscow: Rosstat; 2001. 242p. (In Russ.)
5. *Demographic Yearbook of Russia. 2010. Statistical handbook*. Moscow: Rosstat; 2011. 557p. (In Russ.)
6. *Demographic Yearbook of Russia. 2015. Statistical handbook*. Moscow: Rosstat; 2016. 321p. (In Russ.)

Ответственный за переписку: Оленин Ярослав Анатольевич, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия.

E-mail: jarosol@mail.ru

Оленин Я.А. SPIN-код: 3306-2258, ORCID: 0000-0002-0972-6102

Лебедева И.В. SPIN-код: 4722-9051, ORCID: 0000-0002-0238-367X

Corresponding Author: Olenin Yaroslav Anatolyevich, graduate student of the Department of public health and healthcare “Moscow state medical and dental University. A.I. Evdokimov” Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

E-mail: jarosol@mail.ru

Y.A. Olenin ORCID: 0000-0002-0972-6102

I.V. Lebedeva ORCID: 0000-0002-0238-367X



**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION. RESEARCH ARTICLE**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-431-441

Методика формирования гуманистических ценностей у студентов медицинских вузов в процессе изучения дисциплины «внутренние болезни»

**М.В. Алексеев, К.А. Фомина, Л.Д. Макоева,
К.И. Теблов, Г.В. Аркадьева**

Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность:* в статье рассматривается актуальная проблема духовно-нравственного воспитания студентов в медицинских вузах. *Цель исследования:* проектирование практических занятий и оригинальных заданий для студентов медицинских вузов, направленных на формирование общекультурных (ОК) и профессиональных компетенций (ПК). *Материалы и методы:* предложена новаторская методика организации и проведения практического занятия по дисциплине «Внутренние болезни». В исследовании приняли участие 123 студента (64 и 59 — в экспериментальной и контрольной группах соответственно). *Результаты:* в экспериментальной группе средний балл за занятие по результатам итогового тестового контроля составил 89%, в контрольной — лишь 78%, а общий уровень знаний увеличился на 9% по сравнению с контрольной. *Заключение:* эффективность предложенной методики обучения подтверждена результатами педагогического эксперимента и способствует формированию ОК и ПК.

Ключевые слова: гуманистические ценности, воспитание, общекультурные компетенции, медицинский университет

Вклад авторов. Алексеев М.В., Теблов К.И. — концепция и дизайн исследования; Фомина К.А., Аркадьева Г.В. — сбор и обработка материалов; Фомина К.А., Макоева Л.Д. — анализ полученных данных, написание текста.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 22.06.2019. Принята 09.12.2019

Для цитирования: Алексеев М.В., Фомина К.А., Макоева Л.Д., Теблов К.И., Аркадьева Г.В. Методика формирования гуманистических ценностей у студентов медицинских вузов в процессе изучения дисциплины «Внутренние болезни» // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 431–441. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-431-441

© Alekseev M.V., Fomina K.A., Makoeva L.D., Tebloev K.I., Arkad'eva G.V., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Methods of Forming Humanistic Values in Students of Medical Universities in the Process of Learning a Discipline “Internal Diseases”

M.V. Alekseev, K.A. Fomina, L.D. Makoeva,
K.I. Tebloev, G.V. Arkad'eva

Evdokimov Moscow state medical and dental University, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Actuality:* the article deals with the actual problem of spiritual and moral education of students in medical schools. *Aim:* design of practical classes and original tasks for medical students aimed at the formation of general cultural and professional competencies. *Materials and methods:* the innovative method of organization and practical training on the discipline “Internal diseases” is offered. The study included 123 students (64 and 59 in the experimental and control groups, respectively). *Results:* in the experimental group, the average score for the lesson according to the results of the final test control was 89%, in the control group — only 78%, and the overall level of knowledge increased by 9% compared to the control. *Conclusion:* the effectiveness of the proposed method of training is confirmed by the results of the pedagogical experiment and contributes to the formation of General cultural and professional competencies.

Key words: humanistic values, cultural competence, upbringing, medical school

Author Contributions. Alekseev M.V., Tebloev K.I. — research concept and design; Fomina K.A., Arkad'eva G.V. — collection and processing of materials; Fomina K.A., Makoeva L.D. — analysis of the data, writing text.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.06.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Alekseev MV, Fomina KA, Makoeva LD, Tebloev KI, Arkad'eva GV. Methods of forming humanistic values in students of medical universities in the process of learning a discipline “Internal diseases”. *RUDN Journal of Medicine*, 2019 Dec; 23(4): 431—441. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-431-441

В настоящее время в современном российском здравоохранении сложилась непростая ситуация. Из оказания медицинской помощи она превратилась в сферу рыночного предоставления услуг, перестала опираться на гуманистические ценности [1, 2].

Духовно-нравственное воспитание студентов — одна из важнейших задач Российского государства [3, 4].

