



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

2025 Том 29 № 1

Тема номера: ФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2025-29-1

<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
имени Патриса Лумумбы»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Зместители главного редактора

ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва, Россия

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, д.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

Члены редакционной коллегии

АБРАМОВ Алексей Юрьевич д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АЗОВА Мадина Мухамедовна, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

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

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, г. Шreveпорт, США

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

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

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

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

ВУКСАНОВИЧ Александр, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДРАПКИНА Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия

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

КАНОНИКА Вальтер, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, г. Роззано, г. Милан, Италия

КОСТИН Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

КУСТОВИЧ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, г. Лондон, Великобритания

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, г. Иерусалим, Израиль

НОЙХАУС Йохен, д.б.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, Лейпцигский университет, г. Лейпциг, Германия

ПОЛЕВЩИКОВ Александр Витальевич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЙМЮЛЛЕР Райнер, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, г. Грац, Австрия

РОДИН Сергей Александрович, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Уппсала, г. Уппсала, Швеция

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

ТИМАНН Маркус, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

ХЕ Джи, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, г. Пекин, Китай



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2025 Volume 29 No. 1

Theme of the issue: PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2025-29-1

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

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Zhanna D. KOBALAVA, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

Deputy Editors - in - Chief

Timur Kh. FATKHUDINOV, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Svetlana V. GURYANOVA, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Members of Editorial Board

Aleksey Y. ABRAMOV, MD, Professor, Director of the Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

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

Vladimir N. ANISIMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Madina M. AZOVA, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

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

Mikhail L. BLAGONRAVOV, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

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

Walter CANONICA, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

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

Sergey M. DEEV, Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Oksana M. DRAPKINA, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

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

Andrey V. ELCHANINOV, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

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

Jie HE, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Jochen NEUHAUS, PhD, Professor, Head of Research Laboratory, Department of Urology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

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

Andrei A. KOSTIN, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Bela MERKELY, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary
Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel

Alexander V. POLEVSHCHIKOV, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Rainer RIENMUELLER, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria

Sergey A. RODIN, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden

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

Markus TIEMANN, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German

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

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

Alexander VUKSANOVICH, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia

Вестник Российского университета дружбы народов.

Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (Online); 2313-0245 (Print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Scopus, Научной электронной библиотеки КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Цели, задачи и тематика журнала

Научный 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 двух языках одновременно.

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, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения 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 по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: medj@rudn.ru

Литературный редактор К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: М.В. Рогова

Почтовый адрес редакции:
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 8
e-mail: medj@rudn.ru

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

Подписано в печать 17.03.2025. Выход в свет 27.03.2025. Формат 60×84/8
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».
Усл. печ. л. 11,81. Тираж 500 экз. Заказ № 67. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-08-61; e-mail: publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (Online); 2313-0245 (Print)

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly).

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 at databases: Russian Index of Science Citation, Scopus, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

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.

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, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: medj@rudn.ru

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design: *M.V. Rogova*

Postal Address of the Editorial Board:
10 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russian Federation
e-mail: medj@rudn.ru

Address of the Publishing House
3 Ordzhonikidze St., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples' Friendship University of Russia Named After Patrice Lumumba (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze St., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 955-08-61; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ**ТЕМА НОМЕРА: ФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ****Суботялова А.М., Суботялов М.А.**

Развитие представлений о физиологии обмена веществ9

Муженя Д.В., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С.

Современные представления о роли кальпаинов в мышцах27

Батуева А.Э., Шашкова Т.С.

Анализ взаимосвязи параметров вегетативной нервной системы и выраженности болевого синдрома у женщин с хронической тазовой болью40

Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пупо Мачарашвили Д., Глазачев О.С.

Индивидуальная толерантность к гипоксии: индикаторы, прикладное значение и методы определения.....57

Захаров А.С., Васильев И.Н., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д.,**Калиновский С.И., Сучков И.А., Калинин Р.Е.**

Разработка методики получения биоинженерных трубчатых конструкций как потенциальных сосудистых графтов73

Agrawal P., Kacker S., Saboo N.Impact of yoga on cognitive functions among chronic obstructive pulmonary disease patients
(Влияние йоги на когнитивные функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких).....84**Gupta K., Saini R., Jangid N.**

Autonomic functions testing (Тестирование автономных функций)95

Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г.

Динамика морфометрических и оптических параметров лимфоцитов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды104

БОЛЕЗНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**Roytberg G.E., Gritzay A.A., Davydova A.Sh., Bulanova N.A.**

Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (Нетуберкулезный микобактериоз легких).....116

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**Казумова А.Б., Самбунова Н.В.**

Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе акушерской патологии.....124

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

Subotyalova A.M., Subotyalov M.A. Development of ideas about the physiology of metabolism.....	9
Muzhenya D.V., Lysenkov S.P., Tuguz A.R., Shumilov D.S. Modern understanding of the role of calpains in muscles	27
Batueva A.E., Shashkova T.S. Analysis of the relationship of parameters of the autonomic nervous system and the manifestation of pain syndrome in women with chronic pelvic pain.....	40
Venerin A.A., Zapara M.A., Mikhalishchina A.S., Pupo Macharashvili D., Glazachev O.S. Individual tolerance to hypoxia: indicators, application and methods of determination.....	57
Zakharov A.S., Vasilovsky I.N., Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D., Kalinovsky S.I., Suchkov I.A., Kalinin R.E. Development of a technique for obtaining bioengineered tubular structures as potential vascular grafts	73
Agrawal P., Kacker S., Saboo N. Impact of yoga on cognitive functions among chronic obstructive pulmonary disease patients.....	84
Gupta K., Saini R., Jangid N. Autonomic functions testing	95
Nikitina A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G. Dynamics of morphometric and optical parameters of rat lymphocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore	104

THERAPEUTIC DISEASES

Roytberg G.E., Gritzay A.A., Davydova A.Sh., Bulanova N.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease	116
---	-----

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kazumova A.B., Samburova N.V. Inherited disorders of hemostasis in the pathogenesis of obstetric pathology	124
--	-----



**ТЕМА НОМЕРА: ФИЗИОЛОГИЯ.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
THEME OF THE ISSUE:
PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY**

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26

EDN EFIPOX

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Развитие представлений о физиологии обмена веществ

А.М. Суботялова¹ , М.А. Суботялов^{1, 2}  

¹Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

 subotyalov@yandex.ru

Аннотация. Статья посвящена истории развития физиологии обмена веществ начиная с выяснения общих принципов метаболизма в раннее Новое время до исследований последних десятилетий. В изучении истории медицинских и биологических дисциплин важную часть составляет выявление этапов их становления и развития. В связи с этим представляется важным сделать историко-научный обзор развития представлений о физиологии обмена веществ, отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-научных и специальных дисциплин, а также для исследователей, занимающихся изучением истории физиологии. *Цель:* анализ развития представлений о физиологии обмена веществ в Новое и Новейшее время. *Материалы исследования.* При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет, также в обзор включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования. *Результаты исследования.* Обобщены результаты о развитии представлений о физиологии обмена веществ. Первые эксперименты начали проводить в раннее Новое время. Для этого конструировались калориметры для измерения количества выделяемого тепла. Получаемые данные побуждали ученых изучать химический состав тканей тела, состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемые конечные продукты распада. На этой основе во второй половине XIX века разрабатывались стандарты питания. В течение XX века была установлена белковая природа ферментов, изучен механизм регуляции уровня глюкозы в крови, выяснена роль витаминов группы В в обмене

© Суботялова А.М., Суботялов М.А., 2025



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

веществ и др. Показан вклад отечественных физиологов в развитие физиологии обмена веществ (Биддер Г., Шмидт А., Сеченов И.М., Михайлов В.П., Бабский Е.Б., Савицкий Н.Н.). История развития физиологии обмена веществ может рассматриваться при изучении специальных вопросов в рамках вузовских дисциплин «Нормальная физиология», «История медицины», «История биологии».

Ключевые слова: история науки, история медицины, история физиологии, обмен веществ, метаболизм

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования за подготовку статьи.

Вклад авторов: Суботьялова А.М., Суботьялов М.А. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 13.07.2024. Принята 07.08.2024.

Для цитирования: Суботьялова А.М., Суботьялов М.А. Развитие представлений о физиологии обмена веществ // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 9—26. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26. EDN EFIPOX

Development of ideas about the physiology of metabolism

Anna M. Subotyalova¹ , Mikhail A. Subotyalov^{1, 2}  

¹ Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

✉ subotyalov@yandex.ru

Abstract. The article is devoted to the history of the development of metabolic physiology, starting from the study of the general principles of metabolism in the early modern period to research in recent decades. In studying the history of medical and biological disciplines, an important part is the identification of the stages of their formation and development. In this regard, it seems important to make a historical-scientific review of the development of ideas about metabolic physiology, showing the contribution of researchers from different regions. It will be useful for teaching historical-scientific and special disciplines, as well as for researchers studying the history of physiology. *The purpose of the article:* to analyze the development of ideas about the physiology of metabolism in Modern and Contemporary times. *Research materials.* In preparing this text, articles in publications included in the RSCI and PubMed were used. The depth of the search for publications was 20 years, and a number of earlier works relevant to the research topic were also included in the review. *Research results.* The results on the development of ideas about the physiology of metabolism were summarized. The first experiments began in the early modern period. For this purpose, calorimeters were designed to measure the amount of heat generated. The data obtained prompted scientists to study the chemical composition of body tissues, the composition of food substances entering the body, and the end products of decay released. On this basis, nutrition standards were developed in the second half of the 19th century. During the 20th century,

the protein nature of enzymes was established, the mechanism of regulation of blood glucose levels was studied, the role of B vitamins in metabolism was clarified, etc. The contribution of Russian physiologists to the development of metabolic physiology is shown (Bidder G., Shmidt A., Sechenov I.M., Mikhailov V.P., Babskii E.B., Savitskii N.N.). The history of the development of metabolic physiology can be considered when studying special issues within the university disciplines «Normal Physiology», «History of Medicine», «History of Biology».

Keywords: history of science, history of medicine, history of physiology, metabolic processes, metabolism

Funding. The authors claim that there is no funding for the preparation of the article.

Author contributions. Subotyalova A.M., Subotyalov M.A. — collecting material, processing, and analyzing material, writing text. All authors made a significant contribution to the development of the concept and writing the article, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable

Received 13.07.2024. Accepted 07.08.2024.

For citation: Subotyalova AM, Subotyalov MA. Development of ideas about the physiology of metabolism. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):9—26. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26. EDN EFIPOX

Введение

Необходимость понимания функционирования организма человека является столь же древним, как и время существования медицины. В истории науки очень важен вопрос изучения этапов становления и развития, а также историко-научной периодизации медицинских и биологических дисциплин и областей.

История становления и развития представлений о физиологии обмена веществ является одним из вопросов в рамках вузовских курсов «История медицины» и «История биологии», а также при изучении специальных вопросов профильной дисциплины «Нормальная физиология».

В связи с этим представляется важным сделать историко-научный аналитический обзор развития представлений о физиологии обмена веществ, охватывающий различные этапы истории и отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-научных и специальных дисциплин,

а также для исследователей, занимающихся изучением истории физиологии.

Цель исследования: анализ развития представлений о физиологии обмена веществ в Новое и Новейшее время.

Материалы и методы

При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет, также в обзор был включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования.

Результаты исследования

Предпосылки и становление представлений о физиологии обмена веществ

В XVII веке в странах Северной Европы менялись представления о питании и диете. Первые

химические эксперименты породили идею, что соли образуются в результате соединения кислот и оснований. Пищеварение больше не приравнивали к процессу приготовления пищи, а рассматривали как последовательность ферментаций, контролируемых сбалансированным производством кислот и щелочей.

Итальянский врач Санторио (Santorio Santorio, 1561–1636), проводя опыты на себе, пытался выяснить общие принципы метаболизма. Он принимал пищу, пока его вес не достигал определенного значения, а затем оставался на какое-то время на «метаболическом балансе», конструкции, специально созданной им для этого эксперимента. Он наблюдал, как постепенно его вес уменьшается. Санторио утверждал, что это снижение веса представляет собой потерю вещества и называл процесс «незаметным испарением» [1].

Французский врач Франсуа Дюбуа (François Du Bois, 1614–1672) считал, что расщепление пищи в пищеварительном тракте, вызванное последовательностью ферментаций, контролируется сбалансированным производством кислот и щелочей. Нидерландский ученый Ян Баптиста ван Гельмонт (Jan Baptista van Helmont, 1577–1644) продемонстрировал, что желудочный сок и нормальная моча имеют кислотную реакцию [2].

Французский химик Антуан Лавуазье (Antoine Lavoisier, 1743–1794) при помощи физика-математика Пьера Лапласа (Pierre Simone Laplace, 1749–1827) разработали первый животный калориметр для измерения выделяемого тепла. Некоторые исследователи считают, что первый такой калориметр был изобретен шотландским химиком и физиком Адэром Кроуфордом (Adair Crawford, 1748–1795) [3]. Лавуазье и Лаплас думали, что биологическое горение происходит в легких, где кислород окисляет углерод, и это ведет к образованию углекислого газа, тут же выделяемого. Углерод они признавали субстратом окислительных процессов [4].

Развитие представлений о физиологии обмена веществ

В конце XVIII века итальянский зоолог и физик Ладзаро Спалланцани (Lazzaro Spallanzani,

1729–1799) обнаружил доказательства того, что в тканях тоже происходят окислительные процессы. Он наблюдал, что ткани только что умерших животных, а также кожа и мышцы людей сразу после смерти поглощают кислород и выделяют углекислый газ. Однако научное сообщество только через несколько десятилетий признало, что окислительные процессы происходят не исключительно в крови, а во всех тканях организма.

Такое мнение высказал немецкий физик и химик Генрих Магнус (Heinrich-Gustav Magnus, 1802–1870) в 1837 году, когда обнаружил различия в содержании кислорода и углекислоты в артериальной и венозной крови. Того же взгляда придерживался и французский физиолог Клод Бернар (Claude Bernard, 1813–1878), измерявший температуру органов и выяснивший, что она может быть выше, чем температура поступающей в них крови. Окончательные доказательства привел немецкий физиолог Эдуард Пфлюгер (Eduard Friedrich Wilhelm Pflüger, 1829–1910) в 1875–1877 годы.

Часть исследований Клода Бернара были посвящены гликогенообразовательной функции печени (работы 1848–1855 гг.). Он установил, что поступающий с кровью к печени сахар превращается здесь в гликоген, который может образовываться в печени и из белков. Отложенный в печени гликоген постепенно расщепляется, и образующаяся при этом глюкоза поступает в кровь. Бернар выяснил, что печень секретирует сахар в кровь, и назвал эту функцию «внутренней секрецией» [4].

Успехи органической химии в XIX веке способствовали всестороннему исследованию процессов обмена веществ и питания организма. Был изучен химический состав тканей тела и выяснен состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемых ими конечных продуктов распада.

Английский химик Уильям Праут (William Prout, 1785–1850) обнаружил в желудочном соке кролика свободную кислоту с содержанием хлоридов примерно на одну треть. Английский врач и химик Генри Джонс (Henry Bence Jones, 1813–1878) подробно наблюдал изменения кислотности мочи в зависимости от потребления пищи. Он предпо-

ложил, что преобразование кислорода приводит к образованию кислоты в организме, и поэтому рекомендовал щелочные воды [2].

Французский химик Мишель Шеврёль (Michel Eugène Chevreul, 1786–1889) выделил холестерин из желчных камней человека (1815) и был первым, кто охарактеризовал его как единое чистое вещество, а также открыл креатин (1835) [5].

В 1849 году французский химик и физик Анри Рено (Henri Victor Regnault, 1810–1878) и физиолог Жюль Рейзе (Jules de Reiset, 1818–1896) разработали замкнутую систему для измерения потребления кислорода с использованием герметичного пространства и поглотителей углекислого газа. Кислород, потребляемый животным и окружающей его средой, можно было определить количественно, вычислив объем кислорода, необходимый для поддержания постоянного давления в системе. Однако их система не позволяла измерить выработку углекислого газа животным [3].

Немецкий физик Эмиль Генрих дю Буа-Реймон (Emil Heinrich du Bois-Reymond, 1818–1896) наблюдал образование молочной кислоты во время мышечного сокращения. Это было началом интенсивных исследований связи между поступлением кислорода, преобразованием углеводов, образованием молочной кислоты и снижением щелочности крови [2].

Французский химик Луи Пастер (Louis Pasteur, 1822–1895) пришел к мнению, что брожение является результатом жизни без кислорода и что клетки способны получать энергию за счет перегруппировки сбраживаемых веществ без необходимости участия молекулярного кислорода. Это открытие, которое позднее получило название «эффектом Пастера», имело большое значение для развития понимания метаболического контроля [6].

Во второй половине XIX века питание стало темой новых наук физиологии и биохимии. Продукты питания систематически анализировались на предмет содержания в них энергии и макронутриентов, и на этой основе разрабатывались стандарты питания.

Открытия немецкого химика Юстуса фон Либиха (Justus von Liebig, 1803–1873) оказали суще-

ственное влияние на представление о веществах, окисляемых в организме. Ученый показал, что этими веществами являются белки, жиры и углеводы, а не непосредственно углерод, как считалось ранее. Либих утверждал, что белки играют роль строительного материала для образования тканей тела, а жиры и углеводы используются как источники энергии, подвергающиеся окислению до углекислого газа и воды.

После этого появилась возможность определить полный баланс прихода и расхода питательных веществ и делать выводы об общей интенсивности обмена, что впервые было сделано в 1852 году физиологами из Дерптского университета Георгом Биддером (Georg Friedrich Karl Heinrich Bidder, 1810–1894) и Шмидтом Александром Александровичем (1831–1894).

Впоследствии были проведены более детальные исследования баланса обмена веществ разных животных и человека в работах немецкого физиолога Карла Фойта (Carl von Voit, 1831–1908), немецкого химика Макса фон Петтенкофера (Max von Pettenkofer 1818–1901) и др. [4]. Было выяснено, что белки, являясь незаменимыми питательными веществами, обязательны в питании. Макс Петтенкофер в 1866 году сконструировал камеру для определения газообмена у человека: ее размеры были достаточным для того, чтобы испытуемый мог в ней работать, есть и спать.

Карл Фойт разработал метод разомкнутой цепи, который вместе с методом Рено и Рейзе были важными инструментами для понимания метаболизма человека. Последующие работы Фойта по метаболизму у млекопитающих, включая человека, помогли заложить основы изучения физиологии обмена веществ и заложить основу современной науки о питании. В частности, его открытие того, что выделение азота (т.е. мочевины) с мочой связано со скоростью белкового обмена в сочетании с коэффициентом дыхательного обмена, позволило количественно определить относительный вклад различных источников топлива (т.е. углеводов, жиры и белки) для метаболизма всего организма [3].

Отечественный физиолог Сеченов Иван Михайлович (1829–1905) открыл новую форму транспорта углекислоты с участием гемоглобина, исследовал поглощение углекислого газа растворами солей, кислот и щелочей. Ученый впервые расположил катионы и анионы в рядах по степени их влияния на растворимость газа. Он также открыл химическое соединение гемоглобина с углекислотой (карбогемоглобин) и объяснил дыхательную функцию крови [7].

Ученик Сеченова Михайлов Владимир Петрович (1855–1901), работы которого носили биохимическую направленность, в 1886 году совместно с Хлопиным Григорием Витальевичем (1863–1929), будущим профессором-гигиенистом, опубликовали работу «О студенистом состоянии белкового вещества» [7].

В результате значительного числа исследований, проведенных в конце XIX века, было изучено, как изменяется газообмен в зависимости от пола, возраста, массы тела, приема пищи и голодания, температуры тела, мышечной работы, сна и т.д. Исследования газообмена приобрели особенно большое значение после того, как было выяснено, что они предоставляют возможность вычислить общие энергетические затраты организма. Первый такой расчет количества тепла, весьма приблизительный, произвел немецкий физиолог Герман Гельмгольц (Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz, 1821–1894).

Немецкий физиолог Макс Рубнер (Max Rubner, 1854–1932) в 1890-х годах разработал точные способы, позволяющие рассчитать энергетические затраты человека по данным газообмена и получившие название непрямой калориметрии (его точность Рубнер проверил посредством прямой калориметрии). Ученый был одним из первых сторонников теории продолжительности жизни, согласно которой медленный метаболизм увеличивает продолжительность жизни животных [8]. Помимо этого он провел эксперименты с калориметрами и показал, что закон Гесса (выражение принципа сохранения энергии) применим не только в химии, но и в биологии, и значительно продвинулся в нашем понимании регулирования темпе-

ратуры, классифицировав физическую потерю тепла и химическую выработку тепла [3]. Так, Рубнер установил некоторые законы энергетики организма: энергетическое правило поверхности, согласно которому обмен энергии пропорционален поверхности тела, и закон изодинамии, по которому питательные вещества могут в энергетическом отношении заменять друг друга в соответствии с их калорическими коэффициентами.