В Концепции модернизации образования на период до 2020 г. указано, что «воспитание должно стать не отдельным элементом внеурочного педагогического действия, а необходимой органичной составляющей педагогической деятельности, интегрированной в общий процесс обучения и развития. Важнейшие задачи воспитания — формирование гражданской ответственности и правового самосознания, российской

идентичности, духовности и культуры, инициативности, самостоятельности, толерантности» [3, 4].

Великий русский педагог К.Д. Ушинский считал, что воспитание должно опираться на национальные особенности, народные традиции, именно этот путь верный, продуктивный. По мнению российского ученого-педагога А.М. Новикова, суть национальной идеи России в нынешних условиях могут составить 3 обобщающие ценности — духовность, народность, державность [5].

Педагогический опыт показывает, что существующая система подготовки будущих врачей недостаточно использует имеющийся потенциал различных дисциплин на 2-й ступени обучения в медицинском вузе и не в полной мере учитывает требования, предъявляемые обществом к личностным качествам врача.



Рис. 1. Становление личности будущего врача

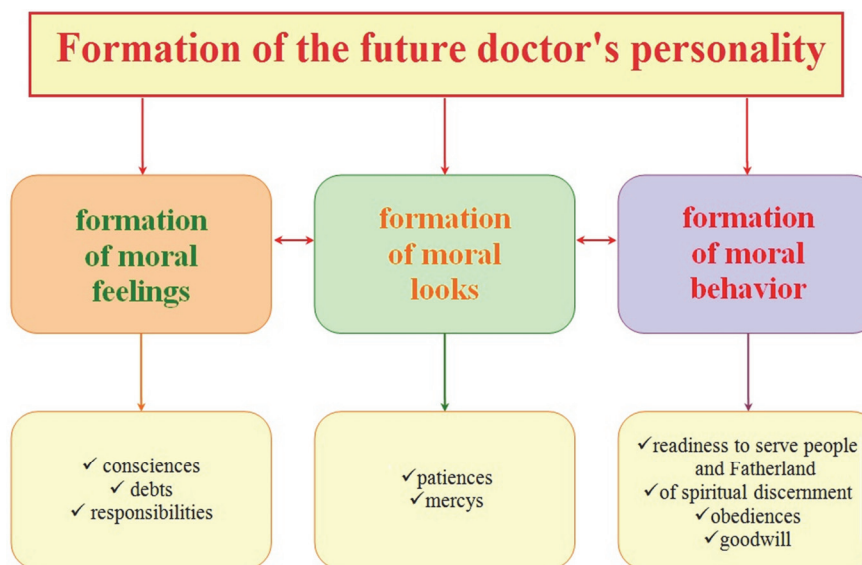


Figure 1. Formation of the future doctor's personality

Однако высшие медицинские учреждения должны быть не просто «кузницей кадров», а способствовать также развитию высоконравственной, духовной личности. Без формирования у студентов нравственных чувств, облика и поведения невозможно становление личности будущего врача (рис. 1) [1, 2, 6—10]. Еще В.М. Бехтерев писал: «Если больному после разговора с врачом не становится легче, то ему не место в медицине».

М.В. Алексеев (кандидат педагогических наук, доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологи-

ческий университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) с целью анализа сложного феномена «Врач» предложил разделение его на компоненты. Условно это может быть представлено в виде формулы «Врач» = «Человек» + «Специалист». Эта формула была реализована в признанной одной из лучших в мире отечественной школе врачей (рис. 2). Врачей нашей Отчизны всегда объединяли такие общие качества, как высокий профессионализм и высоконравственные ценности. Служение своему делу и пациенту было для них главной целью жизни.



Рис. 2. Формула «Врач»