В последние десятилетия XIX века внимание было обращено на проблему синтеза белка животными и человеком. Австрийский физиолог и фармаколог Отто Лёви (Otto Loewi, 1873–1961) попытался выяснить роль питания и обмена веществ в превращении жиров и аминокислот в белки, в калоригенезе и секреции мочи, а также механизм действия инсулина на глюкозу. Он выяснил, что полное переваривание белка с помощью трипсина приведет к образованию элементарных продуктов белкового обмена, которые могут быть использованы животными для синтеза белка, чего животные достичь не могли [9].

В 1897 году американский химик Уилбур Этюотер (Wilbur Olin Atwater, 1844–1907) совместно с физиком Эдвардом Роза (Edward Bennett Rosa, 1861/1873–1921) и химиками Чарльзом Лэнгуорти (Charles Ford Langworthy, 1864–1932) и Фрэнсисом Бенедиктом (Francis Gano Benedict, 1870–1957) разработали первый прямой калориметр для изучения метаболизма человека, который одновременно измерял потребление кислорода и теплотери всего тела. Примерно в 1902 году Этюотер интегрировал в калориметр систему замкнутого цикла Рено и Рейзе. Это позволило измерять не только небелковый углерод при дыхании, но и рассчитывать, какое количество поглощенного кислорода использовалось для метаболизма жиров и углеводов. Позднее Бенедикт использовал данный калориметр для изучения метаболизма у новорожденных, растущих детей и подростков, мужчин и женщин, голодающих людей, спортсменов и вегетарианцев, а также для исследования влияния диеты, регулирования температуры и физических упражнений на метаболизм [3].

Современное состояние представлений о физиологии обмена веществ

В 1902 году был введен в эксплуатацию первый дыхательный калориметр, разработанный американским агрохимиком Генри Армсби (Henry P. Armsby, 1853–1921). Измеряя тепло, выделяющееся во время кормления животного, можно было определить пищевую ценность различных кормов, оценивая, сколько энергии животное могло получить из разных источников пищи. Этот калориметр впоследствии использовался в исследованиях на людях, в ходе которых оценивались затраты энергии при различных диетах [3].

Ранние исследования с использованием прямой калориметрии были направлены на изучение метаболизма всего организма. Однако в середине XX века и в последующие годы специально для изучения терморегуляции человека создавалось все большее количество прямых калориметров. В результате за прошедшие десятилетия было проведено большое количество исследований терморегуляции человека с использованием прямой калориметрии. К ним относятся исследования, изучающие теплообмен в состоянии покоя и во время физических упражнений, которые включали оценку таких факторов, как потребление жидкости, физические упражнения, акклиматизация к теплу, пределы воздействия на работу при работе в жарких условиях и другие факторы, влияющие на теплообмен всего тела [3].

Немецкий химик Генрих Виланд (Heinrich Otto Wieland, 1877–1957) был удостоен Нобелевской премии (1927) за исследование желчных кислот и строения сходных веществ [5].

Английский биохимик Артур Гарден (Arthur Harden, 1865–1940) исследовал этапы гликолиза, идентифицировал некоторые из участвующих в нем промежуточных продуктов и сопутствующих факторов [10]. В 1929 году Гарден стал лауреатом Нобелевской премии по химии «за исследование ферментации сахара и ферментов брожения».

Американский биолог Чарльз Чайлд (Charles Manning Child, 1869–1954) в 1911 году выдвинул градиентную теорию. Последующие годы он помещал организмы (планарии, гидроиды и др.)

в раствор, например, цианида калия (ингибитор окислительного метаболизма) и наблюдал за тем, какие части организма ингибировались первыми, а какие последними. Так был выявлен градиент: метаболически активные области оказались наиболее восприимчивыми, а неактивные — наименее восприимчивыми. Большую часть своей карьеры Чайлд посвятил применению подобных методов ко все большему и большему разнообразию организмов и стадий развития.

Он выяснил, что в развивающейся биологической системе одна часть становится метаболически доминирующей, изолируя субстрат, необходимый для преобразования энергии. Эта часть сохраняет доминирование над другими благодаря постоянному успеху в конкуренции за кислород и пищу, и формируется градиент. Чайлд утверждал: «Количественные метаболические различия кажутся наиболее заметными чертами на ранних стадиях развития многих форм, и они являются существенными факторами развития» [11. Р. 6]. Он не считал, что метаболическая активность является альтернативой активности генов: скорее, энергетический метаболизм рассматривался как нечто, что модулирует активность генов.

В 1912 году американский биохимик Генри Шерман (Henry Clapp Sherman, 1875–1955) опубликовал свои данные о влиянии изокалорического обмена отдельных продуктов с разным расчетным потреблением кислоты на экскрецию с мочой титруемой кислотности и аммония у взрослого человека, находящегося на постоянной основной диете [2].

Английский химик Генри Дэйкин (Henry Drysdale Dakin, 1880–1952) участвовал в открытии фермента аргиназы, открыл глиоксалазу, проводил исследования с очищенными белками, а именно с протаминами. Он продемонстрировал реакционную способность и потенциальную дезинфицирующую ценность хлораминов и что среди продуктов вторичной реакции хлораминов при участии радикалов были не только альдегиды, но и цианиды. Дэйкин исследовал гликолевую кислоту и ее реакции, а также ароматические соединения, включая аминокислоты, такие как триптофан;

продемонстрировал практически обратный путь, при котором животные могут превращать определенные глиоксали в аминок- и гидроксикислоты. Он также показал образование карбониллов, альдегидов и кетонов при окислении аминокислот и других биомолекул, исследовал их склонность к вторичной дериватизации аминокрупп; выяснил полезность водонасыщенных органических растворителей для экстракции белков и водонасыщенного бутилового спирта для разделения моноаминомонокарбоновых кислот; провел ранние исследования влияния щелочной обработки на белки, выявив их рацемизацию и другие структурные изменения [12].

Исследования немецкого биохимика Отто Мейергофа (Otto Fritz Meyerhof, 1884–1951) были сосредоточены на цикле гликогена и молочной кислоты и внесли значительный вклад в понимание химии и термодинамики мышечного сокращения, промежуточных ферментативных этапов метаболизма углеводов в мышцах, а также клеточного окисления в целом. В серии экспериментов он показал, что в работающих мышцах существует количественная связь между исчезающим гликогеном и появляющейся молочной кислотой и что кислород при этом не расходуется. Он также выяснил, что во время отдыха мышц после работы часть молочной кислоты окисляется. Генерируемая таким образом энергия позволяет преобразовать большую часть молочной кислоты в гликоген [13].

В 1922 году Мейергоф разделил Нобелевскую премию по физиологии или медицине с английским физиологом Арчибалдом Хиллом (Archibald Vivian Hill, 1886–1977) за исследования химических реакций метаболизма в мышцах (исследования Хилла были связаны с выработкой тепла в мышцах). В 1930 году Мейергоф опубликовал свою классическую монографию «Химические процессы в мышцах». Он также обнаружил, что фосфокреатин и аденозинтрифосфат имеют высокую энергетическую ценность и ввел концепцию «энергетической связи» между окислением и фосфорилированием [13].

Американский биохимик Джеймс Самнер (James Batcheller Sumner, 1887–1955) установил,

что ферменты обладают белковой природой, за что был удостоен Нобелевской премии по химии в 1946 году [14].

Американские биохимики австрийского происхождения Карл (Carl Ferdinand Cori, 1896–1984) и Гертти Кори (Gerty Theresa Cori, 1896–1957) исследовали механизмы регуляции уровня глюкозы в крови. Они определили, как накапливается и ресинтезируется глюкоза, а также как углеводы снабжают энергией мышцы. Пытаясь выяснить метаболический путь поглощенной глюкозы, Кори провели ряд экспериментов (конец 1920-х годов) и открыли важный биохимический процесс — каталитическую конверсию гликогена — который был назван цикл Кори. Было подтверждено, что лактат, вырабатываемый в результате анаэробного гликолиза в мышцах, транспортируется в печень и превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцы и циклически метаболизируется обратно в лактат [15]. За это открытие супруги Кори в 1947 году были удостоены Нобелевской премии, которую они разделили с аргентинским физиологом Бернардо Усаем (Bernardo Alberto Houssay, 1887–1971), который выяснил роль гормонов передней доли гипофиза в метаболизме глюкозы.

Американский биохимик венгерского происхождения Альберт Сент-Дьёрди (Albert Szent-Györgyi, 1893–1986) выделил гексуроновою кислоту и фумарат, который позднее будет определен как ключевой элемент цикла лимонной кислоты. В 1937 году Сент-Дьёрди был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине «за открытия в области биологического окисления, связанные с изучением витамина С и катализа фумаровой кислоты» [15].

В конце 1930-х — начале 1940-х годов выделение и идентификация различных витаминных группы В послужили толчком к изучению их роли в обмене веществ методами как *in vivo*, так и *in vitro*. Было обнаружено, что некоторые витамины, особенно никотиновая кислота и пиридоксин, выделяются в виде метаболитов, которые необходимо было идентифицировать и измерить, чтобы получить полное представление об использовании витаминов [14].

Для этого американские биохимики Герберт Саретт (Herbert P. Sarett) и Эд Леви (Ed Levy) занимались разработкой надежного колориметрического метода измерения соединений никотиновой кислоты в моче. Они выяснили, что кислотный гидролиз необходим для превращения никотинамида и никотинуровой кислоты (глицинового конъюгата) в никотиновую кислоту. Однако щелочной гидролиз дал гораздо более высокие и весьма изменчивые значения. Было обнаружено, что никотиновая кислота образуется при нагревании тригонеллина (N-метилникотмановой кислоты) в щелочном растворе в присутствии источника аммиака (солей аммония или мочевины). Позже было показано, что у людей N-метилникотинамид является основным метаболитом в моче. Исследования показали, что витамины группы В, такие как рибофлавин, никотиновая кислота и пиридоксин, необходимы для анаболизма белка, тогда как тиамин — нет. Эти открытия начала 1940-х годов помогли заложить хорошую основу для базового понимания метаболизма и использования некоторых витаминов группы В [14].

Во вторую половину 1940-х годов физиолог Бабский Евгений Борисович (1902–1973) и его сотрудники изучали роль АТФ (аденозинтрифосфат) и продукты ее метаболизма в процессах возбуждения и сокращения сердечной и скелетной мышц, влияние АТФ на деятельность центральной нервной системы. Результатом исследований стала оригинальная гипотеза о роли АТФ в механизме тетанического сокращения. В статье «Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышцы к ацетилхолину и холину» (1947), опубликованной в соавторстве с Минаевым П.Ф., было описано и проанализировано явление сенсibilизации по отношению к ацетилхолину при действии АТФ на мышцу. Помимо этого Евгений Борисович исследовал фазовые изменения метаболизма миокарда в течение сердечного цикла. Было выяснено, что на протяжении сердечного цикла происходят значительные сдвиги в энергетическом обмене. В совместных работах

с Богдановой Е.В. были показаны изменения активности ряда окислительных и гликолитических ферментов в определенные моменты систолы и диастолы [16].

Терапевт Савицкий Николай Николаевич (1892–1984) затрагивает вопрос обмена веществ в монографии «Кислородная терапия» (1940). Он выдвинул концепцию о тесной связи гемодинамики с интенсивностью обмена веществ. В работе «Фармакодинамика сердечных гликозидов» (1974) Николай Николаевич рассмотрел основы рационального применения сердечных гликозидов, изложил особенности их поступления и выведения из организма, механизм кумуляции, метаболизирования, процессы накопления и распределения в тканях и органах [17].

Исследовательская группа немецко-американского биохимика еврейского происхождения Фрица Липмана (Fritz Albert Lipmann, 1899–1986), изучая энергетический аспект метаболизма в клетке, открыла кофермент А, обладающий ацетильной активностью, и ацетил-КоА. Липман был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1953 году, разделив ее с немецко-английским биохимиком Хансом Кребсом (Hans Adolf Krebs, 1900–1981). Последний в 1930-е годы сыграл важную роль в открытии цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), на котором основаны многие метаболические пути большинства живых организмов [15].

Немецко-американский биохимик Рудольф Шенхаймер (Rudolf Schönheimer, 1898–1941) использовал тяжеловодородную воду, чтобы показать, что холестерин вырабатывается у млекопитающих в результате восстановительной полимеризации небольших молекул [5].

Немецко-американский биохимик Конрад Блох (Konrad Emil Bloch, 1912–2000) показал, что небольшим мономерным строительным блоком является ацетат, который, как Блох выяснил позднее, биосинтетически связан с предшественниками холестерина, скваленом и ланостеролом. В 1964 году вместе с немецким биохимиком Феодором Линеном (Feodor Felix Konrad Lynen, 1911–1979) был награжден Нобелевской премией

за открытия, касающиеся механизмов и регуляции обмена холестерина и жирных кислот [5].

Американский физиолог Эрл Сазерленд (Earl Wilbur Sutherland Jr., 1915–1974) и его коллеги в 1945 году начали исследования механизма гормонально-индуцированного распада гликогена в печени. В 1956 году они идентифицировали циклический АМФ (аденозинмонофосфат), молекулы, образующейся во многих типах клеток в ответ на гормональные и другие внеклеточные сигналы. Циклический АМФ передает сигналы по путям, которые регулируют разнообразные клеточные функции, в том числе метаболические процессы, такие как липолиз и гликогенолиз. Это открытие положило начало изучению внутриклеточных сигнальных путей, что является одним из основных направлений современных биомедицинских исследований [18]. В 1971 году Сазерленд был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине «за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов».

Американский биохимик Эдвин Кребс (Edwin Gerhard Krebs, 1918–2009) вместе со швейцарским и американским биохимиком Эдмондом Фишером (Edmond Henri Fischer, 1920–2021) открыли фосфорилирование белков как регуляторный механизм (1950-е годы), за что были удостоены Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1992 году. Лаборатория Кребса изучала сигнальные процессы, связанные с фосфорилированием белков по остаткам тирозина. Лаборатория также сыграла важную роль в открытии митоген-активируемого пути протеинкиназы, последовательности протеинкиназ, которые реагируют на внеклеточные стимулы и регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая экспрессию генов и рост клеток, дифференцировку и выживание [19].

Японский биолог Тошио Ито (Toshio Ito, 1904–1991) дал подробное описание клеток перисинусоидального пространства (1951), получивших название клеток Ито. Клетки характеризуются хорошо развитой шероховатой эндоплазматической сетью и липидными каплями, содержащими А, которые преимущественно хранятся в перикарионе. Недавние исследования подтвердили, что клетки Ито служат

метаболическим мостом, который образует двусторонние сигнальные пути между синусоидами и паренхиматозными клетками [20].

Работы датского ученого Ганса Уссинга (Hans Ussing, 1911–2000) представили две новые парадигмы для понимания функции эпителия (1951). Первым было признание активного трансэпителиального транспорта Na^+ и его количественная оценка на основе измерений. Вторая заключалась в том, что спонтанное напряжение, возникающее в эпителии, отражает очень разные свойства проницаемости плазматических мембран, обращенных наружу (апикальная или слизистая оболочка) и внутрь (базолатеральная или серозная мембрана). Уссинг показал, что способ преодолеть сложность эпителиального транспорта состоит в том, чтобы разбить систему на составные части, в данном случае на две клеточные мембраны [21]. Уссинг и его коллеги также были первыми, кто обнаружил активную эпителиальную секрецию Cl^- .

В 1960-е годы подходы Уссинга были применены и к другим органам и тканям [21]. Было обнаружено, что идея активного транспорта Na^+ применима к эпителию кишечника млекопитающих, изученному как *in vivo*, так и *in vitro*, что привело к пониманию взаимодействия движения Na^+ и растворенных веществ, а также движения соли и воды.

Американский биохимик Джулиус Аксельрод (Julius Axelrod, 1912–2004) выяснил, что катехол-О-метилтрансфераза является важным ферментом метаболизма катехоламинов. Также он открыл, что обратный захват норадреналина в нервные окончания, из которых он высвобождается, представляет собой новый метод инактивации нейромедиаторов. За это он получил Нобелевскую премию по физиологии или медицине в 1970 году, разделив ее с британским физиологом Бернардом Кацем (Bernard Katz, 1911–2003) и шведским физиологом Ульфом фон Эйлером (Ulf Svante von Euler, 1905–1983) [22].

Американские биохимики супруги Мэйбл (Mabel Ruth Hokin, 1924–2003) и Лоуэлл Хокин (Lowell Edward Hokin, 1924–2019) в 1960-е годы стимулировали секрецию солевой железы птиц с помощью ацетилхолина, аналогично стимуляции

кожи адреналином. Эта работа, наряду с аналогичным анализом головного мозга и поджелудочной железы, впервые выявила изменения в метаболизме фосфолипидов в регуляции клеточных функций [21].

Американский физиолог Питер Карран (Peter Ferguson Curran, 1931–1974) отметил сильную зависимость транспорта Na^+ в кишечнике от глюкозы в люминальном канале, но предположил, что это отражает метаболическую поддержку активного транспортного механизма (1960). Американский биохимик Роберт Крейн (Robert Kellogg Crane, 1919–2010), основной интерес которого заключался в абсорбции сахара, а не соли, дал новую интерпретацию этого явления с точки зрения одновременного и взаимозависимого транспорта двух растворенных веществ (1962). Концепция котранспорта в конечном итоге привела к разработке простых растворов для пероральной регидратации, содержащих соль и сахар, для лечения острых диарейных заболеваний, таких как холера [21].

Испанский биохимик Альберто Солс (Alberto Sols García, 1917–1989) в совместной работе с Крейном сравнили специфичность различных сахаров в качестве субстратов и некоторых эфиров фосфорной кислоты как ингибиторов гексокиназной реакции. Они обнаружили, что глюкозо-6-фосфат был единственным ингибитором гексокиназы, который действовал при физиологических концентрациях, что подкрепляло их вывод о «внутреннем клеточном механизме контроля гексокиназной реакции». Работы Солса касались различных аспектов углеводного обмена и его регуляции у млекопитающих и дрожжей. Он показал, что некоторые дисахариды, такие как мальтоза, транспортируются и затем гидролизуются внутриклеточно, в то время как другие, такие как сахароза, гидролизуются внеклеточно, а затем транспортируются их сахарные компоненты. Проведенные эксперименты включали добавление гексокиназы и АТФ к дрожжевой суспензии, в которой изучалась ферментация, для улавливания высвободившихся моносахаридов [23].

Сербский физиолог Радослав Анджус (Radoslav K. Andjus, 1926–2003) в 1953 году защитил диссертацию в области теплофизиологии в Бел-

градском университете. Помимо теплофизиологии он занимался изучением метаболизма мозга. Исследуя спячку и биологические ритмы на примере суслика, Анджус выяснил, что масса тела и циклы гibernации/активности синхронизированы по фазе, а также подчеркнул, что взаимосвязь между температурой и периодом может меняться в зависимости от диапазона температур. Различия в стойкости к гипотермии и недостатку кислорода (гипоксии) у млекопитающих лучше всего подтверждаются сравнением спящих и неспящих животных. Поскольку спячка является хорошо регулируемым состоянием, теплофизиологические свойства мозга, особенно его энергетический обмен, имеют решающее значение для гипотермического и гипоксического выживания организма. Анджус показал более высокое потребление кислорода бурой жировой тканью, но не другими тканями, у грызуна *Jaculus orientalis*, находящегося в спячке, по сравнению с крысой, не находящейся в спячке [24].

Венгерский биохимик Майкл Барани (Michael Bárány, 1921–2011) в 1950-е годы изучал свойства актина, включая определение связанных нуклеотидов, влияние ионов различных металлов и роль различных функциональных групп, а также роль связанного нуклеотида и связанного кальция, расщепление АТФ во время полимеризации актина. Проведенные им исследования 1960-х годов позволили ему описать корреляцию скорости сокращения мышц с активностью миозиновой АТФазы. Барани показал, что скорость укорочения увеличивается по мере увеличения биологически значимой актин-активируемой активности АТФазы. Помимо этого Барани картировал изменения в фосфорилировании ключевых мышечных белков, придя к выводу, что фосфорилирование является вероятным регуляторным результатом в скелетных мышцах. Проведя исследования на гладких мышцах, он выяснил, что фосфорилирование легких цепей миозина необходимо для сокращения гладких мышц [25].

Исследования австралийского химика Джона Корнфорта (John Warcup Cornforth, 1917–2013) заключались в определении положения простых биосинтетических строительных блоков в стеринах

и их предшественниках, а затем в установлении стереохимии и механизма биохимических процессов, посредством которых они были собраны. За работы по стереохимии ферментативных реакций был удостоен Нобелевской премии (1975) [26].

Британский исследователь Филип Рэндл (Philip John Randle, 1926–2006) и его коллеги в 1960-е годы подчеркнули способность окислительных мышц (красных скелетных мышц и сердца) чередовать использование липидного топлива и глюкозы для производства АТФ, в зависимости от их относительной доступности. Работа цикла глюкоза-ЖК в скелетных мышцах, в частности, имеет большое значение для гомеостаза питательных веществ во всем организме. После серии экспериментов они разработали фундаментальную концепцию взаимодействия между углеводным и липидным топливом в отношении потребности в использовании и хранении энергии: «Цикл... представляет собой примитивный механизм, который, совершенно независимо от гормонального контроля, стремится поддерживать постоянную концентрацию глюкозы в плазме у животных, которые питаются с перерывами» [27], что подчеркивает роль данного механизма в поддержании здоровья. Их понимание сформировало современное понимание регуляции метаболизма в норме и при заболеваниях, а также послужило толчком для исследований роли производных липидов в резистентности к инсулину и, на уровне транскрипции, рецепторов ядерных гормонов, регулируемых липидами.