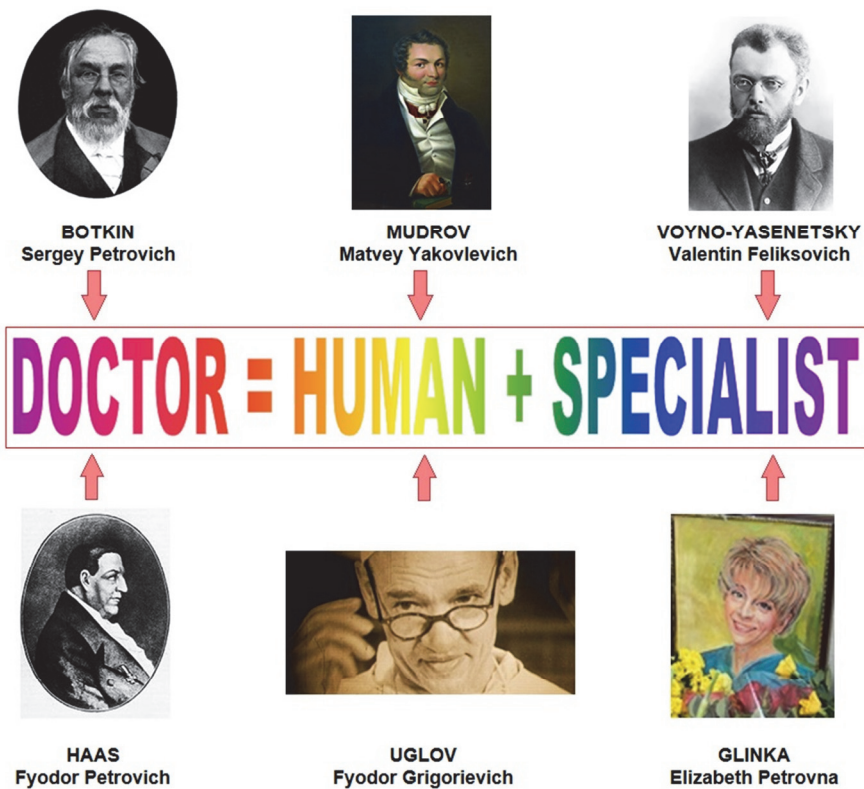


Figure 2. The Formula of "The Doctor"

Авторы приводят новаторскую методику организации и проведения практических занятий по дисциплине «Внутренние болезни». На примере практического занятия по теме «Дифференциальная диагностика заболеваний, проявляющихся бронхообструктивным синдромом. Принципы лечения» мы попытались реализовать предложенную «формулу» [11].

Цель исследования: проектирование практических занятий и различных заданий для студентов по дисциплине «Внутренние болезни», направленных на формирование общекультурных (ОК) и профессиональных компетенций (ПК).

Задачи исследования:

1. Проанализировать существующий опыт обучения и воспитания в высшей медицинской школе.

2. Предложить методику обучения и воспитания, направленную на формирование гуманистических ценностей по дисциплине «Внутренние болезни».

3. Апробировать на учебном занятии предложенную методику обучения и проанализировать полученные результаты.

Материал и методы

В педагогическом эксперименте принимали участие 12 учебных групп ($n = 123$ человека) 6-го курса — 6 экспериментальных групп ($n = 64$ человека) и 6 контрольных групп ($n = 59$ человек).

Практическое занятие по разработанной нами методике обучения состояло из нескольких этапов.

1. Социологическое анкетирование с целью узнать, представляют ли студенты масштабы распространенности и социальную значимость хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы (ХОБЛ и БА), сталкивались ли они в жизни с такими больными, знают ли об истории возникновения и изучения этих заболеваний; известно ли им об знаменитых людях, страдающих ХОБЛ и БА.

2. Контроль исходного уровня знаний (тестирование).

3. Введение в проблему (вступительное слово преподавателя). Весьма важным на данном этапе обучения является формирование профессиональных качеств будущего врача, одним из которых является его эрудиция. Образование — это процесс, связанный с изучением учащимся культурных образцов и обязательным следованием им. С помощью заранее подготовленной презентации педагог объясняет социальную значимость и исторические аспекты изучения ХОБЛ и БА, делает обзор о российских и международных рекомендациях по диагностике и лечению этих заболеваний, разработанных ведущими в мире пульмонологами, существовании астмашкол, в которых проводится обучение больных, международных дней борьбы с ХОБЛ, БА и курением, а также о становлении отечественной школы пульмонологов и известных людях, страдающих БА.

4. Проверка домашнего задания — проводится разбор заданных на дом ситуационных задач, их содержание представлено в виде описания типичных клинических случаев, которые встречаются в практике врача.

5. Решение учебно-воспитательных задач (УВЗ), разработанных нами для обеспечения образовательно-воспитательного процесса (рис. 3).

В отличие от типичных задач, обычно решаемых студентами, в этих задачах приводится не только клиническая ситуация, но также перед студентом ставится этико-деонтологическая проблема, рассматривается определенная модель поведения «врач—пациент» («положительная» или «отрицательная»), врачебная ошибка, дилемма.

6. Ролевая игра — современный метод обучения, основанный на групповой форме работы учащихся [12]. Педагог заранее подбирает клиническую ситуацию по теме занятия, продумывает сценарий игры и готовит необходимую медицинскую документацию (лабораторные анализы и инструментальные методы обследования), распределяет роли студентам — пациент, врач-терапевт, врачи функциональной и лабораторной диагностики, заведующий отделением, родственники пациента и т.д.