Японский биохимик Осаму Хаяиши (Osamu Hayaishi, 1920–2015) открыл и охарактеризовал фермент оксигеназа. Он изучал метаболизм триптофана у млекопитающих, выяснив путь биосинтеза никотинамиддинуклеотида (НАД), а также структуру и функцию поли-АДФ-рибозы. Хаяиши с коллегами исследовали ферментативную основу превращения триптофана в НАД в печени млекопитающих. Они расширили свои исследования НАД, охарактеризовав ниацинфосфорибозилтрансферазу. Кроме этого, группа Хаяиши открыла реакцию АДФ-прибозилирования, катализируемую бактериальным токсином. Было впервые показано,

что бактериальный токсин является ферментом. До начала 1970-х его исследовательская группа занималась изучением биохимии липидов, работая с ферментами, участвующими в биосинтезе простагландинов. Был обнаружен простагландин Е2 [28].

Американский биохимик Ирвин Роуз (Irwin Allan Rose, 1926–2015) в конце 1950-х годов был одним из первых, кто прикрепил радиоактивные соединения для отслеживания судьбы метаболитов в клеточных путях. Позже в Йельском университете он исследовал, как механизмы ферментов частично зависят от пространственного расположения атомов, составляющих как субстрат, так и молекулу фермента, уделяя особое внимание процессам, участвующим в метаболизме углеводов.

К середине 1970-х годов ученые обнаружили, что определенный белок, известный как убиквитин, встречается во многих тканях и организмах, но его функция была неизвестна. Роуз с коллегами стали исследовать этот белок. Изучая убиквитин в ретикулоцитах (незрелых эритроцитах), они выяснили, что он имеет решающее значение для деградации белка. Это был первый шаг к открытию того, что белки, связанные с убиквитином, расщепляются белковыми комплексами, называемыми протеасомами, а фрагменты перерабатываются в новые белки [29]. За это открытие Роуз был награжден Нобелевской премией по химии (2004), разделив ее с израильскими биологами Аароном Чехонавером (Aaron J. Ciechanover, род. 1947) и Аврамом Гершко (Avram Hershko, род. 1937).

Американский биохимик Джордж Шрепфер (George J. Schroepfer, 1932–1998) с коллегами выяснили, что выработка предшественника холестерина, мевалоната, необходима для активации LXR α (альфа-рецептор-X печени) [5].

Шведский химик Эрик Хультман (Eric Helmer Hultman, 1925–2011) в своей докторской диссертации (1962) сосредоточил внимание на изменениях в мышечном гликогене под воздействием физических упражнений и диеты («Исследование мышечного метаболизма гликогена и активного фосфата у человека с особым упором на физические упражнения и диету») [30]. Хультман совместно

с Йонасом Бергстрёмом (Jonas Bergstrom) первыми провели исследования, связанные с использованием мышечного гликогена во время тренировок, а также влиянием диетического состава и времени приема пищи на восстановление гликогена после выполнения упражнений. На основе этих ранних исследований была установлена центральная роль потребления углеводов для восстановления мышечного гликогена после тренировки, что привело к диетическим процедурам, используемым спортсменами во всем мире.

Хультман и Ларс Нильссон (Lars Nilsson) расширили эту работу в 1970-х годах, задокументировав во время исследований истощение и восстановление гликогена в печени в периоды соблюдения диеты, выполнения физических упражнений и восстановления. В 1967 году была опубликована коллективная статья о распаде и ресинтезе АТФ в мышцах человека во время физических упражнений и роли мышечного фосфокреатина в поддержании обмена АТФ [30].

Японский физиолог Сетсуо Эбаши (Setsuro Ebashi, 1922–2006) выяснил, каким образом электрическое возбуждение на поверхности мышечной клетки вызывает сокращение белков. Он обнаружил, что даже небольшое количество кальция запускает реакцию сокращения, а при его отсутствии подобного не происходит, даже когда задействован АТФ. Проведенные им эксперименты подтвердили участие кальция в сокращении мышц. Эбаши предложил наше нынешнее понимание связи возбуждения и сокращения: возбуждение на поверхностной мембране каким-то образом посылает сигнал в саркоплазматический ретикулум; при этом высвобождаются ионы кальция, которые накапливаются там во время периода расслабления и отдыха, а поток ионов кальция вызывает сократительную реакцию.

Затем Эбаши обнаружил, что очищенные миозин и актин реагируют с АТФ даже при полном отсутствии ионов кальция и регуляторное действие кальция осуществляется только в присутствии определенного белкового фактора. Им оказалась смесь тропомиозина (белка, функция которого ранее не была известна) и недавно открытого белка,

который Эбаши назвал тропонином. Обнаружив, что кальций прочно связывается с тропонином, ученый предположил, что возникающие конформационные изменения тропонина передаются через тропомиозин на актин, чтобы снять торможение, и наступает сократительная реакция — механизм, который впоследствии был подтвержден [31].

Помимо регуляторной роли кальция в сокращении мышц, Эбаши выяснил, что многочисленные клеточные процессы, включая высвобождение нейротрансмиттеров и гормонов, метаболические переключения и экспрессию генов, контролируются именно кальцием.

Американский биолог Джаред Даймонд (Jared Mason Diamond, род. 1937) продемонстрировал изотонический транспорт в желчном пузыре кролика (1967) и предположил, что транспорт NaCl увеличивает осмолярность в латеральных пространствах между клетками. Осмотически обусловленное движение H₂O увеличивало гидростатическое давление внутри этих пространств, обеспечивая движущую силу для его последующего транспорта в интерстиций [21].

Британский биолог Дерек Уильямсон (Derek Williamson, 1929–1989) вместе с нейробиологом Джейн Мелланби (Jane H.F. Mellanby, 1938–2021) и Хансом Кребсом разработал ферментный метод определения ацетоацетата и 3-гидроксibuтирата. Статья (1967), описывающая этот метод, открыла область метаболизма кетоновых тел и его регуляции. Уильямсон сформулировав идеи о комплексной регуляции метаболических путей, особенно в отношении окисления жирных кислот, синтеза липидов и метаболизма кетоновых тел [32].

В течение XX века одним из вопросов, на который пытались ответить исследователи, был: как белки, задействованные в процессах построения и управления клеток, попадают именно туда, куда необходимо? Американский биолог немецкого происхождения Гюнтер Блобель (Günter Blobel, 1936–2018) выдвинул «сигнальную гипотезу», за что был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1999 году. В конце 1960-х годов, будучи постдоком, он изучал секреторный путь

белков, предназначенных для вытеснения из клетки. Он и аргентино-американский клеточный биолог Дэвид Сабатини (David Domingo Sabatini, род. 1931) обнаружили, что вновь созданные белки не могут быть переварены, когда они выходят из рибосом, которые их синтезируют. Они пришли к выводу, что эти белки имеют свою отличительную область, поступают в секреторный путь по мере образования, и синтез белка продолжается [33].

Американский биолог Миклош Мюллер (Miklós Müller, род. 1930) изучал механизмы внутриклеточного пищеварения одноклеточных организмов. Совместная работа с бельгийским цитологом и биохимиком Кристианом де Дювом (Christian René de Duve, 1917–2013) привела к открытию пероксисом у одноклеточного эукариота, которые, помимо типичных пероксисомальных ферментов, встречающихся у млекопитающих, имели уникальные метаболические ферменты, в том числе те, которые участвуют в так называемом глиоксилатном обходе. Мюллер провел сравнительный анализ организации метаболических путей у различных одноклеточных анаэробных организмов, что повлияло на современные представления об эволюции эукариот и происхождении митохондрий. В 2012 году был опубликован широкий обзор метаболических путей и компартментализации органелл в анаэробных эукариотических организмах [34].

Канадский зоолог Питер Хочачка (Peter William Hochachka, 1937–2002) свои первые исследования посвятил углеводному обмену у рыб и предоставил некоторые первоначальные доказательства типов межтканевых взаимодействий, которые поддерживают энергичное передвижение лососевых. Он показал, что метаболизм может качественно и количественно различаться при высоких и низких температурах, и за этим последовало изучение биохимической адаптации белков к температуре. Его исследования, проведенные совместно с коллегами, показали, что единство метаболического потенциала — способность организмов из разных мест обитания осуществлять одни и те же метаболические реакции при соответствующих температурах среды обитания — основано на адаптивном разнообразии

кинетических и структурных свойств ферментов. Последующие эксперименты подтвердили концепцию ферментативной адаптации к новой физической переменной окружающей среды, например, к повышению давления [35].

Также Хочачка изучал адаптацию человека (на примере народа кечуа) к гипобарической гипоксии. Было выяснено, что мозг кечуа метаболизирует глюкозу с более низкой скоростью, чем у жителей равнин, что указывает на поддержание функции мозга с меньшими энергетическими затратами и меньшей потребностью в O₂. Человеческие сердца используют как глюкозу, так и жирные кислоты в качестве окислительного топлива, но обычно больше полагаются на последние. Однако было обнаружено, что сердца кечуа больше зависят от глюкозы, чем сердца жителей равнин [35].

Начиная главным образом с 1970-х годов исследователи начали использовать методы внутриклеточной регистрации для количественной оценки проводимости отдельных мембран, а также активности внутриклеточных ионов при транспорте эпителия. Были созданы электрические модели в виде принципиальных схем для высоко-резистентных эпителиев, включая мочевой пузырь кролика и собирательные протоки амфиумы, а также «протекающих» эпителиев [21].

Американский клеточный биолог-биохимик Альфред Голдберг (Alfred Lewis Goldberg, 1942–2023) совершил открытия биохимических механизмов внутриклеточного распада белков, исследовал физиологическую важность этого процесса в контроле качества белка, мышечной атрофии и презентации антигенов. Его теория состояла в том, что стабильность белка в клетках определяется его структурой. В статье 1976 года Голдберг показал: распад белков настолько избирателен, что не может быть вызван лизосомами, как считалось ранее. Таким образом, должен был существовать нелизосомный процесс, который требовал АТФ и избирательно удалял аномальные и регуляторные белки, что и было продемонстрировано последующими исследованиями. Открытия Голдберга помогли разработать лекарства (такие,

как ингибиторы протеасом), помогающие многим людям [36].

Американский биолог Джон Орам (John F. Oram, 1945–2010) был первым, кто продемонстрировал, что отток холестерина из культивируемых фибробластов приводит к заметному усилению экспрессии рецепторов ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и синтеза холестерина, и что частицы ЛПВП с самой высокой плотностью оказывают наибольшее влияние на этот путь оттока стероидов. Орам и его коллеги установили, что ЛПВП с высоким сродством и обратимостью связываются с клетками, нагруженными холестерином, и это вызывает перемещение внутриклеточного холестерина на поверхность клетки [37].

Немецкий биофизик Рейнхардт Генрих (Reinhard Heinrich, 1946–2006) в сотрудничестве с немецко-американским клеточным биологом Томом Рапопортом (Tom Abraham Rapoport, род. 1947) работал с математическими моделями гликолиза в красных кровяных тельцах и обнаружил точное и общее определение ограничения скорости метаболических процессов. Лаборатория Сэмюэля Рапопорта (Samuel Mitja Rapoport, 1912–2004), где Генрих занимался исследованиями после защиты докторской, дала возможность применить математический анализ для подробной характеристики основных ферментов эритроцитов. Поэтому сегодня эритроцит является одной из наиболее изученных систем метаболизма. Помимо этого Генрих занимался исследованием оптимальности метаболических систем и эволюции метаболизма. Он был одним из тех, кто положил начало анализу метаболического контроля и внес существенный вклад в развитие теории метаболического моделирования [38].

Лаборатория Брюса Сиделла (Bruce D. Sidell, 1948–2011) была первой, сравнившей возможности метаболических ферментов у рыб в лабораторных условиях и первой, показавшей метаболическое предпочтение ненасыщенных жирных кислот у антарктических рыб. Признание того, что поставка АТФ является лишь одним из компонентов метаболических процессов, подготовило почву для экспериментов, связанных с потребностью в энергии

в красных и белых мышцах. Он также продемонстрировал транспорт кислорода посредством липидов в серии экспериментов с устройством, которое сконструировал и изготовил сам [39].

Японский физиолог Такаёши Ёшида (Takayoshi Yoshida, 1950–2007) с коллегами занимался изучением механистических аспектов биоэнергетики мышц человека во время тренировок. Они продемонстрировали не только важные особенности внутримышечного распределения высокоэнергетических фосфатов во время различных видов упражнений и восстановления, но также расщепление пика неорганического фосфата по мере того, как мышца или, точнее, участки мышцы становились ацидозными. Результаты исследований были показаны в таких статьях, как «Дыхание, кровообращение и энергетический обмен при физических нагрузках», «Дыхание, кровообращение, метаболизм и тренировка» и др. [40]

Американский нейробиолог Тим Бартнесс (Tim Bartness, 1953–2015) с коллегами опубликовал ряд статей, в которых рассматривалась роль различных нейропептидов в энергетическом гомеостазе, а также исследовалось влияние фотопериода и циркадных часов на то, как сибирские хомяки контролируют свою массу тела и ожирение при изменении длины дня (1980-е годы). После этого он несколько лет посвятил исследованию фотопериодических влияний на энергетический обмен и в частности изучению роли нейроэндокринных факторов и гормонов. В середине 1990-х годов Бартнесс совместно с Тимоти Янгстромом показали, что внутренние жировые отложения более чувствительны к изменениям, вызванным фотопериодом, чем внешние жировые отложения, и выяснили, что мозг играет важную роль в контроле функции белой жировой ткани [41].

Американский иммунолог Эрика Пирс (Erika L. Pearce, род. 1972) исследовала метаболические процессы, которые способствуют генерации эффекторных ответов Т-клеток и долговременной иммунологической памяти. Она выяснила, что метаболические изменения тесно связаны с функцией Т-клеток, а также то, что конкуренция питательных веществ между Т-клетками и опухолевыми клетками

в микроокружении опухоли может стимулировать прогрессирование рака. Последние годы Пирс и ее исследовательская группа сосредоточены на метаболических и митохондриальных изменениях Т-клеток в разных участках тканей, использовании субстрата Т-клетками на разных фазах иммунного ответа, а также метаболических процессах, регулирующих активацию макрофагов [42].

Заключение

Таким образом, развитие представлений о физиологии обмена веществ можно условно разделить на этапы (табл. 1):

- 1) предпосылки и становление (XVII–XVIII вв.);
- 2) развитие (XIX век);
- 3) современное состояние (XX–XXI вв.).

Таблица 1

Периодизация развития представлений о физиологии обмена веществ

Название	Хронология	Характеристика
Предпосылки и становление	XVII–XVIII века	Пищеварение стали рассматривать как последовательность ферментаций, контролируемых сбалансированным производством кислот и щелочей. Было выяснено, что окислительные процессы происходят не только в крови, но и в тканях организма.
Развитие	XIX век	Был изучен химический состав тканей тела и выяснен состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемых ими конечных продуктов распада. Исследования в данной области были объединены с достижениями химии и биохимии. Разрабатывались стандарты питания. Была открыта новая форма транспорта углекислоты с участием гемоглобина, исследовано поглощение углекислого газа растворами солей, кислот и щелочей (Сеченов И.М.).
Современное состояние	XX–XXI века	Были открыты и описаны различные ферменты и витамины, участвующие в обменных процессах. Была установлена белковая природа ферментов. Был открыт цикл Кребса, механизмы регуляции обмена холестерина и жирных кислот и т. д.

Table 1

Periodization of development of ideas about metabolic physiology

Name	Chronology	Characteristic
Prerequisites and formation	XVII–XVIII centuries	Digestion is thought as a sequence of fermentations controlled by the balanced production of acids and alkalis. It was found that oxidative processes occur not only in the blood, but in the tissues of the body.
Development	XIX century	The chemical composition of body tissues was studied; the composition of nutrients entering the body and the final decomposition products released by them was determined. Research in this area was combined with advances in chemistry and biochemistry. Nutrition standards were developed. A new form of carbon dioxide transport with the participation of hemoglobin was discovered, the absorption of carbon dioxide by solutions of salts, acids and alkalis was studied (by Sechenov I.M.).
Current state	XX–XXI centuries	Various enzymes and vitamins involved in metabolic processes were discovered and described. The protein nature of the enzymes was established. The Krebs cycle, mechanisms for regulating the metabolism of cholesterol and fatty acids, etc. were discovered.

Библиографический список/References

1. Eknoyan G. Santorio Sanctorius (1561–1636) — founding father of metabolic balance studies. *American Journal of Nephrology*. 1999;19(2):226. doi: 10.1159/000013455
2. Manz F. History of nutrition and acid-base physiology. *European Journal of Nutrition*. 2001;40(5):189. doi: 10.1007/s394-001-8346-7
3. Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *European Journal of Applied Physiology*. 2017;117(9):1765. doi: 10.1007/s00421-017-3670-5
4. Mikulinskii SR (Ed.). *History of biology from ancient times to the beginning of the 20th century*. Moscow: Nauka; 1972. 564 p. (In Russian). [История биологии с древнейших времён до начала XX века / под ред. С.Р. Микулинского. Москва: Наука, 1972.]
5. Gibbons GF. From gallstones to genes: two hundred years of sterol research. A tribute to George J. Schroepfer Jr. *Lipids*. 2002;37(12):1153. doi: 10.1007/s11745-002-1015-y
6. Manchester KL. Louis Pasteur (1822–1895) — chance and the prepared mind. *Trends in Biotechnology*. 1995;13(12):511. doi: 10.1016/S0167-7799(00)89014-9
7. Nozdrachev AD, Paltsev MA. The founder of Russian physiology to the 190th anniversary of the birth of Ivan M. Sechenov. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk*, 2019;89(8):860. doi: 10.31857/S0869-5873898860-873 (In Russian). [Ноздрачев А.Д., Пальцев М.А. Отец русской физиологии. К 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова // Вестник Российской академии наук. 2019. Т. 89, № 8. С. 860—873. doi: 10.31857/S0869-5873898860-873]
8. Rössner S. Max Rubner (1854–1932). *Obesity Reviews*. 2013;14(5):432. doi: 10.1111/obr.12023
9. Karczmar AG. The Otto Loewi Lecture. Loewi's discovery and the XXI century. *Progress in Brain Research*. 1996;109:1(xvii). doi: 10.1016/S0079-6123(08)62084-1
10. Manchester KL. Arthur Harden: an unwitting pioneer of metabolic control analysis. *Trends in Biochemical Sciences*. 2000;25(2):89. doi: 10.1016/S0968-0004(99)01528-5
11. Blackstone NW. Charles Manning Child (1869–1954): the past, present, and future of metabolic signaling. *Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution*. 2006;306(1):1. doi: 10.1002/jez.b.21085
12. Dean RT. Henry Drysdale Dakin (1880–1952): early studies on radical and 2-electron oxidation of amino acids, proteins and fatty acids. *Redox Report*. 1999;4(5):189. doi: 10.1179/135100099101534909
13. Shampo MA, Kyle RA. Otto Meyerhof — Nobel Prize for studies of muscle metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(1):67. doi: 10.4065/74.1.67
14. Sarett HP. 1940s studies of nicotinic acid metabolism and the relationship of B-vitamin utilization to protein level in the diet. *FASEB Journal*. 1992;6(7):2487. doi: 10.1096/fasebj.6.7.1563600
15. El'-Taravi YaA, Erikenova DK, Odarchenko AS, Magerramova ST, Shestakova MV. Nobel prize winners in metabolism history and diabetology. *Diabetes mellitus*. 2023;26(4):375. (In Russian). doi: 10.14341/DM13032 [Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Одарченко А.С., Маггеррамова С.Т., Шестакова М.В. Нобелевские открытия в истории обмена веществ и диабетологии // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 4. С. 375—381. doi: 10.14341/DM13032]
16. Reutov VP. Physiologists Evgeniy Borisovich Babski (1902–1973). *Progress in physiological science*. 2012;43(2):83. (In Russian). [Реутов В.П. Физиолог Евгений Борисович Бабский (1902–1973) // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43, № 2. С. 83—93.]
17. Kuchmin AN, Shulenin SN, Borisov IM. Academician N.N. Savitsky: verge of talent. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2016;2(54):268. (In Russian). [Кучмин А.Н., Шуленин С.Н., Борисов И.М. Академик Н.Н. Савицкий: грани таланта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 2(54). С. 268—271.]
18. Blumenthal SA. Earl Sutherland (1915–1974) and the discovery of cyclic AMP. *Perspectives in Biology and Medicine*. 2012;55(2):236. doi: 10.1353/pbm.2012.0017
19. Catterall WA, Scott JD. Retrospective. Edwin G. Krebs (1918–2009). *Science*. 2010;327(5965):537. doi: 10.1126/science.1186913
20. Suematsu M, Aiso S. Professor Toshio Ito: a clairvoyant in pericyte biology. *The Keio Journal of Medicine*. 2010;50(2):66. doi: 10.2302/kjm.50.66
21. Palmer LG. Epithelial transport in The Journal of General Physiology. *Journal of General Physiology*. 2017;149(10):897. doi: 10.1085/jgp.201711828
22. Iversen L. Julius Axelrod: 20 May 1912—29 December 2004. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 2006;52:1. doi: 10.1098/rsbm.2006.0002
23. Gancedo C. Alberto Sols, teacher and mentor of Spanish biochemists (1917–1989). *IUBMB Life*. 2021;64(6):545. doi: 10.1002/iub
24. Stojilkovic SS, Zivadinović D, Hegedis A, Marjanović M. Radoslav K. Andjus (1926–2003): a brief summary of his life and work. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1048:1. doi: 10.1196/annals.1342.002
25. Chalovich JM. Michael Bárány: a recollection. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2012;33(6):373. doi: 10.1007/s10974-012-9295-8
26. Purchase R, Hanson JR. Sir John Cornforth AC CBE FRS: his biosynthetic work. *Science Progress*. 2015;98(Pt 3):230. doi: 10.3184/003685015X14365489399849
27. Sugden MC. In appreciation of Sir Philip Randle: the glucose-fatty acid cycle. *British Journal of Nutrition*. 2007;97(5):809. doi: 10.1017/S0007114507659054
28. Narumiya S, Shimizu T, Yamamoto S. In Memoriam: Osamu Hayaishi (1920–2015). *Journal of Lipid Research*. 2016;57(4):517. doi: 10.1194/jlr.E067579
29. Wilkinson K, Hershko A. Irwin Allan Rose (1926–2015). *Nature*. 2015;523(7562):532. doi: 10.1038/523532a
30. Greenhaff P, Harris R. Muscle metabolism and fatigue — in memory of Eric Hultman (10 October 1925—9 March 2011). *The Journal of Physiology*. 2013;591(18):4403. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261354
31. Endo M. Obituary: Setsuro Ebashi (1922–2006). *Nature*. 2006;442(7106):996. doi: 10.1038/442996a
32. Evans RD, Stubbs M, Gibbons GF, Newsholme EA. The life and work of Dermot Hedley («Derek») Williamson (1929–1998). *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(Pt 2):237. doi: 10.1042/0300-5127:0290237
33. Simon S. Günter Blobel (1936–2018). *Nature*. 2018;556(7699):32. doi: 10.1038/d41586-018-03849-3

34. Müller M, Sedwick C, Miklós Müller: The deep history of eukaryotic metabolism. *Journal of Cell Biology*. 2014;207(5):574. doi: 10.1083/jcb.2075pi
35. Somero GN, Suarez RK. Peter Hochachka: adventures in biochemical adaptation. *Annual Review of Physiology*. 2005;67:25. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.041904
36. Goldberg A, Alfred Goldberg. *Current Biology*. 2014;24(17): R780. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.014>
37. Francis GA, Heinecke JW. Advances in high density lipoprotein formation and metabolism: a tribute to John F. Oram (1945–2010). *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1821(3):343. doi: 10.1016/j.bbailip.2012.02.006
38. Cornish-Bowden A. Reinhart Heinrich (1946–2006): an annotated bibliography. *Journal of Theoretical Biology*. 2008;252(3):379. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.11.011
39. Driedzic WR, Shick JM, Somero GN, Bruce D, Sidell (20 March 1948—8 February 2011). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2011;160(3):440. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.06.025
40. Fukuba Y, Whipp BJ. Professor Takayoshi Yoshida 1950–2007: an obituary. *European Journal of Applied Physiology*. 2008;103(6):615. doi: 10.1007/s00421-008-0790-y
41. Watts AG, Grill HJ. Tim Bartness (1953–2015). *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(5): R385. doi: 10.1152/ajpregu.00036.2016
42. O'Donnell MA, Erika Pearce: Fitting metabolism and immunity together, to a T. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(7):2223. doi: 10.1083/jcb.201806055

Ответственный за переписку: Суботьялов Михаил Альбертович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, Российская Федерация, 630126, Новосибирск, ул. Виллюйская, 28. E-mail: subotyalov@yandex.ru
Суботьялов М.А. SPIN 9170-4604, ORCID 0000-0001-8633-1254
Суботьялова А.М. SPIN 8681-6985, ORCID 0000-0001-8235-4395

Corresponding author: Subotyalov Mikhail A. — PhD, MD, Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, 630126, Vilyuiskaya str., 28, Novosibirsk, Russian Federation, E-mail: subotyalov@yandex.ru
Subotyalov M.A. ORCID 0000-0001-8633-1254
Subotyalova A.M. ORCID 0000-0001-8235-4395

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39
EDN ETIJIQREVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Современные представления о роли кальпаинов в мышцах

Д.В. Муженя¹  , С.П. Лысенков² , А.Р. Тугуз¹ , Д.С. Шумилов¹ ¹Адыгейский государственный университет, г. Майкоп, Российская Федерация²Майкопский государственный технологический университет, Медицинский институт, г. Майкоп, Российская Федерация
 dmuzhenya@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Изучение и понимание физиологических процессов, протекающих в мышцах во время физических нагрузок, является одним из актуальных направлений в современной физиологии спорта. Расширение современных теоретических и практических знаний показывает, что классические представления о физиологических процессах, протекающих в мышцах в условиях нагрузок, не дают исчерпывающей информации. Необходимо проведение дополнительного анализа и систематизации существующих данных с целью выявления ключевых элементов, воздействуя на которые мы можем регулировать направление и степень тех или иных физиологических процессов. Одним из таких кандидатов может быть семейство белков кальпаинов (CAPN). Несмотря на то, что вначале их ассоциировали как регуляторы передачи сигналов, однако в настоящее время их рассматривают как протеазы, которые участвуют в обороте миофибрилярного белка, протеолитическом расщеплении саркомерных и цитоскелетных белков. Хотя CAPN часто характеризуются как «вредные» деградирующие протеазы при патологических состояниях, включая сердечно-сосудистые заболевания, кальпаины на самом деле являются процессинговыми, а не деградирующими протеазами. Они отличаются от других основных внутриклеточных протеолитических компонентов тем, что действуют путем протеолитического процессинга, вызывая модуляцию или модификацию активности, локализации или структуры белка. Например, CAPN способны регулировать активность NOS, подавляя продукцию оксида азота во время мышечных сокращений, что позволяет предотвратить негативные последствия, вызванные его гиперпродукцией. Они способны снижать сократительную активность мышц путем воздействия на так называемые «триады». Кальпаины важны и в репаративных процессах в мышцах после физических нагрузок, регулируя процессы восстановления клеточных мембран и перестройки белковых компонентов мышечного волокна. Еще одной отличительной чертой от классических протеолитических систем, таких как убиквитин-протеасомная и аутофагическая, которым необходима АТФ, является то, что кальпаины — АТФ независимые. Однако неконтролируемая активность кальпаинов может приводить к запуску целого каскада проапоптотических систем, приводящих к апоптозу и гибели миоцитов. Выводы. Кальпаины играют важную роль в физиологических процессах, происходящих в мышцах как в норме, так и при различных патологиях. Функции кальпаинов не ограничиваются только протеолизом (расщеплением белков) — они гораздо шире. Поэтому изучение

© Муженя Д.В., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., 2025

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

этих ферментов является важным направлением исследований. Оно поможет нам выявить информативные мишени для разработки методов лечения и контроля состояния мышц после интенсивных нагрузок.

Ключевые слова: кальпаин, кальций, мышечное сокращение, работоспособность, утомление, апоптоз

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовую поддержку для исследования, написания и публикации данной статьи.

Вклад авторов. Муженя Д.В. — разработка идеи, обработка материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Лысенков С.П. — разработка идеи и редактирование черновой версии статьи; Тугуз А.Р. — анализ и редактирование черновой версии статьи; Шумилов Д.С. — обработка материала, анализ полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 16.05.2024. Принята 07.08.2024.

Для цитирования: Муженя Д.В., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С. Современные представления о роли кальпаинов в мышцах // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 27—39. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39. EDN ETIJIQ

Modern understanding of the role of calpains in muscles

Dmitriy V. Muzhenya¹  , Sergey P. Lysenkov² , Aminat R. Tuguz¹ , Dmitriy S. Shumilov¹ 

¹Adyghe State University», Maikop, Russian Federation

²Maikop State Technological University, Maikop, Russian Federation

 dmuzhenya@mail.ru

Abstract. Relevance. The study and understanding of the physiological processes that occur in muscles during physical activity is a crucial area in modern sports physiology. As our theoretical and practical knowledge expands, we realize that the classical ideas about these physiological processes under stress conditions do not provide complete information. To fully comprehend these processes, we need to conduct further analysis and systematize the existing data. This will help us identify key elements that we can influence to regulate the direction and extent of certain physiological processes. One such candidate for this regulation is the calpain protein family (CAPN). Initially, they were associated with regulating signal transmission, but now they are considered proteases involved in the turnover of myofibrillar protein and the proteolytic cleavage of sarcomeric and cytoskeletal proteins. CAPNs are often seen as «harmful» degrading proteases in pathological conditions, such as cardiovascular diseases. However, in reality, they are processing proteases rather than degrading ones. They differ from other major intracellular proteolytic components because they act through proteolytic processing, causing changes in protein activity, localization, or structure. For example, CAPNs can regulate the activity of NOS by suppressing the production of nitric oxide during muscle contractions. This helps prevent the negative consequences caused by excess nitric oxide production. They also reduce the

contractile activity of muscles by acting on structures called «triads». Calpains play a significant role in the reparative processes of muscles after physical activity. They regulate the processes of cell membrane repair and the restructuring of protein components in muscle fibers. Another notable difference from classical proteolysis systems, such as ubiquitin — proteasome and autophagic systems that require ATP, is that calpains are ATP-independent. However, uncontrolled activity of calpains can trigger a cascade of proapoptotic systems leading to apoptosis and the death of myocytes. *Conclusion.* Calpains play an important role in the physiological processes that occur in muscles both in a healthy state and in various pathologies. Thus, the functions of calpains are not limited only to proteolysis (protein breakdown) — they are much broader. Therefore, the study of these enzymes is an important area of research. It will help us identify informative targets for developing treatment methods and monitoring muscle health after intense exercise.

Keywords: calpain, calcium, muscle contraction, performance, fatigue, apoptosis

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Muzhenya D.V. — developing an idea, processing the material, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript; Lysenkov S.P. — development of the idea and editing of the draft version of the article; Tuguz A.R. — analysis and editing of the draft version of the article; Shumilov D.S. — processing the material, analyzing the data obtained. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 16.05.2024. Accepted 07.08.2024.

For citation: Muzhenya DV, Lysenkov SP, Tuguz AR, Shumilov DS. Modern understanding of the role of calpains in muscles. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):27—39. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39. EDN ETIJQ

Введение

Одной из важнейших функциональных систем организма, лимитирующей и определяющей физическую работоспособность, а также интенсивность и длительность реакций целостного организма на спортивную и физическую нагрузку в целом, является мышечная система. Центральным вопросом современной физиологии является понимание механизмов утомления и адаптации мышц к нагрузке различной интенсивности.

Развитие современной приборной базы позволяет легко зафиксировать эффективность мышечной работы с помощью электромиографии, где отмечается изменение ее активности или истощение сократительной функции. Однако применение данного

физиологического метода проблематично, потому что согласно современным представлениям, например, утомление в данном контексте может включать в себя несколько составляющих элементов, каждое из которых является следствием течения различных физиологических процессов. Это снижает вероятность установления первопричины мышечного утомления. Поэтому современные исследования все больше направлены на изучение и понимание более глубоких механизмов, как биохимических, так и функциональных, в развитии утомления, а также их последствий при воздействии сверхнагрузок.

Следует отметить, что мышцы по своей природе являются «высокопластичной» тканью, которая подвергается постоянной трансформации в ответ

на изменение уровня физической активности: гипертрофия волокон, вызванная силовыми упражнениями, или атрофия волокон, возникающая в результате длительных периодов мышечного бездействия [1–4]. Данный процесс обусловлен балансом между процессами синтеза белка и его деградацией, находящийся под контролем протеолитических систем (аутофагия, убиквитин-протеасомная система, каспаза-3) [5, 6]. Однако по современным литературным данным существует еще одна важная и перспективная для изучения протеолитическая система — кальпаиновая [7, 8]. Кальпаины могут вносить огромный вклад не только в регуляцию физиологических процессов в мышцах в ответ, как на физические нагрузки, так и на длительные периоды мышечного бездействия, но и влиять на работу других протеолитических систем организма. Однако роль этой системы в мышцах остается малоизученной. Поэтому в рамках данного обзора нами проведен литературный анализ роли кальпаинов в скелетных мышцах при физических нагрузках.

Общие представления о кальпаинах

Кальпаины (CaPN) представляют собой семейство нелизосомальных протеаз, которые повсеместно экспрессируются у млекопитающих, включающие 15 изоформ: CAPN1–CAPN3, CAPN5–CAPN16. Следует отметить, что все изоформы содержат ядро цистеиновой протеазы [9, 10]. Однако есть исключение — CAPN4, представляющий собой субъединицу в 28 кДа, у которой отсутствует цистеиновое протеолитическое ядро. Из-за этого CAPN4 не распознается как независимая изоформа кальпаина и реклассифицирована как субъединица кальпаина 1 (CAPN1) [11].

В скелетных мышцах существуют три преобладающие изоформы кальпаина: CAPN1, CAPN2, и CAPN3 [11–14]. Альтернативные названия CAPN1 и CAPN2 — μ -кальпаин и m -кальпаин соответственно. CAPN3 иногда упоминается в литературе как p94, так как обладает молекулярной массой 94 кДа [15]. В отличие от CAPN1 и CAPN2 CAPN3 существует в виде гомодимера с двумя

субъединицами и способен выполнять не только протеолитическую функцию, как другие изоформы. Следует также отметить, что кальпаин-3 довольно стабилен в скелетных мышцах и не ингибируется кальпастатином [16, 17].

Одним из ключевых активаторов всех кальпаинов является кальций. Концентрации Ca^{2+} , индуцирующие конформационные изменения как μ -, так и m -кальпаина, по крайней мере на порядок выше величины фактических концентраций этого иона в клетках. Так, для активации CAPN1 необходима концентрация Ca^{2+} 0,5–2 мкМ и 50–150 мкМ для CAPN2 соответственно [18].

Однако существуют и другие способы активации. Например, кальпаины способны к аутопротеолизу. Это осуществляется путем удаления N-концевого домена [19], что позволяет активироваться при низких концентрациях Ca^{2+} в клетке. Так, аутопротеолиз CAPN2 приводит к 25-кратному снижению количества Ca^{2+} , необходимого для полумаксимальной активации [20]. Согласно литературным данным, аутопротеолиз соответствует начальной активации кальпаинов, поэтому аутолизированные формы CAPN1 и CAPN2 часто используются в качестве маркеров активации кальпаина в скелетных мышцах [21, 22]. Кроме того, усилить действие кальпаинов также может накопление АФК, что вызывает конформационные изменения в структуре белков скелетных мышц, повышая тем самым их восприимчивость к кальпаинам [23, 24]. С другой стороны, некоторые киназы и фосфатазы могут усиливать восприимчивость специфических кальпаиновых субстратов к действию кальпаинов путем их фосфорилирования или дефосфорилирования. Например, протеинкиназа-C (PKC) может фосфорилировать тропонин-I, повышая восприимчивость к деградации кальпаином [25]. Все это приводит к ускорению процесса расщепления саркомерных и цитоскелетных белков, что приводит к разборке миофибрилл и запуску процесса деградации миофибриллярных белков через протеасомный комплекс.

Согласно исследованиям T. Raastad et al. (2010) активность кальпаина увеличилась в 3 раза сразу после интенсивной тренировки с эксцентричными

упражнениями, а повышенная активность кальпаина сохранялась в течение 95 ч после завершения тренировки. Большая часть активности кальпаина отмечена в миофибриллярной фракции (то есть нерастворимой) [24]. Несмотря на то, что вначале их ассоциировали как регуляторы передачи сигналов, однако в настоящее время их рассматривают как протеазы, которые участвуют в обороте миофибриллярного белка, протеолитическом расщеплении саркомерных и нижеуказанных цитоскелетных белков: деградация десмина, винкулина, талина, дистрофина и спектрина; белков Z-дисков и высвобождение альфа-актинина; С-белка, который охватывает толстые нити; тропонина Т и тропомиозина; деградация М-белков наряду с деградацией С-белка [25, 26].

Следует отметить, что впервые роль кальпаинов трактовалась как инициаторов протеолитической деградации в посмертных условиях, когда после остановки синтеза АТФ в скелетных мышцах прекращалась работа классических протеолитических систем, таких как убиквитин-протеасомная и аутофагическая, а кальпаины продолжали функционировать [27]. Однако несмотря на это, деградация белка продолжалась вследствие утечки кальция из саркоплазматического ретикулума (SR) и последующей активации кальпаинов, что послужило основой для понимания их функции в скелетных мышцах [27, 28].

Хотя они часто характеризуются как «вредные» деградирующие протеазы при патологических состояниях, включая сердечно-сосудистые заболевания, кальпаины на самом деле являются процессинговыми, а не деградирующими протеазами. Кальпаины отличаются от других основных внутриклеточных протеолитических компонентов тем, что действуют путем протеолитического процессинга, вызывая модуляцию или модификацию активности, специфичности, локализации или структуры белка.

Роль кальпаинов в физиологических процессах

Возникающие «микротравмы» скелетных мышц под воздействием физических нагрузок приводят к частичному повреждению миофибрилл и, как

следствие, в этих условиях кальпаины производят локальный демонтаж поврежденных участков, тем самым ускоряя синтез новых белков и процесс восстановления (Рис. 1, пункт 4) [29, 30]. В эксперименте на грызунах в ответ на однократную тренировку на выносливость отмечено, что скорость расщепления тропомиозина и α -актинина под действием кальпаина увеличилась на 48 % и 103 % соответственно [31]. Возможно, кальпаины играют важную роль для образования новых изоформ миозина в миофибриллярном аппарате. Например, полностью собранная молекула миозина обладает большим размером (~520 кДа), и поэтому для внедрения этой крупной белковой структуры в упакованный миофибриллярный аппарат необходимо его частичная разборка [29, 32, 33]. С другой стороны, кальпаины играют важную роль в процессе восстановления мембраны путем расщепления дисферлина. В экспериментальной модели на мышцах, нокаутированных по гену дисферлина, установлено значительное снижение восстановления повреждений в мембранах мышечных волокон в ответ на эксцентричную нагрузку. Это позволяет предположить, что недостаток дисферлина не позволяет кальпаинам его расщепить до мини-дисферлина, который необходим для восстановления мембран [34].

В тоже время они могут влиять на уровень продукции оксида азота. Оксид азота является одним из ключевых элементов в мышечном сокращении при физиологических нагрузках: усиливает высвобождение ацетилхолина из пресинаптической мембраны, стимулирует выход кальция из плазматического ретикулума, а также увеличивает эффективность работы микроциркуляторного русла и скорости отдачи кислорода. Однако ситуация меняется при больших мышечных нагрузках и гиперпродукции NO. Гиперпродукция NO в результате физических нагрузок (концентрации NO в тканях $>10^{-6}$ М), согласно литературным данным, может оказывать прямое негативное влияние на дыхательную цепь митохондрий [35,36], также в присутствии высоких концентраций H_2O_2 NO может образовывать сильнейший окислитель пероксинитрит — $ONOO^-$.

Согласно литературным данным e-NOS образует комплекс с HSP90, который является субстратом для кальпаина (Рис. 1, пункт 2) [37]. В результате работы CAPN происходит дестабилизация комплекса и ингибирование e-NOS. Интересный факт, что HSP90 необходим также для работы домена, связывающего гормоны. Например, его разрушение приводит к снижению активности глюкокортикоидов [38]. С другой стороны, n-NOS связана с $\alpha 1$ -синтрофином, белком дистрофинового комплекса, содержащим PSD-95. Поэтому активация кальпаина вызывает деградацию дистрофина, и как следствие, деактивацию n-NOS (Рис. 1, пункт 3). Все это приводит к резкому снижению свободной концентрации оксида азота в условиях длительной нагрузки. Поэтому кальпаины являются одними из ключевых регуляторов продукции оксида азота в мышцах наряду с буферными системами азота, предотвращая его гиперпродукцию.

Кальпаины также могут напрямую участвовать в снижении мышечной силы при длительных нагрузках (Рис. 1, пункт 1). В мышцах существуют так называемые «триады» — место соединения Т-системы и эндоплазматического ретикула (ER), способствующие высвобождению Ca^{2+} в ответ на потенциал действия [39, 40]. В состав этого комплекса входят дигидропиридиновые рецепторы (DHPR), которые являются медленными потенциал чувствительными Са-каналами L-типа, передающими электрический сигнал на мембрану саркоплазматического ретикула. В исследовании K. Kanzaki, et al. (2107) доказано, что фармакологическое ингибирование кальпаинов предотвращает уменьшение мышечной активности, вызванное длительной нагрузкой. Это обусловлено тем, что не происходит снижение содержания белка junctophilin 1 (JP1) и junctophilin 2 (JP2), который расположен в DHPR [41]. Junctophilins проходят через мембрану «Т» образных канальцев и связывают ER, что необходимо для формирования тройничного соединения [42, 43]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в норме кальпаины играют важную защитную роль в мышцах в ответ на нагрузку, предотвращая развитие негативных процессов в миофибриллах, а также участвуя в репаративных процессах.