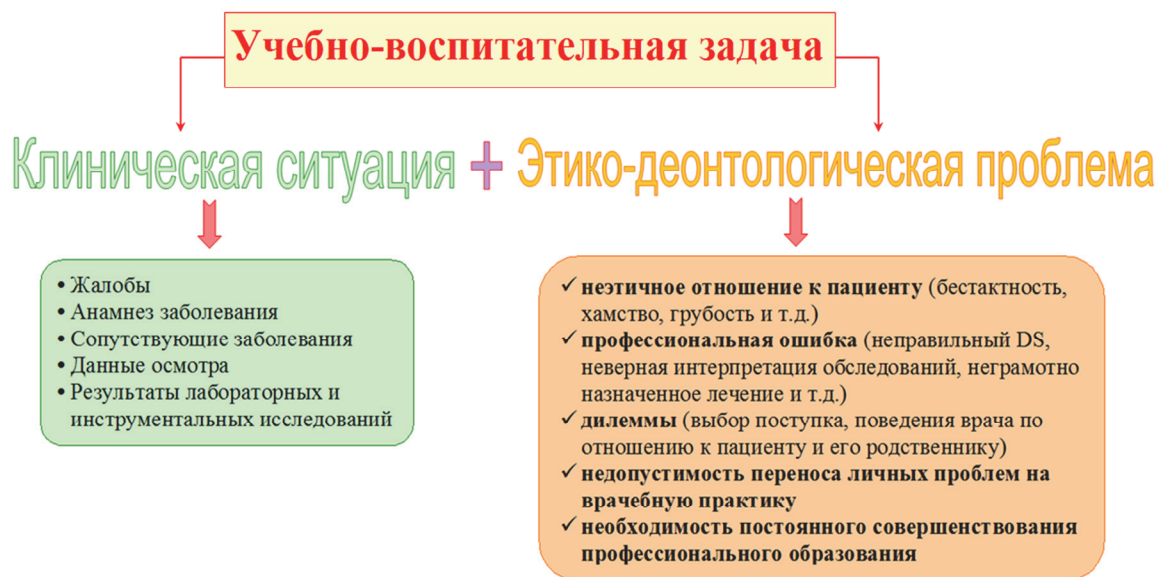


Рис. 3. Учебно-воспитательная задача

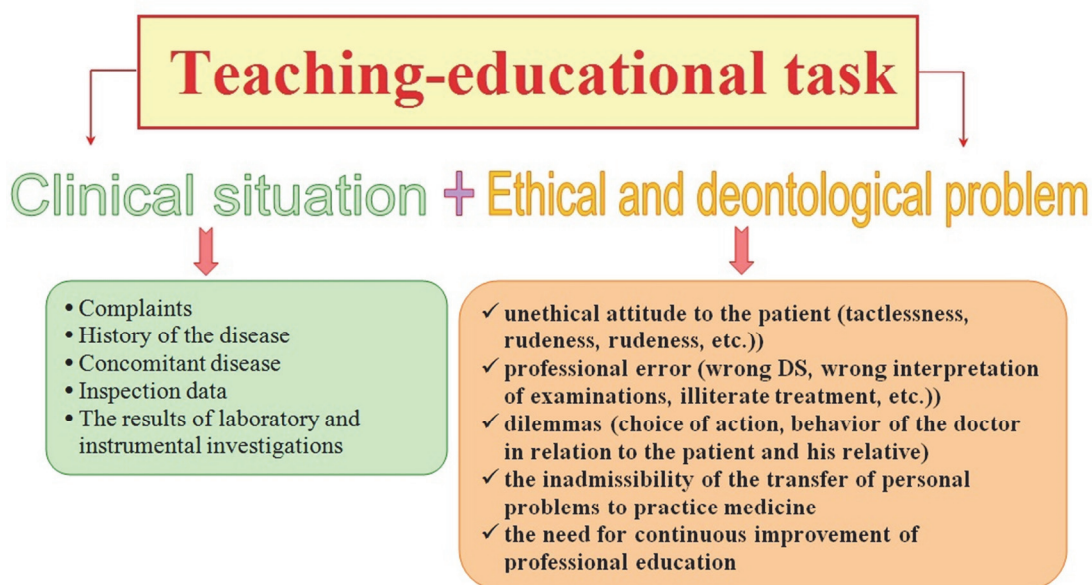


Figure 3. Teaching-educational task

7. Курация больных — этот этап очень важен: учащиеся знакомятся с ведением медицинской документации, со спецификой работы врача, учатся культурному общению с пациентами, отработывают мануальные навыки, интерпретируют инструментальные и лабораторные данные обследований, анализируют лечение. Таким образом, формируется клиническое мышление будущих врачей.

На этом этапе нами была организована работа в малых группах. Часть студентов (5—6 человек) отправляется с преподавателем на курацию пациентов, вторая часть — принимает участие в следующем этапе (этап 8), имеющем характер соревнования.

8. Деловая игра (решение кроссворда) — часть заданий кроссворда содержит вопросы, относящиеся непосредственно к теме занятия, дру-

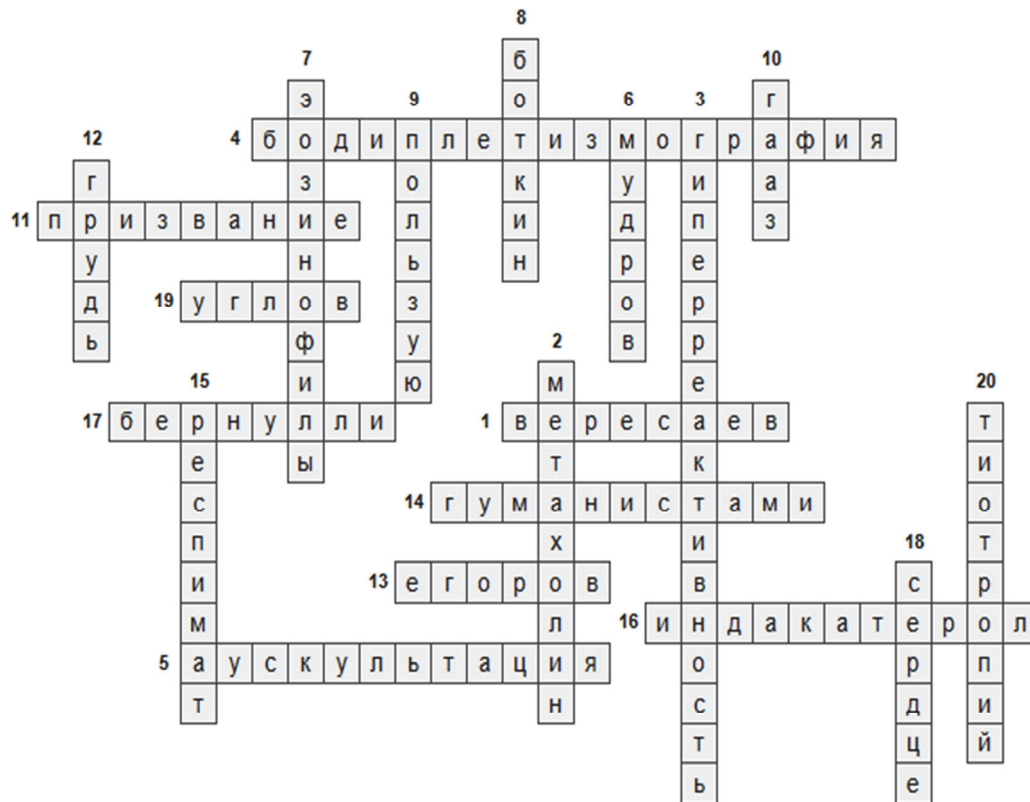


Рис. 4. Задание-кроссворд

Figure 4. Task-crossword

(1 — Veresayev, 2 — methacholine, 3 — hyperactivity, 4 — bodyplethysmography, 5 — auscultation, 6 — Mudrov, 7 — eosinophilia, 8 — Botkin, 9 — use, 10 — Haas, 11 — mission, 12 — chest, 13 — Egorov, 14 — humanists, 15 — respimat, 16 — indacaterol, 17 — Bernoulli, 18 — heart, 19 — Uglov, 20 — tiotropy)

гая же часть — вопросы, ответы на которые расширяют кругозор (эрудицию) учащихся (рис. 4).

После чего происходит смена деятельности малыми группами, а далее совместное обсуждение курации и решения кроссворда — определяется группа, с большим успехом справившаяся с заданием.

9. Контроль итогового уровня знаний (тестирование).

10. Повторное анкетирование.

11. Тест на доброжелательность по шкале Д. Кэмпбелла — определяет уровень расположенности к другим, дружелюбия, благожелательности у тестируемого — необходимых качеств для будущих врачей.

Экспериментальная группа обучалась по предлагаемой нами методике, направленной на формирование ОК и ПК.

Группа контроля проходила обучение по стандартной методике: решение студентами типовых задач, курация больных.

Статистическая обработка проводилась в пакете статистических программ IBM SPSS Statistics 22. С помощью *t*-критерия Стьюдента рассчитывалось среднее значение и сравнение средних значений в двух независимых выборках. Различия между группами считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Рассмотрение рекомендованных рабочими программами учебных пособий и учебников по дисциплине «Внутренние болезни» выявило, что они не направлены на формирование гуманистически развитой личности.

Приводим результаты педагогического эксперимента.

Социологическое анкетирование до занятия выявило, что в экспериментальной группе подавляющее большинство студентов (98%) не имело представлений о социальной значимости и не знало историю изучения ХОБЛ и БА. Большая часть студентов (72%) не знали имен известных людей, страдающих этими заболеваниями. В то же время значительная часть студентов (91%) ранее встречали пациентов с ХОБЛ и БА [11].

И в экспериментальной, и в контрольной группе проводилось исходное и итоговое тестирование уровня знаний студентов, результаты которого приведены в табл. 1.

Из таблицы 1 следует, что уровень знаний в экспериментальной группе студентов повысился на 16% по сравнению с исходным. Уровень знаний студентов, обучавшихся по традиционной

методике (контрольная группа), увеличился лишь на 7%.

Таким образом, после проведения занятия с использованием оригинальной методики обучения в экспериментальной группе уровень знаний увеличился на 9% по сравнению с контрольной группой [11].

Повторное социологическое анкетирование экспериментальной группы после занятия показало, что всем (100%) студентам было интересно узнать об истории возникновения ХОБЛ и БА, о социальной значимости проблемы, выдающихся людях, страдающих этими заболеваниями, формировании отечественной школы пульмонологов. Все студенты (100%) считают, что в учебный процесс необходимо включать деловые игры и учебно-воспитательные задачи [11].

Результаты теста на доброжелательность приведены в табл. 2.