Отдельный интерес представляют данные о роли CAPN3 в мышцах. Во-первых, в отличие от других кальпаинов он может активироваться не только при физиологических субмикромольных концентрациях кальция, но даже и в отсутствии кальция с помощью Na^+ [44, 45]. Во-вторых, CAPN3 не подавляется кальпастатином — белком, который организм вырабатывает для блокирования кальпаинов. В-третьих, CAPN3 может функционировать в роли, отличной от протеолиза [46–48]. Данный факт впервые отмечен у пациентов с дистрофией мышц нижнего пояса конечностей типа 2A (LGMD2A), которая развивается из-за мутаций в гене CAPN3. Оценка локализации мутаций в гене CAPN3 показала, что у нескольких пациентов с LGMD2A имелись мутации в областях гена, которые не влияли на протеолитическую активность CAPN3 [49, 50]. Это открытие привело к созданию мышей с нокаутом, содержащих мутантный ген CAPN3, который делает CAPN3 протеолитически неактивным, но структурно неповрежденным. В результате эксперимента у мутантных мышей в процессе восстановления после физических нагрузок происходило нормальное восстановление триадных соединений между коннектином и титином с функционирующими каналами для высвобождения Ca^{2+} в скелетных мышцах [50–52]. Также у мышей с нокаутом CAPN3 выявлено снижение экспрессии генов, связанных с фенотипом медленных волокон, активности рецептора рианоцина (RyR) и, как следствие, нарушение высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула, что привело к блокаде передачи сигналов через Ca^{2+} -путь кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMK), который отвечает за повышенную регуляцию транскрипции генов, участвующих в окислительном метаболизме [45, 48, 51–53]. В исследовании K.R. Villani, et. al (2024) опубликованном в 2024 году, было обнаружено, что у мышей с полностью инактивированным геном CAPN3 в покое и при выполнении упражнений на выносливость нарушен кальциевый гомеостаз и его поступление в клетку. Также были выявлены негативные изменения в структуре саркоплазматического ретикула после нагрузки [54].

Таким образом, можно заключить, что кальпаины, и в частности CAPN-3, выполняют важнейшую функцию в поддержании клеточного гомеостаза. Они не только контролируют оборот миофибриллярных белков, но и помогают поддерживать оптимальный уровень кальция в клетке.

Патологическая роль кальпаинов в мышцах

Однако действие длительных физических нагрузок может спровоцировать развитие патологических процессов, что вызывает кардинальные структурные изменения в мышцах вследствие неконтролируемой активности кальпаинов. Основными классическими путями роста концентрации кальция в клетке, согласно литературным данным, являются либо высвобождение из внутриклеточных запасов, либо приток из внеклеточного пространства [55, 56]. Ключевую роль в регуляции внутри клетки играет плазматический ретикулум, который высвобождает кальций через инозитол 1, 4, 5-трифосфат (IP3) рецепторы или рианодиновые рецепторы, активируемые циклической АДФ — рибозой [56–58]. Однако во время блокировки этих каналов в клетке может наблюдаться значительный выброс ионов кальция. Возникает вопрос, откуда высвобождается данный потенциал во время интенсивных физических нагрузок? Например, при интенсивных физических нагрузках пиковый показатель концентрации кальция может достигать до 120 мкМ в мышечных волокнах с медленными сокращениями и 358 мкМ в мышечных волокнах с быстрыми сокращениями [59]. Согласно литературным данным цитозольный кальций также может увеличиваться вследствие активации вторичного мессенджера — никотиновой кислоты адениндинуклеотидфосфата (NAADP) [60].

NAADP активирует выход кальция из кислых эндоллизосомальных запасов [61–64]. Интересен факт о том, что лизосомы могут действовать не только по отдельности, но и совместно с ER. При их активации может возникать сначала локальный всплеск выхода ионов кальция, а затем «триггерное» высвобождение Ca^{2+} , которое вторично

рекрутирует IP3R или RyR, вызывая так называемый «глобальный цитозольный сигнал» Ca^{2+} . [60, 61, 65]. Можно предположить, что в условиях активации кислых лизосом и триггерного взаимодействия с рецепторами плазматического ретикулума может отмечаться резкий рост активности кальпаина. Следует также отметить, что некоторые цитокины способны активировать кальпаин-2 посредством усиления стресса плазматического ретикулума [66]. В свою очередь кальпаин-2 способен усиливать продукцию целого ряда цитокинов, таких как IL-6, IL-12 и IL-17, способствуя развитию воспалительного ответа (Рис. 1) [67, 68]. Мы уже отмечали, что кальпаины уникальны тем, что они непосредственно распознают субстраты, которые АТФ независимы. Кроме того, усилить действие кальпаинов также может накопление АФК, что вызывает конформационные изменения в структуре белков скелетных мышц, повышая тем самым их восприимчивость к кальпаинам [69–71].

С другой стороны, некоторые киназы и фосфатазы могут усиливать восприимчивость специфических кальпаиновых субстратов путем их фосфорилирования или дефосфорилирования. Например, протеинкиназа C (PKC) может фосфорилировать тропонин-I, повышая восприимчивость к деградации кальпаином [69]. Все это приводит к ускорению процесса расщепления саркомерных и цитоскелетных белков, что приводит к разборке миофибрилл и запуску процесса деградации миофибриллярных белков через протеасомный комплекс. Еще одной мишенью для кальпаина является каспаза-3 (Рис. 1, пункт 5). В эксперименте на мышцах с сепсисом кальпаин вызывал активацию каспазы-3 в миокарде и апоптоз путем уменьшения связывания Hsp90-Akt. Следует также отметить, что каспаза-3 в синергии с кальпаином — 3 ингибируют кальпаистатин, главный антагонист кальпаина [66].

Неконтролируемая активность кальпаинов может оказывать влияние и на процесс апоптоза (Рис. 1, пункт 5), путем расщепления ключевых регуляторов апоптотического пути, таких как Bcl-2: Bcl_{XL}, Bid и XIAP (X-сцепленный ингибитор апоптоза) [72, 73]. На фоне продолжающихся негатив-

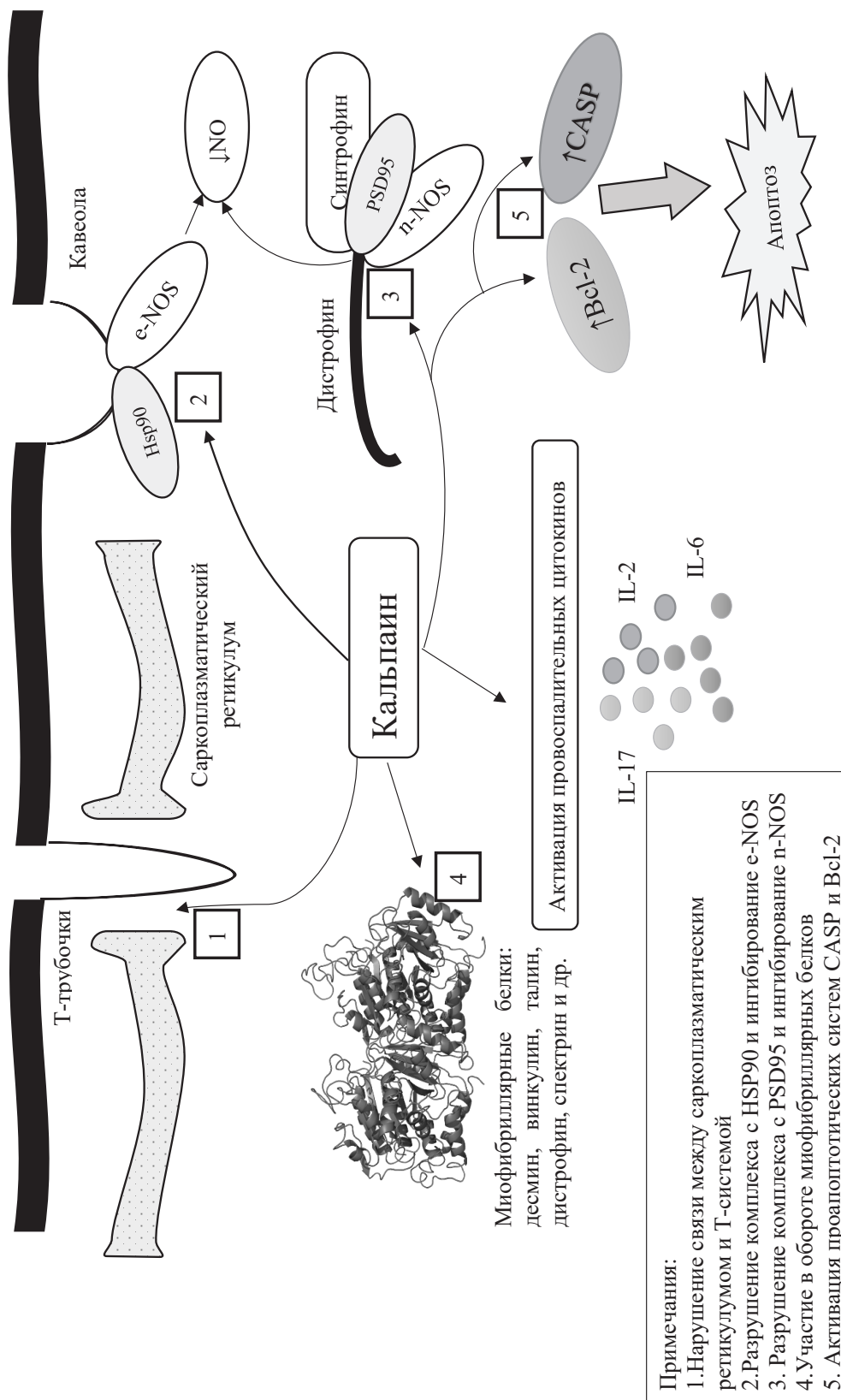


Рис. 1. Функции кальпаина в мышечных клетках

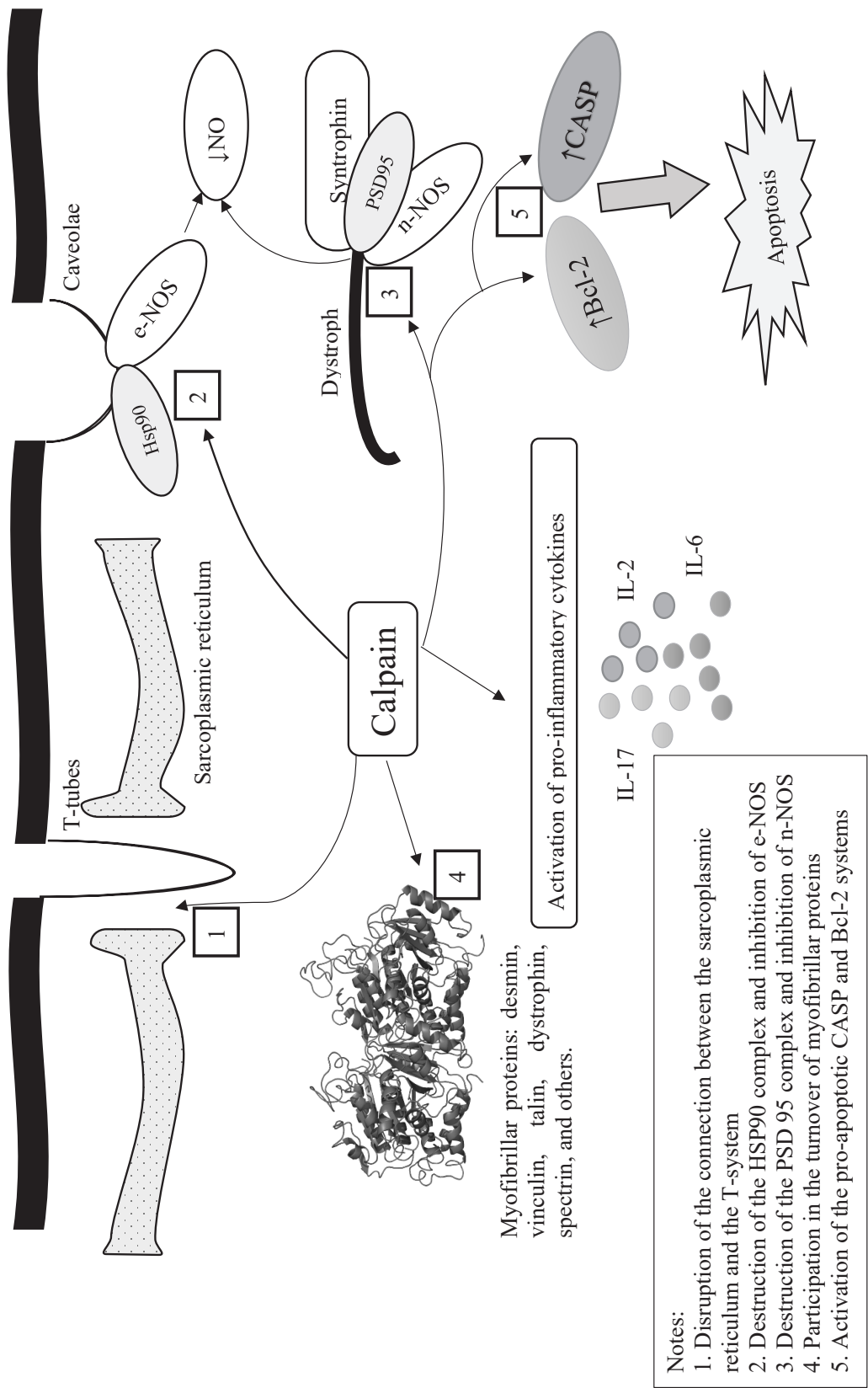


Fig.1. The role of Calpain in muscle cells

ных процессов в митохондриях (увеличение АФК и концентрации кальция, нарушение дыхательной цепи) при длительных физических нагрузках и росте активности кальпаинов происходит активация проапоптотических белков, таких как Вах и Вак. В норме они существуют в виде неактивных мономеров, при этом Вах локализуется в цитозоле, а Вак находится в митохондриальной фракции. Они увеличивают проницаемость наружной мембраны митохондрий, вызывая высвобождение кофакторов межмембранной пространственно-резидентной каспазы в цитоплазму [74,75]. Вследствие дестабилизации мембраны митохондрии цитохром-С способен выходить в цитозоль и запускать процесс сборки комплекса, активирующего каспазы вместе с фактором, повышающего активность апоптоз-протеазы 1(Араф-1) и каспазы 9, так называемой «апоптосомы» [76]. Еще одним фактором, влияющим на процесс апоптоза в клетке, является фактор индуцированного апоптоза (AIF). Кальпаины способствуют высвобождению AIF из митохондрий, который потом переходит в ядро и вызывает конденсацию хроматина и деградацию ДНК [77,78]. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что данный процесс запускается в результате неконтролируемой активности кальпаинов. Данный эффект возникает вследствие активации кислых лизосом и триггерного взаимодействия с плазматическим ретикулумом, а также неконтролируемого притока экзогенного кальция из-за нарушения целостности клеточной мембраны.

Выводы

В соответствии с вышеизложенным кальпаины являются важным компонентом в физиологических процессах, протекающих в мышцах как в норме, так и при патологии. В норме кальпаин, по-видимому, может выполнять протективную роль, путем первичного окисления сократительных белков, а разрушая «триады» и нарушая механизм мышечного сокращения защищает мышцу от дальнейшей перегрузки и гибели. С другой стороны, гиперпродукция оксида азота при мышечных нагрузках может иметь

большой негативный эффект, а кальпаины могут быть эффективным механизмом по его регуляции. Однако неконтролируемая активность кальпаинов может приводить к запуску целого каскада проапоптотических систем, приводящих к апоптозу и гибели миоцитов. Таким образом, перечень функций кальпаинов не ограничивается только протеолизом специфических белков, а намного шире, многие из которых еще предстоит изучить. Поэтому проведение дальнейших исследований в этой области является важным направлением, которое может помочь выявить информативные мишени для терапии и контроля состояния мышц после интенсивных и сверхинтенсивных физических нагрузок.

Библиографический список/References

1. Lavin KM, Coen PM, Baptista LC, Bell MB, Drummer D, Harper SA, Lixandrão ME, McAdam JS, O'Bryan SM, Ramos S, Roberts LM, Vega RB, Goodpaster BH, Bamman MM, Buford TW. State of Knowledge on Molecular Adaptations to Exercise in Humans: Historical Perspectives and Future Directions. *Comprehensive Physiology*. 2022;12(2):3193—3279. doi: 10.1002/cphy.c200033
2. Quadrilatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36(5):608—617. doi: 10.1139/h11-064
3. Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S, Drugan JK, Fernández FM, Radom-Aizik S, Schenk S, Snyder MP, Tracy RP, Vanderboom P, Trappe S, Walsh MJ. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC): Mapping the Dynamic Responses to Exercise. *Cell*. 2020;181(7):1464—1474. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.004.
4. Fonova EA, Zhalsanova IZ, Skryabin NA. Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):282—292. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-282-292
5. Solomon V, Goldberg AL. Importance of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in the degradation of soluble and myofibrillar proteins in rabbit muscle extracts. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(43):26690—26697. doi: 10.1074/jbc.271.43.26690
6. Sorimachi H, Ono Y. Regulation and physiological roles of the calpain system in muscular disorders. *Cardiovascular Research*. 2012;96(1):11—22. doi: 10.1093/cvr/cvs157
7. Hyatt HW, Powers SK. The Role of Calpains in Skeletal Muscle Remodeling with Exercise and Inactivity-induced Atrophy. *International Journal of Sports Medicine*. 2020;41(14):994—1008. doi: 10.1055/a-1199-7662

8. Ono Y, Saido TC, Sorimachi H. Calpain research for drug discovery: Challenges and potential. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:854—876. doi:10.1038/nrd.2016.212
9. Dókus LE, Yousef M, Bánóczy Z. Modulators of calpain activity: inhibitors and activators as potential drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020;15(4):471—486. doi: 10.1080/17460441.2020.1722638
10. Murphy RM, Verburg E, Lamb GD. Ca²⁺ activation of diffusible and bound pools of mu-calpain in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 2006;576(Pt2):595—612. doi: 10.1113/jphysiol.2006.114090
11. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2020;12(1):e1462. doi: 10.1002/wsbm.1462
12. Campbell RL, Davies PL. Structure-function relationships in calpains. *Biochemical Journal*. 2012;447(3):335—351. doi: 10.1042/BJ20120921
13. Saez ME, Ramirez-Lorca R, Moron FJ, Ruiz A. The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discovery Today*. 2006;11(19—20):917—923. doi: 10.1016/j.drudis.2006.08.009
14. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771—776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006
15. Edmunds T, Nagainis PA, Sathe SK, Thompson VF, Goll DE. Comparison of the autolyzed and unautolyzed forms of mu- and m-calpain from bovine skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1991;1077(2):197—208. doi: 10.1016/0167-4838(91)90059-9
16. Beckmann JS, Spencer M. Calpain 3, the «gatekeeper» of proper sarcomere assembly, turnover and maintenance. *Neuromuscular Disorders*. 2008;18(12):913—921. doi: 10.1016/j.nmd.2008.08.005
17. Kramerova I, Kudryashova E, Ermolova N, Saenz A, Jaka O, López de Munain A, Spencer MJ. Impaired calcium calmodulin kinase signaling and muscle adaptation response in the absence of calpain 3. *Human Molecular Genetics*. 2012;21:3193—3204. doi: 10.1093/hmg/dds144
18. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J The calpain system. *Physiological Reviews*. 2003;83:731—801. doi: 10.1152/physrev.00029.2002
19. Baki A, Tompa P, Alexa A, Molnár O, Friedrich P. Autolysis parallels activation of mu-calpain. *Biochemical Journal*. 1996;318(Pt3):897—901. doi: 10.1042/bj3180897
20. Nagainis PA, Wolfe FH, Sathe SK, Goll DE. Autolysis of the millimolar Ca²⁺-requiring form of the Ca²⁺-dependent proteinase from chicken skeletal muscle. *Biochemistry and Cell Biology*. 1988;66(10):1023—1031. doi: 10.1139/o88-118
21. Murphy RM. Calpains, skeletal muscle function and exercise. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(3):385—391. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05310.x
22. Kishimoto A, Mikawa K, Hashimoto K, Yasuda I, Tanaka S, Tominaga M, Kuroda T, Nishizuka Y. Limited proteolysis of protein kinase C subspecies by calcium-dependent neutral protease (calpain). *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(7):4088—4092. PMID: 2537303
23. Smuder AJ, Kavazis AN, Hudson MB, Nelson WB, Powers SK. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(7):1152—1160. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025
24. Raastad T, Owe SG, Paulsen G, Enns D, Overgaard K, Crameri R, Kiil S, Belcastro A, Bergersen L, Hallén J. Changes in calpain activity, muscle structure, and function after eccentric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(1):86—95. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ac7afa
25. Purintrapiban J, Wang MC, Forsberg NE. Degradation of sarcomeric and cytoskeletal proteins in cultured skeletal muscle cells. *Comparative Biochemistry and Physiology B*. 2003;136(3):393—401. doi: 10.1016/s1096-4959(03)00201-x
26. Huang J, Forsberg NE. Role of calpain in skeletal-muscle protein degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998;95(21):12100—12105. doi: 10.1073/pnas.95.21.12100
27. Koochmaria M. The role of Ca(2+)-dependent proteases (calpains) in post mortem proteolysis and meat tenderness. *Biochimie*. 1992;74(3):239—245. doi: 10.1016/0300-9084(92)90122-u
28. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005;37(10):2115—2133. doi: 10.1016/j.biocel.2004.12.012
29. Goll DE, Neti G, Mares SW, Thompson VF. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *Journal of Animal Science*. 2008;86(14): E19—35. doi: 10.2527/jas.2007-0395
30. Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 2009;106(6):2026—2039. doi: 10.1152/japplphysiol.91481.2008
31. Lek A, Evesson FJ, Lemckert FA, Redpath GM, Lueders AK, Turnbull L, Whitchurch CB, North KN, Cooper ST. Calpains, cleaved mini-dysferlinC72, and L-type channels underpin calcium-dependent muscle membrane repair. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(12):5085—5094. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3560-12.2013
32. Belcastro AN. Skeletal muscle calcium-activated neutral protease (calpain) with exercise. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 1993;74(3):1381—1386. doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1381
33. Lametsch R, Roepstorff P, Møller HS, Bendixen E. Identification of myofibrillar substrates for μ -calpain. *Meat Science*. 2004;68(4):515—521. doi: 10.1016/j.meatsci.2004.03.018
34. Roche JA, Lovering RM, Bloch RJ. Impaired recovery of dysferlin-null skeletal muscle after contraction-induced injury in vivo. *Neuroreport*. 2008;19(16):1579—1584. doi: 10.1097/WNR.0b013e328311ca35
35. Indo HP, Yen HC, Nakanishi I, Matsumoto K, Tamura M, Nagano Y. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2015;56(1):1—7. doi: 10.3164/jcbrn.14-42
36. Lysenkov SP, Muzhenya DV, Tuguz AR, Urakova TU, Shumilov DS, Thakushinov IA, Thakushinov RA, Tatarkova EA, Urakova DM. Cholinergic deficiency in the cholinergic system as a pathogenetic link in the formation of various syndromes in COVID-19. *Chinese Journal of Physiology*. 2023;66(1):1—13. doi: 10.4103/cjop.CJOP-D-22-00072
37. Aversa M, Stifanese R, De Tullio R, Salamino F, Bertuccio M, Pontremoli S, Melloni E. Proteolytic degradation of nitric oxide synthase isoforms by calpain is modulated by the expression levels of HSP90. *FEBS Journal*. 2007;274(23):6116—6127. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.06133.x