Таблица 1

Результаты исходного и итогового тестирования уровня знаний студентов

| Изучаемая группа | n^1 | Исходное тестирование, % | Итоговое тестирование, % | Прирост показателей знаний ² , % |
|-------------------|-------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
| Экспериментальная | 64 | 73 | 89* | +16 |
| Контрольная | 59 | 71 | 78* | +7 |

¹ n — количество студентов в исследуемой группе.

²Прирост показателей знаний рассчитывался как вычитание показателей итогового и исходного тестирования.

* $p < 0,05$.

Table 1

Results of initial and final testing of students' knowledge level

| Study group | n^1 | Initial testing, % | Final testing, % | Increase in knowledge indicators ² , % |
|------------------|-------|--------------------|------------------|---------------------------------------------------|
| The experimental | 64 | 73 | 89* | +16 |
| Control | 59 | 71 | 78* | +7 |

¹ n — number of students in the study group.

²The growth of indicators of the knowledge was calculated as the subtraction of the indices of the final and initial test.

* $p < 0.05$.

Таблица 2

Тест на доброжелательность

| Изучаемая группа | n | Уровень доброжелательного отношения к другим людям, % | | |
|-------------------|-----|-------------------------------------------------------|---------|---------|
| | | Низкий | Средний | Высокий |
| Экспериментальная | 64 | — | 33 | 67* |
| Контрольная | 59 | 15 | 51 | 34* |

n — количество студентов в исследуемой группе.

* $p < 0,05$.

Test of benevolence

| Studygroup | n | Level of benevolent attitude to other people, % | | |
|------------------|----|-------------------------------------------------|--------|------|
| | | Low | Medium | High |
| The experimental | 64 | — | 33 | 67* |
| Control | 59 | 15 | 51 | 34* |

n — number of students in the study group

*p < 0.05.

Проведение теста на доброжелательность выявило, что в ходе обучения по предложенной нами методике количество студентов с низким уровнем доброжелательного отношения к другим людям стало меньше, чем в контрольной группе [11].

Обсуждение

Учитывая сложившиеся в современных российских условиях непростые межличностные отношения «врач—пациент», потерю нравственных ориентиров у молодого поколения, задачей преподавателей медицинского вуза является не только подготовка высоких профессионалов, но и становление высоконравственной личности будущего врача.

На примере организации одного практического занятия мы попытались осуществить реализацию предложенной М.В. Алексеевым формулы: «Врач» = «Человек» + «Специалист».

Внедренная технология позволяет наряду с базовым включить в содержание образования дополнительную информацию, не вошедшую в рекомендуемые вузовские учебники по дисциплине «Внутренние болезни».

Результаты педагогического эксперимента показали эффективность предложенной нами методики обучения.

Очень важно отметить, что решение студентами проблем, поставленных в учебно-воспитательных задачах, деловые игры — приближает практическое занятие к работе врача в реальных условиях, развивает коммуникативные способности и клиническое мышление, а также является одним из эффективных способов формирования как профессиональных качеств, так и личностных

качеств будущего врача, т.е. закладывания у них морально-нравственной базы, а также повышения уровня его эрудиции и расширения кругозора.

Экспертная оценка преподавателем (педагогическое наблюдение) показывает, что проведение занятия с использованием предложенной методики повышает у студентов мотивацию к обучению, собственную самооценку и интерес к выбранной профессии. Это же отметили и сами студенты при подведении итогов экспериментального занятия (в ходе обсуждения его с преподавателем).

Разработанные нами рекомендации могут послужить составной частью разработки модели воспитания и обучения в медицинском вузе.

Выводы

1. Впервые на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России разработано и внедрено в систему обучения студентов учебное занятие, направленное на формирование гуманистических ценностей и профессиональных компетенций.

2. Разработанное учебное занятие приводит к большему сосредоточению внимания студентов, значительно повышаются мотивация к изучению темы и качество ее усвоения.

3. Эффективность предложенной методики была доказана педагогическим экспериментом. По результатам итогового тестового контроля средний балл за занятие в контрольной группе составил 78%, в то время как в экспериментальной — 89%.

Библиографический список

1. *Зинкевич Е.Р., Кульбах О.С.* Система воспитательной работы в медицинском вузе // *Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии: сборник статей по материалам X международной научно-практической конференции*. Ч. II. Новосибирск: СибАК, 2011. 56 с.
2. *Лаптева В.И., Астапенко Е.Ф., Коваленко И.В.* Проблемы духовно-нравственного воспитания студентов медицинского вуза // *Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии: сборник статей по материалам XXXIX международной научно-практической конференции № 4 (39)*. Ч. I. Новосибирск: СибАК, 2014. 48 с.
3. *Бородаева Л.Г.* Проблема духовно-нравственного воспитания студентов в социокультурных условиях современной России // *Электронный научно-образовательный журнал ВГСПУ «Грани познания» (Волгоград)*. 2012. № 3 (17). С. 24—28 [Электронный ресурс]. URL: <http://grani.vspu.ru/files/publics/1348482562.pdf> (дата обращения 15.04.2016).
4. *Растова Л.М.* Актуальные проблемы воспитания молодежи в современных условиях // *Основные проблемы и направления воспитательной работы в современном вузе: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции*. Барнаул: Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, 2010. С. 268—270.
5. *Новиков А.М.* Национальная идея России (возможный подход). М.: Эгвес, 1999. 6 с.
6. *Зинкевич Е.Р.* Знания врачей-преподавателей медицинских вузов о технологическом подходе к процессу обучения и воспитания студентов // *Вестн. Волжского университета им. В.Н. Татищева. Теория и методика профессионального образования*. 2014. Вып. № 1 (15). 11 с.
7. *Белоконева Е.В.* Формирование гуманистических ценностей у студентов медицинских вузов в процессе изучения иностранного языка: Автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.08 / Белоконева Елена Владимировна; Воронежский государственный педагогический университет. Елец, 2012. 23 с.
8. *Аверин В.А., Зинкевич Е.Р., Кульбах О.С.* Теория и методика воспитательной работы в медицинском вузе. СПб.: ГПМА, 2011. 213 с.
9. *Тарарышкина М.А.* Формирование профессионально-личностной культуры студентов в образовательном процессе высшей медицинской школы: Автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.01 / Тарарышкина Мария Александровна; Рязанский государственный медицинский университет имени академика Павлова. М., 2007. 28 с.
10. *Цапок П.И., Шешунов И.В., Алексеев А.Ю. и др.* Пути совершенствования воспитательной работы в медицинском вузе // *Материалы конференций. Современные наукоемкие технологии*. 2007. № 3. 104 с.
11. *Фомина К.А., Алексеев М.В., Макоева Л.Д., Теблоев К.И. и др.* Методика формирования гуманистических и патриотических ценностей у студентов медицинских вузов в процессе изучения дисциплины «Внутренние болезни». М.: МГМСУ, 2017. 215 с.
12. *Артюхина А.И., Марымова Е.Б., Македонова Ю.А. и др.* Интерактивный метод обучения в медицинском вузе на примере ролевой игры // *Успехи современ. естествознания*. 2014. № 4. С. 122—126.

References

1. Zinkevich ER, Kul'bakh OS. The system of educational work in medical school. In: *Personality, Family and Society: Questions of Pedagogics and Psychology: Congress materials X Intern. Scientific-Pract. Conf. Pt II*. Novosibirsk: SibAK, 2011. (In Russ.)
2. Lapteva VI, Astapenko E, Kovalenko IV. The problem of spiritually-moral education of medical students. In: *Personality, Family and Society: Questions of Pedagogics and Psychology: Collection of Articles in Mater. XXXIX Scientific-Pract. Conf. (39).Pt I*. Novosibirsk: SibAK; 2014; 4. (In Russ.)
3. Borodaeva LG. The problem of spiritually-moral education of students in the sociocultural conditions of modern Russia. *Grani poznaniya Electronic scientific-educational journal VGSPU «Granipoznaniya» (Volgograd)*. 2012; 3(17): 24—8. Available from: URL: <http://grani.vspu.ru/files/publics/1348482562.pdf> (date of access: 15.04.2016). (In Russ.)
4. Rastova LM. Actual problems of education of youth in modern conditions. In: *The Main Problems and Directions of Educational Work at Modern University: Abstracts of All-Russian Scientific-Practical Conference*. Barnaul: *Altayskiy gosudarstvenniy tekhnicheskii universitet im. I.I. Polzunova*; 2010: 268—70. (In Russ.)
5. Novikov AM. National idea of Russia (a possible approach). Moscow: Egves; 1999. 6 p. (In Russ.)
6. Zinkevich ER. Knowledge of doctors — medical teachers about the technological approach to the learning process and education of students. *Bulletin of the Volga University named after V.N. Tatishchev. Theory and Methodology of Professional Education*. 2014;1(15): 11. (In Russ.)
7. Belokoneva EV. *Formation of humanistic values in medical students in the process of learning a foreign language: PhD thesis*; Elec. 2012. 23 p. (In Russ.)
8. Averin VA, Zinkevich ER, Kul'bakh OS. Theory and methods of educational work in medical school: a training manual for teachers. Saint Petersburg: GPMA, 2011. (In Russ.)

9. Tararyshkina MA. *The formation of professional and personal culture of students in the educational process of higher medical schools*: PhD thesis; Moscow. 2007. 28 p. (In Russ.)
10. Tsapok PI, Sheshunov IV, Alekseev AYu, et al. Ways of improvement of educational work in medical school. In: *The Conference Materials. Modern High Technologies*; 2007;3: 104. (In Russ.)
11. Fomina KA, Alekseev MV, Makoeva LD, Tebloev KI. et al. *Methods of forming (formation) humanistic and patriotic values in students of medical universities in the process of learning a discipline "Internal diseases"*. Moscow: MGMSU; 2017. 215 p. (In Russ.)
12. Artyukhina AI, Marymova EB, MakedonovaYuA et al. Interactive teaching method in medical school, for example, role-playing. *The Success of Modern Science*; 2014;4: 122—6. (In Russ.)