38. Bellocq A, Doublier S, Suberville S, Perez J, Escoubet B, Fouqueray B, Puyol DR, Baud L. Somatostatin increases glucocorticoid binding and signaling in macrophages by blocking the calpain-specific cleavage of Hsp 90. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(52):36891—36896. doi: 10.1074/jbc.274.52.36891
39. Corona BT, Balog EM, Doyle JA, Rupp JC, Luke RC, Ingalls CP. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010;298:365—376. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2009
40. Franzini-Armstrong C, Jorgensen AO. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. *Annual Review of Physiology*. 1994;56:509—534. doi:10.1146/annurev.ph.56.030194.002453
41. Kanzaki K, Watanabe D, Kuratani M, Yamada T, Matsunaga S, Wada M. Role of calpain in eccentric contraction-induced proteolysis of Ca²⁺-regulatory proteins and force depression in rat fast-twitch skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2017;122(2):396—405. doi: 10.1152/jappphysiol.00270.2016
42. Setterberg IE, Le C, Frisk M, Li J, Louch WE. The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:718404. doi: 10.3389/fphys.2021.718404
43. Hall DD, Takeshima H, Song LS. Structure, Function, and Regulation of the Junctophilin Family. *Annual Review of Physiology*. 2024;86:123—147. doi: 10.1146/annurev-physiol-042022-014926
44. Michel LY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Calpain-3-mediated regulation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger isoform 3. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2016;468(2):243—55. doi: 10.1007/s00424-015-1747-8
45. Vermaelen M, Sirvent P, Raynaud F, Astier C, Mercier J, Lacampagne A, Cazorla O. Differential localization of autolyzed calpains 1 and 2 in slow and fast skeletal muscles in the early phase of atrophy. *American Journal of Physiology-cell Physiology*. 2007;292(5):1723—1731. doi: 10.1152/ajpcell.00398.2006
46. Ojima K, Ono Y, Ottenheijm C, Hata S, Suzuki H, Granzier H, Sorimachi H. Non-proteolytic functions of calpain-3 in sarcoplasmic reticulum in skeletal muscles. *Journal of Molecular Biology*. 2011;407(3):439—449. doi: 10.1016/j.jmb.2011.01.057
47. Jude JA, Wylam ME, Walseth TF, Kannan MS. Calcium signaling in airway smooth muscle. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(1):15—22. doi: 10.1513/pats.200704-047VS
48. Chen L, Tang F, Gao H, Zhang X, Li X, Xiao D. CAPN3: A musclespecific calpain with an important role in the pathogenesis of diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;48(5):203. doi: 10.3892/ijmm.2021.5036
49. Aguti S, Gallus GN, Bianchi S, Salvatore S, Rubegni A, Berti G, Formichi P, De Stefano N, Malandrini A, Lopercolo D. Novel Biomarkers for Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD). *Cells*. 2024;13(4):329. doi: 10.3390/cells13040329
50. Fougereousse F, Bullen P, Herasse M, Lindsay S, Richard I, Wilson D, Suel L, Durand M, Robson S, Abitbol M, Beckmann JS, Strachan T. Human-mouse differences in the embryonic expression patterns of developmental control genes and disease genes. *Human Molecular Genetics*. 2000;9(2):165—173. doi: 10.1093/hmg/9.2.165
51. Şahin İO, Karataş E, Demir M, Tan B, Per H, Özkul Y, Dündar M. A retrospective study on the clinical and molecular outcomes of calpainopathy in a Turkish patient cohort. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2023;54(1):86—98. doi: 10.55730/1300-0144.5769
52. Kramerova I, Torres JA, Eskin A, Nelson SF, Spencer MJ. Calpain 3 and CaMKII β signaling are required to induce HSP70 necessary for adaptive muscle growth after atrophy. *Human Molecular Genetics*. 2018;27:1642—1653. doi: 10.1093/hmg/ddy071
53. Lynch K, Fernandez G, Pappalardo A, Peluso JJ. Basic fibroblast growth factor inhibits apoptosis of spontaneously immortalized granulosa cells by regulating intracellular free calcium levels through a protein kinase Cdelta-dependent pathway. *Endocrinology*. 2000;141(11):4209—4217. doi: 10.1210/endo.141.11.7742
54. Villani KR, Zhong R, Henley-Beasley CS, Rastelli G, Boncompagni S, Barton ER, Wei-LaPierre L. Loss of calpain 3 dysregulates store-operated calcium entry and its exercise response in mice. *BioRxiv*. 2024:2024.01.12.575391. doi: 10.1101/2024.01.12.575391
55. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2000;1(1):11—21. doi: 10.1038/35036035
56. Lee HC, Walseth TF, Bratt GT, Hayes RN, Clapper DL. Structural determination of a cyclic metabolite of NAD⁺ with intracellular Ca²⁺-mobilizing activity. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(3):1608—1615. PMID: 2912976
57. Ernst IM, Fliegert R, Guse AH. Adenine Dinucleotide Second Messengers and T-lymphocyte Calcium Signaling. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:259. doi: 10.3389/fimmu.2013.00259
58. Baylor SM, Hollingworth S. Sarcoplasmic reticulum calcium release compared in slow-twitch and fast-twitch fibres of mouse muscle. *Journal of Physiology*. 2003;551(Pt1):125—138. doi: 10.1113/jphysiol.2003.041608
59. Galione A, Parrington J, Funnell T. Physiological roles of NAADP-mediated Ca²⁺ signaling. *Science China Life Sciences*. 2011;54(8):725—732. doi: 10.1007/s11427-011-4207-5
60. Guse AH. Enzymology of Ca²⁺-Mobilizing Second Messengers Derived from NAD: From NAD Glycohydrolases to (Dual) NADPH Oxidases. *Cells*. 2023;12(4):675. doi: 10.3390/cells12040675.
61. Lee HC, Aarhus R. A derivative of NADP mobilizes calcium stores insensitive to inositol trisphosphate and cyclic ADP-ribose. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(5):2152—2157. doi: 10.1074/jbc.270.5.2152
62. Churchill GC, Okada Y, Thomas JM, Genazzani AA, Patel S, Galione A. NAADP mobilizes Ca(2+) from reserve granules, lysosome-related organelles, in sea urchin eggs. *Cell*. 2002;111(5):703—708. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01082-6
63. Calcraft PJ, Ruas M, Pan Z, Cheng X, Arredouani A, Hao X, Tang J, Rietdorf K, Teboul L, Chuang KT, Lin P, Xiao R, Wang C, Zhu Y, Lin Y, Wyatt CN, Parrington J, Ma J, Evans AM, Galione A, Zhu MX. NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. *Nature*. 2009;459(7246):596—600. doi: 10.1038/nature08030
64. Aley PK, Singh N, Brailoiu GC, Brailoiu E, Churchill GC. Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) is a second messenger in muscarinic receptor-induced contraction of guinea pig trachea. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(16):10986—10993. doi: 10.1074/jbc.M113.458620

65. Han Y, Weinman S, Boldogh I, Walker RK, Brasier AR. Tumor necrosis factor- α -inducible IkappaB α proteolysis mediated by cytosolic m-calpain. A mechanism parallel to the ubiquitin-proteasome pathway for nuclear factor-kappaB activation. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:787—794. doi: 10.1074/jbc.274.2.787
66. Iguchi-Hashimoto M, Usui T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kobayashi S, Ito Y, Murakami K, Shiomi A, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development via reduced NF- κ B and increased STAT5 signals. *PLoS One*. 2011;6:e27020. doi: 10.1371/journal.pone.0027020
67. Kishimoto A, Mikawa K, Hashimoto K, Yasuda I, Tanaka S, Tominaga M, Kuroda T, Nishizuka Y. Limited proteolysis of protein kinase C subspecies by calcium-dependent neutral protease (calpain). *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(7):4088—4092.
68. Vasilev F, Limatola N, Chun JT, Santella L. Contributions of subolemmal acidic vesicles and microvilli to the intracellular Ca²⁺ increase in the sea urchin eggs at fertilization. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(4):757—775. doi: 10.7150/ijbs.28461
69. Talbert EE, Smuder AJ, Min K, Kwon OS, Powers SK. Calpain and caspase-3 play required roles in immobilization-induced limb muscle atrophy. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2013;114(10):1482—1489. doi: 10.1152/jap.00925.2012
70. Lovochkina ED. Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):71—82. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82
71. Mandic A, Viktorsson K, Strandberg L, Heiden T, Hansson J, Linder S, Shoshan MC. Calpain-mediated Bid cleavage and calpain-independent Bak modulation: two separate pathways in cisplatin-induced apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*. 2002;22(9):3003—3013. doi: 10.1128/MCB.22.9.3003-3013.2002
72. Kobayashi S, Yamashita K, Takeoka T, Ohtsuki T, Suzuki Y, Takahashi R, Yamamoto K, Kaufmann SH, Uchiyama T, Sasada M, Takahashi A. Calpain-mediated X-linked inhibitor of apoptosis degradation in neutrophil apoptosis and its impairment in chronic neutrophilic leukemia. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(37):33968—33977. doi: 10.1074/jbc.M203350200
73. Bernardi P, Petronilli V, Di Lisa F, Forte M. A mitochondrial perspective on cell death. *Trends in Biochemical Sciences*. 2001;26(2):112—7. doi: 10.1016/s0968—0004(00)01745-x
74. Todt F, Cakir Z, Reichenbach F, Emschermann F, Lauterwasser J, Kaiser A, Ichim G, Tait SW, Frank S, Langer HF, Edlich F. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak. *EMBO Journal*. 2015;34(1):67—80. doi: 10.15252/embj.201488806
75. Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, Puig PE, Didelot C, Kroemer G. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death Differentiation*. 2006;13(9):1423—1433. doi: 10.1038/sj.cdd.4401950
76. Polster BM, Basañez G, Ettxebarria A, Hardwick JM, Nicholls DG. Calpain I induces cleavage and release of apoptosis-inducing factor from isolated mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(8):6447—54. doi: 10.1074/jbc.M413269200
77. Cregan SP, Dawson VL, Slack RS. Role of AIF in caspase-dependent and caspase-independent cell death. *Oncogene*. 2004;23(16):2785—2796. doi: 10.1038/sj.onc.1207517
78. Guo BS, Cheung KK, Yeung SS, Zhang BT, Yeung EW. Electrical stimulation influences satellite cell proliferation and apoptosis in unloading-induced muscle atrophy in mice. *PLoS One*. 2012;7(1):e30348. doi: 10.1371/journal.pone.0030348

Ответственный за переписку: Муженя Дмитрий Витальевич — старший научный сотрудник иммуногенетической лаборатории, ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», Российская Федерация 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208, E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Муженя Д.В. SPIN7910-6021, ORCID 0000-0002-4379-0634
 Лысенков С.П. SPIN 6665-0686, ORCID 0000-0003-1179-8938
 Тугуз А.Р. SPIN 5351-3387, ORCID 0000-0002-7493-7192
 Шумилов Д.С. SPIN 7173-2685, ORCID 0000-0001-9636-6311

Corresponding author: Muzhenya Dmitriy Vitalevich — senior researcher at the immunogenetic laboratory, Adyghe State University, 385000, Pervomaiskaya, 208, Maikop, Russian Federation. E-mail: dmuzhenya@mail.ru.

Muzhenya D.V. ORCID 0000-0002-4379-0634
 Lysenkov S.P. ORCID 0000-0003-1179-8938
 Tuguz A.R. ORCID 0000-0002-7493-7192
 Shumilov D.S. ORCID 0000-0001-9636-6311

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-40-57

EDN EZCYPJ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH**Анализ взаимосвязи параметров вегетативной нервной системы
и выраженности болевого синдрома у женщин
с хронической тазовой болью**А.Э. Батуева , Т.С. Шашкова  

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Российская Федерация

 shashkova2007@inbox.ru

Аннотация: *Актуальность.* Количество женщин, страдающих хронической тазовой болью (ХТБ), достаточно высоко во всем мире и составляет 26 % от всех обращений к гинекологам и урологам. Хроническая тазовая боль — сложное, многофакторное состояние, оказывающее значительное влияние на качество жизни и приводящее к депрессии. В настоящее время все большее внимание уделяется дисрегуляции вегетативной нервной системы (ВНС) при формировании хронических тазовых болей у пациентов, поэтому необходимо учитывать состояние ВНС при диагностике, лечении и реабилитации ХТБ. *Цель исследования* — анализ взаимосвязи между основными параметрами, характеризующими функциональное состояние вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома у женщин с хронической тазовой болью и изучить эффективность купирования болевого синдрома у них с помощью проведения реабилитационных мероприятий, в том числе направленных на нормализацию баланса вегетативной регуляции основных систем жизнеобеспечения организма пациенток. *Материалы и методы.* Исследованы 40 женщин среднего возраста от 33 до 52 ($42,1 \pm 5,8$) лет с диагнозом «Хроническая тазовая боль». Пациентки были разделены на 2 группы: в 1 группе использовалась авторская методика реабилитации женщин с хронической тазовой болью, в реабилитации женщин из 2 группы использовались методики интравагинального массажа и комплекса упражнений, направленных на растяжение мышц тазового дна. Для оценки результатов исследования использовались: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), опросник центральной сенситизации, опросник DN 4 ((Douleur Neuropathique 4 questions), Наймигентский вопросник, опросник воздействия на тазовое дно-7 (PFIQ-7), оценивающий качество жизни, индекс Кердо, ортоклиностатическая проба, тепловизор UNI-T (UTi 165 K, Китай). *Результаты и обсуждение.* Анализ результатов исследования показал снижение болевого синдрома и нормализацию вегетативных показателей в 1 группе исследуемых, что свидетельствует о взаимосвязи вегетативной нервной системы и болевого синдрома. *Выводы.* Полученные результаты помогут повысить эффективность реабилитации женщин с хронической тазовой болью.

© Батуева А.Э., Шашкова Т.С., 2025

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

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, женщины, вегетативная нервная система, физическая реабилитация, тепловизор, рефлекторные зоны Захарьина-Геда

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Батуева А.Э., Шашкова Т.С., сбор и обработка материалов — Шашкова Т.С., анализ полученных данных, написание текста — Батуева А.Э., Шашкова Т.С. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Этическое утверждение. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по этике Ученого совета (Челябинск, протокол No 12/23, от 30.01.2023 г.).

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Каждая участница исследования представила добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию, подписанное после разъяснения ей потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Поступила 17.02.2024. Принята 18.03.2024.

Для цитирования: Батуева А.Э., Шашкова Т.С. Анализ взаимосвязи параметров вегетативной нервной системы и выраженности болевого синдрома у женщин с хронической тазовой болью // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 40—57. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-40-57. EDN EZCYPJ

Analysis of the relationship of parameters of the autonomic nervous system and the manifestation of pain syndrome in women with chronic pelvic pain

Albina E. Batueva , Tatiana S. Shashkova  

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation
✉ shashkova2007@inbox.ru

Abstract: Relevance. The number of women suffering from chronic pelvic pain (CPP) is quite high all over the world and amounts to 26 % of all visits to gynecologists and urologists. Chronic pelvic pain is a complex, multifactorial condition that has a significant impact on quality of life and leads to depression. Currently, increasing attention is being paid to dysregulation of the autonomic nervous system (ANS) in the formation of chronic pelvic pain in patients, therefore it is necessary to take into account the state of the ANS when diagnosing, treating and rehabilitating CPP. *The purpose of the study* is to analyze the relationship between the main parameters characterizing the functional state of the autonomic nervous system and the severity of pain in women with chronic pelvic pain and to study the effectiveness of pain relief in them through rehabilitation measures, including

those aimed at normalizing the balance of autonomic regulation basic life support systems of the patient's body. *Materials and Methods.* 40 middle-aged women from 33 to 52 (42.1 ± 5.8) years old with a diagnosis of chronic pelvic pain were studied. The patients were divided into 2 groups: in group 1, the author's method of rehabilitation of women with chronic pelvic pain was used; in the rehabilitation of women from group 2, methods of intravaginal massage and a set of exercises aimed at stretching the pelvic floor muscles were used. To evaluate the results of the study, the following were used: visual analogue scale (VAS), central sensitization questionnaire, DN 4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 questions), Nymigent questionnaire, pelvic floor impact questionnaire-7 (PFIQ-7), assessing quality of life, index Kerdo, orthoclinostatic test, UNI-T thermal imager (UTi 165 K, China). *Results and Discussion.* Analysis of the results of the study showed a decrease in pain syndrome and normalization of autonomic parameters in group 1 of the subjects, which indicates the relationship between the autonomic nervous system and pain syndrome. *Conclusion.* The results obtained will help to improve the efficiency of rehabilitation of women with chronic pelvic pain.

Keywords: chronic pelvic pain, women, autonomic nervous system, physical rehabilitation, thermal imaging, Zakharyin-Ged reflex zones

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Concept and design of the study — Batueva A.E., Shashkova T.S., collection and processing of materials — Shashkova T.S., analysis of the received data, writing the text — Batueva A.E., Shashkova T.S. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. All studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics formulated in the Declaration of Helsinki of 1964 and its subsequent updates, and approved by the Ethics Commission of the Academic Council (Chelyabinsk, protocol No. 12/23, dated January 30, 2023).

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Each study participant provided voluntary written informed consent to participate in the study and publication, signed by after explaining the potential risks and benefits, as well as the nature of the upcoming study.

Received 17.02.2024. Accepted 18.03.2024.

For citation. Batueva AE, Shashkova TS. Analysis of the relationship of parameters of the autonomic nervous system and the manifestation of pain syndrome in women with chronic pelvic pain. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):40—57. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-40-57. EDN EZCYPJ

Введение

Боли в тазовой области беспокоят до 26 % женщин и становятся все более актуальным предметом обсуждения специалистов различных профилей, что делает проблему тазовой боли мультидисциплинарной. Причины ХТБ разнообразны и могут быть связаны с различными системами организма.

Основными факторами развития ХТБ являются гинекологические, урологические и гастроэнтерологические заболевания, гастроэнтерологические, нарушения опорно-двигательного аппарата, неврологические факторы и психосоциальные аспекты [1, 2]. Кроме того, хирургические вмешательства на органы малого таза также способствуют развитию

хронических болевых синдромов у женщин. Так, согласно исследованиям Алейниковой Е.Ю. и Соловьевой А.В., после удаления миоматозных узлов хирургическим путем, тазовая боль развивалась у 39 % прооперированных женщин. Также в 22 % случаев наблюдалось развитие спаечного процесса в области таза после хирургических вмешательств, что способствовало проявлениям ХТБ [3].

На сегодняшний момент выявлено, что хроническая тазовая боль (ХТБ) ассоциирована с изменениями в центральной нервной системе, к которым относят функциональные изменения в структуре мозга, в поведенческой и центральной реакциях на чрезмерную стимуляцию, а также с изменениями в активности вегетативной нервной системы [4]. Часто, при хронизации болевого синдрома, решающими предикторами становятся психоэмоциональный стресс, психологические и социальные причины [5, 6]. Хронический стресс сопровождается нарушениями в вегетативной нервной системе (ВНС): наблюдаются процессы дезадаптации, обнаруживается дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы [7]. Различные вегетативные расстройства характерны для хронической боли, причем формирование связей может происходить как от боли к проявлениям вегетативной нервной системы, так и в обратном направлении [8]. Таким образом, заинтересованность специалистов к нарушениям в вегетативной нервной системы, объединенными с ХТБ, активно растет [9–11].

Исследования, проведенные в последние десятилетия, отображают вовлечение симпатической нервной системы в развитие боли: повышенную чувствительность и формирование воспалительных реакций. Данные возможности отличаются от привычных функций симпатической системы (проведение нисходящих сигналов от мозга к периферическим отделам организма). Эти выявленные особенности позволяют: снижать болевой сигнал с помощью нисходящего торможения ноцицепции в спинном мозге, сенсibilизировать ноцицепторы боли, модулировать иммунную систему и контролировать периферическое воспаление [12].

Необходимо отметить роль и парасимпатической нервной системы как важного элемента в развитии дисфункций ВНС и ее влияние на формирование болевого синдрома. Значительную часть парасимпатической системы в организме человека формирует блуждающий нерв, он имеет связи с большим количеством внутренних органов, модуляция его активности может приводить ко многим изменениям в организме. При хронических болевых нарушениях центрального и периферического происхождения парасимпатический отдел имеет возможность снижать осознание стресса и повышенную симпатическую активность, которые влияют на болевые ощущения, а также может понижать нейровоспаление, участвующее в формировании боли [13].

Согласно последним исследованиям модуляция блуждающего нерва все чаще используется при лечении хронической боли, в частности тазовой, демонстрируя успешные результаты в купировании болевого синдрома [14–16].

В настоящее время при лечении женщин с ХТБ активно применяются методы реабилитации такие как физическая терапия тазового дна [17]. Хорошие результаты показывают миофасциальные мануальные техники с мышцами тазового региона, работа с триггерными точками мышц тазового дна [18,19]. Однако, хотя существующим методам физической терапии при лечении ХТБ отводят важную роль, научные данные, объясняющие механизмы физиотерапии, до конца не изучены [20]. Необходимо дальнейшее изучение эффективности комплексной реабилитации женщин с ХТБ, охватывающей не только опорно-двигательную систему в регионе таза, но и воздействующей также на различные отделы нервной системы, в частности на ВНС, которая нередко является важной структурой, провоцирующей и поддерживающей болевые ощущения у данной категории пациенток.

Целью нашего исследования было выявить взаимосвязь между функциональным состоянием вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома у женщин с хронической тазовой болью, а также возможности воздействия на болевой синдром у женщин с ХТБ.

Материалы и методы

В исследовании приняли добровольное участие 40 женщин среднего возраста от 33 до 52 лет. У всех обследованных женщин была диагностирована хроническая тазовая боль. Средняя длительность болевого синдрома составила $50,55 \pm 29,1$ месяцев. Методом рандомизации они были разделены на 2 группы: 1 группа ($n = 20$) — женщины (средний возраст — $42,2 \pm 5,9$ лет) и 2 группа ($n = 20$) — женщины (средний возраст — $42 \pm 6,1$ лет). В 1 группе использовалась авторская методика реабилитации женщин с хронической тазовой болью, включающая в себя сенсомоторные упражнения, дыхательные упражнения, миопрессуру триггерных точек, рефлекторные мануальные практики, интравагинальный массаж мышц и связок тазового дна и комплекс упражнений, направленный на баланс мышц тазового региона. Курс составил 6 процедур 2 раза в неделю. Женщины из 2 группы реабилитировались с помощью интравагинального массажа мышц тазового дна, миопрессуры триггерных точек и комплекса упражнений, направленных на растяжение мышц тазового дна. Курс составил 6 процедур 2 раза в неделю.

Женщины были осмотрены гинекологом, урологом, проктологом, неврологом и получали аналогичное медикаментозное лечение. Из исследования были исключены пациентки с беременностью или в послеродовой период, с острым хирургическим, урологическим или гинекологическим воспалительным заболеванием, с крупными грыжами межпозвоночных дисков, с воспалительными поражениями позвоночника или новообразованиями, с актуальными онкологическими заболеваниями и состояниями после оперативного лечения или терапии по поводу онкологического заболевания, с необходимостью в проведении оперативного лечения по поводу заболевания органов малого таза, с диагностированными психическими заболеваниями, мешающие оценке состояния пациента. Все женщины были исследованы в фолликулярную фазу менструального цикла.

Исследование проводилось с марта 2023 года по сентябрь 2023 года на базе научно-иссле-

довательского центра спортивной науки Южно-Уральского государственного университета.

Для контроля эффективности проведенных мероприятий были использованы следующие методы:

1. Оценка болевой чувствительности проводилась с помощью:

а) визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), направленной на оценку интенсивности боли; б) опросника центральной сенситизации; в) опросника DN 4 (Douleur Neuropathique en 4 questions), оценивающего наличие нейропатической боли.

2. Для изучения психологического состояния использовался:

опросник воздействия на тазовое дно-7 (PFIQ-7), оценивающий качество жизни женщин с заболеваниями тазового дна.

3. Оценка вегетативной нервной системы проводилась:

на надсегментарном уровне за счет: а) Наймигентского вопросника; б) индекса Кердо; в) ортоклиностатической пробы;

на сегментарном уровне — с помощью тепловизора UNI-T (UTi 165 K, Китай). Для получения ИК-термографических изображений использовалась ИК-камера UNI-T (модель UTi 165 K, Китай) с тепловой чувствительностью ≤ 50 мкм, со спектральным диапазоном $8 \sim 14$ мкм, точность измерения $\pm 0,5$ °C. Калибровка прибора-автоматическая, в соответствии с технической документацией прибора.

Измерения температурных показателей тепловизором UNI-T проводились в помещении при температуре 25 °C и относительной влажности 60–75 %. Перед процедурой исследуемые в течение 15 минут адаптировались к температуре помещения, располагаясь в удобном кресле. Затем в положении стоя проводилась термография передних, задних и боковых поверхностей тела справа и слева с расстояния 1 метр. На передней поверхности тела мы исследовали динамику температурных показателей в зоне проекции нижних правого и левого нервных подчревных сплетений, а также дерматомы в зоне Захарьина-Геда в проекции лонного сочленения. На задней поверхности тела мы исследовали динамику температурных показателей дерматомов

в зонах Захарьина-Геда на уровне Th12, L2, S4, S5, измеряемых справа латеральнее на 3–4 см от остистых отростков позвонков. На боковых поверхностях тела были исследованы температурные показатели в зоне проекции блуждающих нервов справа и слева в области шеи. Величина температуры регистрировалась в градусах.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программ Excel и SPSS, включала расчет среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистические сравнения исследуемых параметров рассчитывались с помощью критерия Манна–Уитни, Т-критерия Вилкоксона, Критерия Знаков и Т-критерия Стьюдента.

Все полученные результаты были выведены в таблицы и рисунки.

Результаты и обсуждение

Показатели болевой чувствительности

Согласно подсчетам, до эксперимента показатели болевой чувствительности исследуемых женщин в 1 и 2 группах значимо не отличались друг от друга по данным ВАШ, опросника центральной сенситизации, опросника DN 4 до эксперимента ($p > 0.05$). Анализ результатов исследований до и после реабилитационных мероприятий выявил достоверное снижение показателей боли в 1 и 2 группах согласно ВАШ, опроснику центральной сенситизации, опроснику DN 4. При этом в первой группе женщин было выявлено более выраженное уменьшение болевой чувствительности согласно ВАШ, опроснику центральной сенситизации, опроснику DN 4 ($p < 0.01$) относительно 2 группы ($p < 0.05$) (Рис. 1, 2).

Показатели психологического состояния

Согласно опроснику PFIQ-7 психологические показатели между 1 и 2 группами имели значительную разницу ($p < 0.01$). После проведения эксперимента значения опросника PFIQ-7 снизились в 1 группе ($p < 0.01$) и 2 группе ($p < 0.05$). Показатели качества жизни по опроснику PFIQ-7 значительно улучшились в 1 группе по сравнению со 2 группой ($p < 0.01$) (Рис. 3).

Оценка вегетативной нервной системы

Анализ Наймигенского опросника выявил, что наличие случаев гипервентиляционного синдрома у 1 и 2 группы до проведения эксперимента у исследуемых женщин существенно отличались ($p < 0.01$). После проведения реабилитации женщин, наличие случаев гипервентиляционного синдрома снизилось в обеих группах ($p < 0.01$). Количество случаев данного синдрома в 1 группе значимо уменьшилось относительно 2 группы ($p < 0.01$) (Рис. 4).

Таким образом, мы выявили, что все женщины в 1 группе при исследовании Индекса Кердо, получили улучшение показателей ($Z < 0.01$). Во 2 группе мы наблюдали улучшение показателей Индекса Кердо у меньшего количества испытуемых, при этом наблюдались ухудшения результатов и отсутствие изменений в показателях Индекса Кердо ($Z < 0.05$). После проведения эксперимента в 1 группе 8 пациенток с выраженными симпатическими проявлениями перешли в группу с умеренными симпатическими проявлениями, 2 пациентки продемонстрировали признаки эйтонии, перейдя из группы с умеренными симпатическими проявлениями. 5 женщин с выраженными парасимпатическими проявлениями перешли в группу с умеренными парасимпатическими показателями. Во 2 группе после реабилитационных мероприятий ни у одной из пациенток не наблюдались показатели эйтонии. 2 женщины перешли в группу с умеренными симпатическими проявлениями из группы с выраженными симпатическими показателями. В группах пациенток с выраженными и умеренными парасимпатическими показателями динамика не наблюдалась.

Исследуя индекс Кердо, мы использовали критерий знаков, который позволил построить следующие диаграммы (Рис. 5).

Для анализа орто- и клиностатических проб мы оценивали разницу в показателях частоты сердечных сокращений (ЧСС) женщин при изменении положения тела (для ортостатической пробы — учащение ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное, для клиностатической пробы — урежение ЧСС при переходе из вертикального положения в горизонтальное).

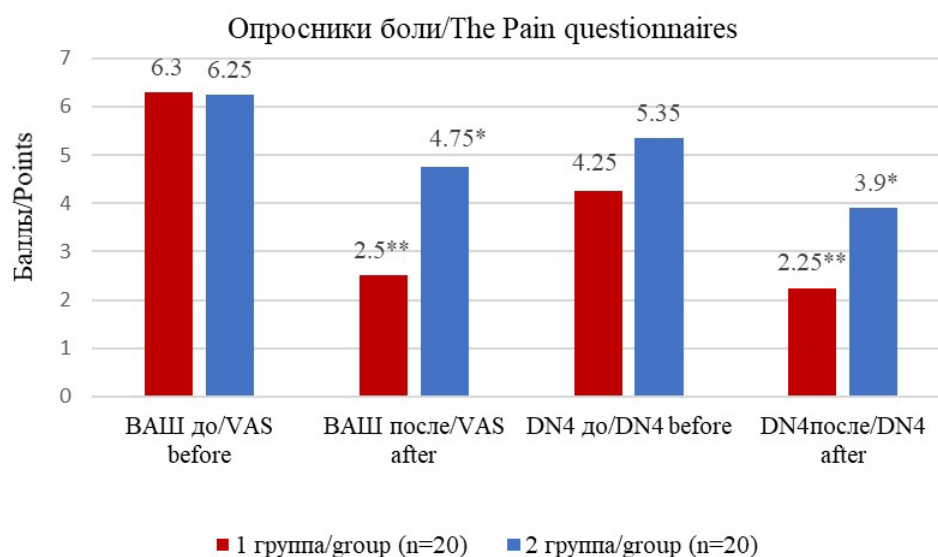


Рис. 1. Показатели болевой чувствительности согласно ВАШ и DN4 в 1 и 2 группах до и после реабилитационных программ (M ± SD)

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Fig. 1. Indicators of pain sensitivity according to VAS and DN4 in groups 1 and 2 before and after rehabilitation programs (M ± SD)

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

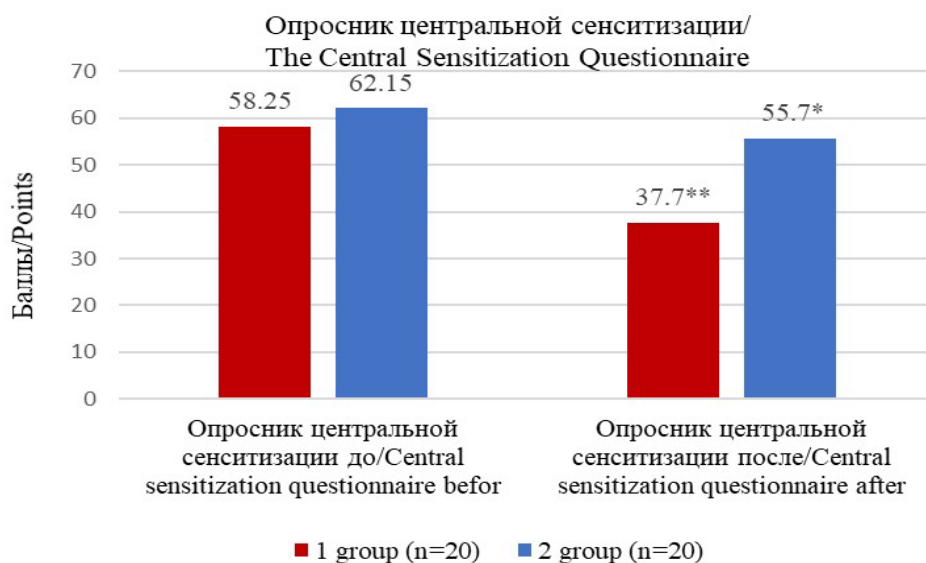


Рис. 2. Показатели болевой чувствительности согласно Опроснику центральной сенситизации в 1 и 2 группах до и после реабилитационных программ (M ± SD)

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Fig. 2. Indicators of pain sensitivity according to the Central Sensitization Questionnaire in groups 1 and 2 before and after rehabilitation programs (M ± SD)

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

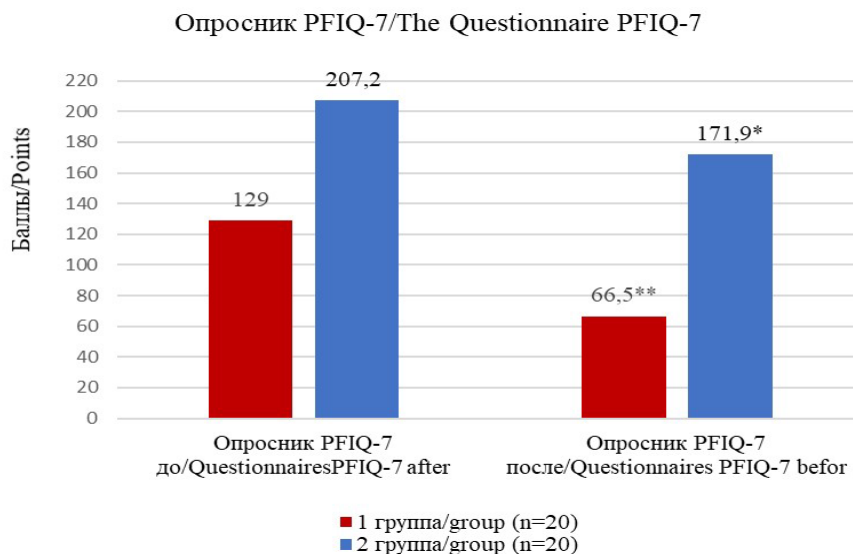


Рис. 3. Показатели опросника PFIQ-7 в 1 и 2 группах до и после реабилитационных программ ($M \pm SD$)

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Fig. 3. Indicators of the PFIQ-7 questionnaire in groups 1 and 2 before and after rehabilitation programs ($M \pm SD$)

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

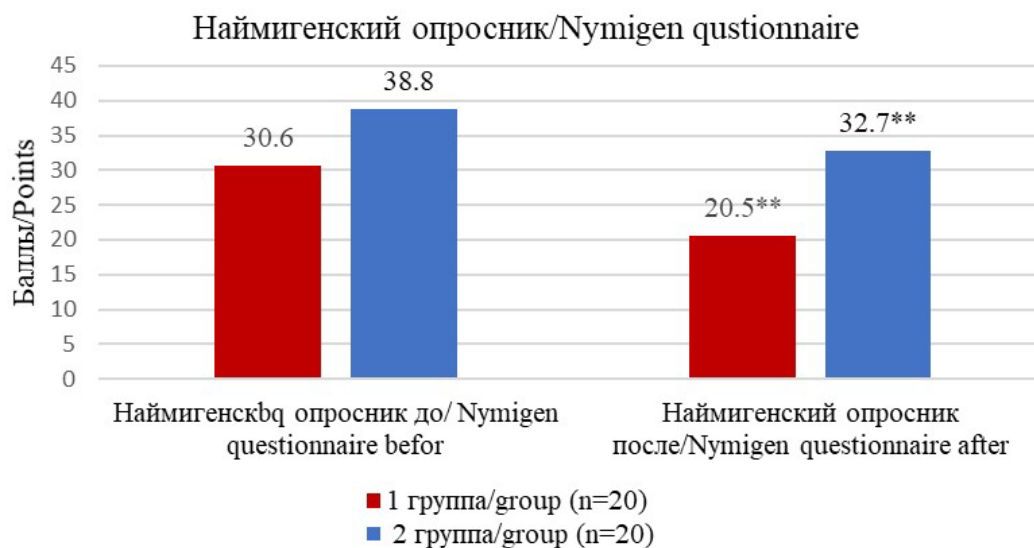


Рис. 4. Показатели Наймигенского опросника 1 и 2 группы до и после реабилитационных программ ($M \pm SD$)

Примечание: ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Fig. 4. Indicators of the Nymigen questionnaire of groups 1 and 2 before and after rehabilitation programs ($M \pm SD$)

Note: ** — significance of differences at $p < 0.01$.

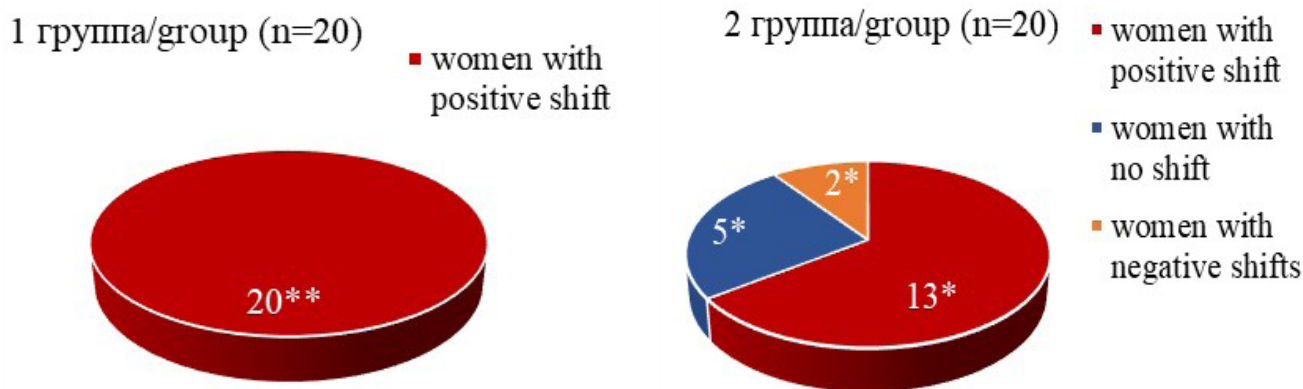


Рис. 5. Показатели индекса Кердо в 1 и 2 группах после проведения реабилитационных мероприятий

Примечание: * — при $Z < 0.05$; ** — при $Z < 0.01$.

Fig. 5. Indicators of the Kerdo index in groups 1 and 2 after rehabilitation measures

Note: * — at $Z < 0.05$; ** — at $Z < 0.01$.

Данные орто- и клиностатических проб в 1 и 2 группах перед проведением эксперимента значимо не отличались друг от друга ($p > 0.05$). После проведения реабилитационных мероприятий мы наблюдали уменьшение разницы показателей ЧСС в орто- и клиностатических пробах в обеих группах. В 1 группе уменьшение параметров было более значимо ($p < 0.01$), чем во 2 группе ($p < 0.05$) (Рис. 6).

Оценка температурных показателей с помощью тепловизора

Анализ температурных показателей в топографической зоне блуждающих нервов в области сонных артерий выявил разницу температур в обеих группах женщин в диапазоне от $35,3^{\circ}\text{C}$ до $37,6^{\circ}\text{C}$. Оценка результатов выявила преимущественное распространение более высоких температурных показателей в области блуждающих нервов ($> 35,9^{\circ}\text{C}$) у пациенток с преобладанием ваготонии согласно индексу Кердо, а более низкие температурные показатели ($< 35,9^{\circ}\text{C}$) — у женщин с признаками симпатикотонии по индексу Кердо. Таким образом, обследуемые в 1 и 2 группах были разделены на категории с симпатикотоническими показателями (индекс Кердо от 0 до 10 и > 10) и с парасимпатикотоническими показателями (индекс Кердо от 0 до -10 и < -10) (Рис. 7).