Ответственный за переписку: Фомина Ксения Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия.

E-mail: ksfomina@mail.ru

Алексеев М.В. SPIN-код: 8826-8485

Фомина К.А. SPIN-код: 1639-3744

Макоева Л.Д. SPIN-код: 7308-1826

Темлюев К.И. SPIN-код: 3611-9670

Аркадьева Г.В. SPIN-код: 3621-4086

Corresponding Author: Fomina Ksenia A. — PhD, Assoc. Professor of Internal Diseases № 2 of medical faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: ksfomina@mail.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: аннотация, ключевые слова, финансирование, вклад авторов, заявление о конфликте интересов, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение, выводы, библиографический список, информация об авторе, ответственном за переписку.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через полтора интервала. Название статьи — шрифт 14, жирный, **строчные** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 14, жирным (например, **А.В. Иванов^{1,2}**), строкой ниже — названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например, ¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация; ²Институт водных проблем, Москва, Российская Федерация).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 14, прямым. В нем должны быть кратко отражены суть проблемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200–250 слов. В конце аннотации приводятся 5–8 ключевых слов (словосочетания).

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается в разделе **Финансирование**.

В разделе **Вклад авторов** разъясняется характер участия каждого из авторов.

В разделе **Заявление о конфликте интересов** авторы заявляют об отсутствии/наличии конфликта интересов.

Далее приводится на английском языке полный перевод названия статьи (кеглем 14, жирным шрифтом, по центру страницы, **строчными**), через интервал — **инициалы и фамилия автора**

(авторов), ниже — место работы, город и страна каждого автора, перевод **аннотации** и **ключевых слов**. При необходимости аннотация на английском языке может быть расширена. Разделы **Финансирование (Study financing)** и **Вклад авторов (Author Contributions)**, **Конфликт интересов (Conflict of Interest Statement)** также должны быть представлены на английском языке.

Далее — текст статьи кеглем 14 прямым шрифтом через 1 интервал.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается учреждение, в котором проводилось исследование, время (месяц, год), а также, что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В разделе **Обсуждение** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком **Библиографиче-**

ский список приводится список цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования согласно ГОСТ 7.1—2003. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — кеглем 14, форматирование — по ширине страницы. Литературные источники в разделе **Библиографический список** представляются следующим образом:

Для статей. Фамилии и инициалы авторов курсивом. Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. Фамилии и инициалы авторов курсивом. Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. *Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А.* Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией // *Терапевтический архив*. 2007. № 3. С. 55—58.
2. *Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // *J Hypertens*. 2008. V. 6. № 9. P. 711—717.
3. *Сепиашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье, 2015. 328 с.
4. *Кательницкий И.И., Мурадов А.М.* Возможности реконструкции и восстановления артерий голени при критической ишемии у больных с атеросклеротическим поражением нижних конечностей // *Современные проблемы науки и образования*. [Электронный ресурс]. — Электрон. журн. № 2-1; Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18533> (дата обращения: 01.11.2019).

Ссылки на цитируемую литературу в тексте статьи приводятся в порядке их цитирования, заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания.

Затем, по центру страницы под заголовком **References** следует полный перевод на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников, стиль Vancouver (<https://rasep.ru/images/materials/vancouver.pdf>). Курсивом выделяется название журнала или книги:

1. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11: 509—24.
2. Tretyakova TB, Demchenko NS Association between Polymorphic Genes of Folate Metabolism and Early Pregnancy Losses. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1): 42—52. (In Russ.)
3. Katelnitsky II, Muradov AM. Possibilities of reconstruction and restoration of lower leg arteries during critical ischemia in patients with atherosclerotic lesions of the lower extremities. *Modern problems of science and education*. 2015;2-1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18533> (In Russ.)

В случае преобладания англоязычной литературы в списке литературы формируется один раздел **Библиографический список / References**, в котором англоязычные источники приводятся в стиле Vancouver, а русскоязычные на русском языке оформляются по ГОСТ, ниже под тем же номером приводится перевод на английский язык в стиле Vancouver:

1. *Асланов А.Д., Логвина О.Е., Куготов А.Г.* Опыт лечения критической ишемии нижних конечностей на фоне диффузного поражения артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18. № 4. С. 125—127.
Aslanov AD, Logvina OE, Kugotov AG. Experience in the treatment of critical lower limb ischemia on the background of diffuse damage to arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(4): 125—7. (In Russ.)

Вслед за разделами **Библиографический список** и **References** приводится информация об авторе, ответственном за переписку сначала на русском языке, затем на английском: фамилия имя отчество, ученая степень, ученое звание. Название и адрес организации, e-mail.

Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать под рисунком). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники,

не допускается цитирование материалов конференций и авторефератов диссертаций. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (< 85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования, а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет отозвана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не по правилам, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
РУДН, Медицинский факультет
Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия Медицина»
Телефон: +7 9104651537
E-mail: svgur@mail.ru