Анализ температурных показателей в зоне блуждающих нервов в категориях с симпатическими и ваготоническими проявлениями не выявил значительной разницы между 1 и 2 группой до проведения эксперимента ($p > 0,05$). После проведения реабилитационных мероприятий, температурные показатели в зоне блуждающих нервов в 1 группе женщин с симпатическими проявлениями повысились ($p < 0,05$), а у женщин с проявлением ваготонии показатели температур понизились ($p < 0,05$). Во 2 группе показатели температур после эксперимента в обеих категориях изменились аналогично ($p < 0,05$). В 1 группе произошли более значимые температурные изменения по сравнению со 2 группой ($p < 0,05$) (Табл. 1, 2).

Оценка температурных показателей в рефлекторной зоне лонного сочленения, нижнего подчревного сплетения и в рефлекторных зонах Th12, L2, S4, S5 на первом этапе исследования не отобразила значительной разницы температур между пациентками 1 и 2 групп ($p < 0,05$). После проведения эксперимента температурные показатели в обследуемых зонах снизились в обеих группах: в 1 группе наблюдалось более значимое снижение температур во всех исследуемых зонах Захарьина-Геда ($p < 0,01$), чем во 2 группе: в зоне лонного сочленения, зонах L2, S4, S5 при $p < 0.01$, в зоне нижнего подчревного сплетения и зоне Th12 при $p < 0.05$ (Табл. 3, 4).

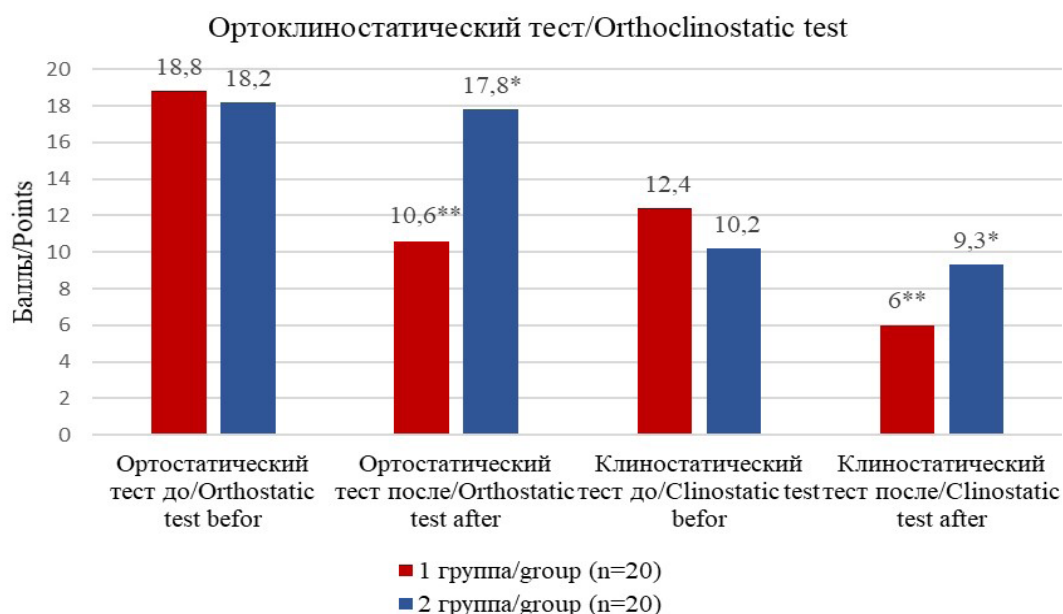


Рис. 6. Разница показателей ЧСС орто- и клиноостатических проб 1 и 2 группы до и после эксперимента ($M \pm SD$)

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Fig. 6. Difference in heart rates of ortho- and clinostatic tests of groups 1 and 2 before and after the experiment ($M \pm SD$)

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

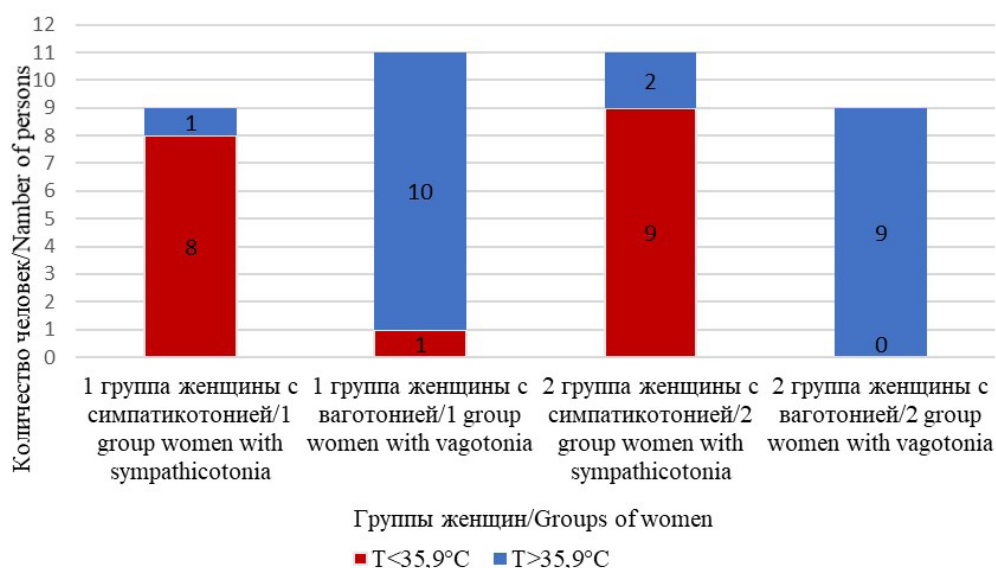


Рис. 7. Анализ температурных показателей в топографической зоне блуждающих нервов в области сонных артерий у женщин в 1 и 2 группах до проведения эксперимента

Fig. 7. Analysis of temperature indicators in the topographic zone of the vagus nerves in the area of the carotid arteries in women in groups 1 and 2 before the experiment

Таблица 1 / Table 1

Динамика температурных показателей 1 и 2 групп с симпатикотоническим типом реакции в зоне блуждающих нервов до и после эксперимента ($M \pm SD$) / Dynamics of temperature indicators of groups 1 and 2 with a sympathicotonic type of reaction in the area of the vagus nerves before and after the experiment ($M \pm SD$)

№ п/п / No	Блуждающий нерв / The vagus nerve			
	право / on the right		лево / on the left	
	до / before	после / after	до / before	после / after
1 группа с симпатикотоническим типом реакции ($n = 10$) / Group 1 with sympathicotonic type of reaction ($n = 10$)	35.77 $\pm$ 0.17	36.14 $\pm$ 0.16*	35.72 $\pm$ 0.24	36.14 $\pm$ 0.14*
2 группа с симпатикотоническим типом реакции ($n = 11$) / Group 2 with sympathicotonic type of reaction ($n = 11$)	35.68 $\pm$ 0.5*	35.69 $\pm$ 0.5*	35.78 $\pm$ 0.18*	35.74 $\pm$ 0.42*

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$.

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Динамика температурных показателей 1 и 2 групп с ваготоническим типом реакции в зоне блуждающих нервов до и после эксперимента ($M \pm SD$) / Dynamics of temperature indicators in groups 1 and 2 with a vagotonic type of reaction in the area of the vagus nerves before and after the experiment ($M \pm SD$)

№ п/п / No	Блуждающий нерв / The vagus nerve			
	право / on the right		лево / on the left	
	до / before	после / after	до / before	после / after
1 группа с ваготоническим типом реакции ($n = 10$) / Group 1 with vagotonic type of reaction ($n = 10$)	36.63 $\pm$ 0.45	36.16 $\pm$ 0.07*	36.54 $\pm$ 0.12	36.16 $\pm$ 0.08*
2 группа с ваготоническим типом реакции ($n = 9$) / Group 2 with vagotonic type of reaction ($n = 9$)	36.54 $\pm$ 0.27*	36.53 $\pm$ 0.25*	36.62 $\pm$ 0.29*	36.63 $\pm$ 0.29*

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$.

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Динамика температурных показателей 1 и 2 групп в рефлекторной зоне лонного сочленения и нижнего подчревного сплетения до и после эксперимента ($M \pm SD$) / Dynamics of temperature indicators of groups 1 and 2 in the reflex zone of the symphysis pubis and inferior hypogastric plexus before and after the experiment ($M \pm SD$)

№ п/п / No	Лонное сочленение / Symphysis pubis		Нижнее подчревное сплетение / Inferior hypogastric plexus			
	до / before	после / after	право / on the right		лево / on the left	
			до / before	после / after	до / before	после / after
1 группа ($n = 20$) / 1 group ($n = 20$)	36.74 $\pm$ 0.23	36.32 $\pm$ 0.18**	36.53 $\pm$ 0.35	36.24 $\pm$ 0.15**	36.51 $\pm$ 0.36	36.24 $\pm$ 0.15**
2 группа ($n = 20$) / 2 group ($n = 20$)	36.83 $\pm$ 0.23*	36.73 $\pm$ 0.2**	36.62 $\pm$ 0.3*	36.59 $\pm$ 0.23**	36.55 $\pm$ 0.24*	36.52 $\pm$ 0.22**

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

Таблица 4 / Table 4

Динамика температурных показателей 1 и 2 группы в рефлекторных зонах Th12, L2, S4, S5 до и после эксперимента (M ± SD) /
Dynamics of temperature indicators of groups 1 and 2 in reflex zones Th12, L2, S4, S5 before and after the experiment (M ± SD)

№ п/п / No	Th12		L2		S4		S5	
	до / before	после / after	до / before	после / after	до / before	после / after	до / before	после / after
1 группа (n = 20) / 1 group (n = 20)	36.66 ± 0.26	36.32 ± 0.14**	36.67 ± 0.27	36.3 ± 0.18**	36.66 ± 0.28	36.28 ± 0.18**	36.54 ± 0.3	36.18 ± 0.16**
2 группа (n = 20) / 2 group (n = 20)	36.69 ± 0.18*	36.67 ± 0.18**	36.71 ± 0.17*	36.67 ± 0.18**	36.64 ± 0.23*	36.58 ± 0.23**	36.52 ± 0.19*	36.45 ± 0.18**

Примечание: * — значимость различий при $p < 0.05$; ** — значимость различий при $p < 0.01$.

Note: * — significance of differences at $p < 0.05$; ** — significance of differences at $p < 0.01$.

Проведенное исследование позволило изучить взаимосвязь между показателями функционального состояния вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома у женщин с ХТБ, а также выявить возможности использования разных немедикаментозных методов влияния на функционирование вегетативной нервной системы с целью повышения эффективности реабилитации у данной категории пациенток.

Нами были изучены количественные показатели боли пациенток с ХТБ. Мы оценивали интенсивность боли, опираясь на визуально-аналоговую шкалу, и определяли наличие центральной и периферической сенситизации по специальным опросникам. Необходимо отметить, что шкалы, оценивающие болевую чувствительность, имеют компонент эмоциональной окраски, так как каждая женщина оценивает болевые ощущения индивидуально, основываясь на своих личных переживаниях и опыте, что соответствует современному определению боли [21]. Таким образом, состояние вегетативной нервной системы, которая принимает участие в контроле психоэмоционального состояния человека и формировании хронического болевого синдрома, влияет на оценку боли пациентами.

Несмотря на то, что показатели болевой чувствительности женщин 1 и 2 групп на первом этапе исследования значимо не отличались друг от друга, после проведенных курсов реабилитации с более высокой степенью достоверности у женщин

первой группы выраженность болевого синдрома уменьшилась. Возможно, это обусловлено тем, что использование в комплексе реабилитации авторского метода, включающего сенсомоторные, дыхательные упражнения и рефлекторные мануальные техники, способствовало гармонизации в функционировании вегетативной и соматической нервной систем. Это можно подтвердить работами Kruglov D. и McGuckin D., которые утверждают, что соматическая и вегетативная нервные системы обладают сходной периферической ноцицепцией, задействуют одинаковые нейромедиаторы, часто анатомически сопровождают друг друга, имеют сходный филогенетический возраст, поэтому они обе должны быть одинаково задействованы в реакциях на боль [22].

На первом этапе исследования с помощью теста PFIQ-7 были зафиксированы изменения в психологическом состоянии у женщин с ХТБ. Использование этого теста было обосновано тем, что вегетативная дисрегуляция неизменно сопровождается или провоцирует когнитивные и эмоциональные нарушения, усиливая переживание боли [23]. Показатели, характеризующие психологическое состояние женщин, согласно опроснику PFIQ-7, на первом этапе исследования также имели достоверную разницу между исследуемыми группами. Но следует отметить, что после проведенных мероприятий психологическое состояние женщин 1 группы улучшилось в большей степени, чем во 2 группе. По наше-

му мнению, это обусловлено дополнительным включением в комплекс реабилитации сенсомоторных и дыхательных упражнений и рефлексорных мануальных техник, направленных на оптимизацию высшей нервной деятельности, улучшение межполушарного взаимодействия, ускорение восстановительных процессов в организме [24, 25].

Кроме того, было проведено изучение функционального состояния вегетативной нервной системы на надсегментарном и сегментарном уровнях. На надсегментарном уровне дисфункция вегетативной нервной системы проявлялась в виде изменения частоты сердечных сокращений, наличия гипервентиляционного синдрома, также фиксировались изменения в психологическом состоянии исследуемых женщин.

Результаты оценки индекса Кердо позволили разделить женщин обеих групп на отдельные подгруппы, основываясь на выявленные у них типы реактивности вегетативной нервной системы. В обеих группах не было выявлено значительного преобладания симпатических либо парасимпатических показателей, что согласуется с исследованиями, проведенными американскими специалистами, исследовавшими работу вегетативной нервной системы у женщин с хроническими тазовыми болями [26, 27]. Однако это противоречит утверждению, что висцеральный болевой синдром сопровождается усилением только симпатических проявлений [28]. Мы предполагаем, что отсутствие преобладания выраженных симпатических реакций вегетативной нервной системы у исследуемых женщин может быть связано с длительностью протекания болевого ощущения у женщин и, возможно, адаптацией к их состоянию и активацией парасимпатического отдела ВНС для восстановления организма в условиях длительного стресса [11]. Возможно, исходным до заболевания у женщин было преобладание либо симпатических, либо парасимпатических реакций, усугубившихся на фоне развившегося патологического процесса.

Состояние соотношений активности между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС мы исследовали с помощью индекса Кердо и ортоклиностатической пробы. Показатели индекса Кердо на первом этапе исследования достоверно не отличались у женщин 1 и 2 групп, также не было выявлено случаев эйтонии. После проведенных реабилитационных процедур показатели индекса Кердо достоверно улучшились у женщин 1 группы в отличие от женщин 2 группы.

До проведения реабилитационных мероприятий у женщин обеих групп были выявлены с помощью ортоклиностатической пробы нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы в виде разницы частоты пульса, превышающей нормальные показатели. После реализации восстановительных мероприятий в 1 группе женщин выявлено, что проведение ортоклиностатической пробы характеризовалось достоверным снижением разницы пульса в отличие от женщин 2 группы. Это ещё раз подтверждает благотворное влияние сенсомоторных, дыхательных упражнений и рефлексорных мануальных техник, используемых в авторской методике, на регуляторную функцию ВНС сердечно-сосудистой деятельности. По нашему мнению, по этим методикам исследования (индекс Кердо и клиноортостатическая проба) нельзя строго определить их показатели, как характеристику функции либо сегментарного, либо надсегментарного уровней ВНС, так как они взаимосвязаны и тесно дополняют друг друга [24, 29].

До проведения реабилитационных мероприятий у женщин было выявлено наличие гипервентиляционного синдрома, что также является следствием вегетативных нарушений. К сожалению, несмотря на рандомизированный подход в выборке пациенток, на начальном этапе исследования показатели наличия у исследуемых 1 и 2 групп значимо отличались. Но после проведения реабилитационных программ достоверно снизилась их частота в обеих группах. Возможно, это обусловлено функциональной связью между тазовой и грудобрюшной диафраг-

мами, о чём упоминают Chaitow L., Talasz H., Hodges P.W. [30–32]. То есть увеличение эластичности и подвижности тазовой диафрагмы, на что были направлены обе реабилитационные программы, способствуют улучшению функции грудобрюшной диафрагмы. По нашему мнению, гипервентиляционный синдром может быть проявлением не только функциональных нарушений надсегментарного уровня ВНС, но и сегментарного уровня тоже.

На сегментарном уровне мы исследовали вегетативную нервную регуляцию женщин с помощью температурных показателей тепловизора, ориентируясь на рефлекторные зоны Захарьина-Геда и топографические зоны блуждающего нерва в области шеи справа и слева. Для анализа полученных результатов женщины каждой группы были разделены на категории в соответствии с вегетативным статусом — с симпатикотоническим и ваготоническим типами реакций.

На первом этапе исследования пациентки с симпатическим вегетативным статусом имели более низкую температуру в зоне блуждающих нервов в области шеи, а у пациенток с ваготоническим статусом были отмечены более высокие показатели температур в зоне топографии блуждающих нервов. Полученные температурные показатели можно объяснить функциональными, преимущественно сегментарными нарушениями вегетативной нервной системы у пациенток. Вегетативная иннервация сосудов кожи представлена симпатическими волокнами [33]. Сосуды кожи участвуют в обеспечении терморегуляторных рефлексов, которые контролирует вегетативная нервная система [34]. Активация симпатической нервной системы стимулирует более низкую температуру кожи за счет сужения сосудов кожи и находится в зависимости от таких факторов, как психический стресс [35]. Таким образом, полученные нами результаты измерения температурных показателей в топографической области блуждающих нервов могут свидетельствовать о том, что температуру кожи в данной зоне можно

использовать как показатель дисрегуляции вегетативной нервной системы и уровня стресса (Рис. 8).

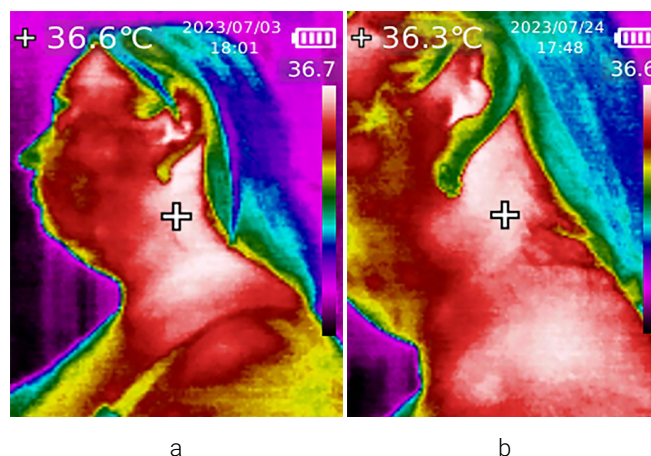


Рис. 8. Пример температурных показателей в топографической области блуждающего нерва у пациентки Ч. с ваготоническим типом реакции: а — до эксперимента; б — после эксперимента

Fig. 8. An example of temperature indicators in the topographic area of the vagus nerve in patient Ch. with a vagotonic type of reaction: a — before the experiment; b — after the experiment

Измерения тепловизором в рефлекторных зонах Захарьина-Геда (лонное сочленение, нижнее подчревное сплетение, Th12, L2, S4, S5) соответствовали дерматомам внутренних органов малого таза. Проведенная диагностика выявила следующее: температура кожи на данных участках была несколько повышена у женщин обеих групп ($p > 0,05$). После проведенных реабилитационных мероприятий снижение температурных показателей в исследуемых зонах отмечалось в группе женщин, у которых проводилась реабилитация по нашей авторской методике (Рис. 9). Известно, что зоны Захарьина-Геда характеризуются сложным вазомоторным и моторно-трофическим рефлексом определенных метамеров. В таких зонах наблюдаются болезненность, трофические изменения мягких тканей и местное нарушение кожной температуры, наличие гиперестезий. Подобные явления могут указывать на поражение внутреннего органа,

соответствующего определенной зоне [36]. Использование зон Захарьина-Геда дает возможность влиять на соответствующий орган с помощью принципа обратной связи: определенный внутренний орган влияет на определенный дерматом и наоборот. Такая обратная связь реализуется через сегментарный аппарат спинного мозга. Тесные взаимосвязи соматических и вегетативных нервных путей и ганглий на уровне спинного мозга способствуют переключению импульсов с соматического отдела на вегетативный и наоборот [37]. Кроме того, в тканях внутренних органов под влиянием симпатической нервной системы наблюдается несократительный термогенез, то есть возможность повышать теплопродукцию без усиления специфической рабочей деятельности органов [38].

Мы предполагаем, что включение в авторскую методику помимо средств физической терапии приемов воздействия на сегментарные и на надсегментарные структуры ВНС повышает эффективность комплексной реабилитации таких нарушений в женском организме, как хроническая тазовая боль.

Выводы

Результаты проведенного исследования демонстрируют взаимосвязь между состоянием вегетативной нервной системы и болевым синдромом у женщин с ХТБ. Анализ полученных результатов показал, что купирование алгического синдрома, проведенное с помощью авторского метода, более эффективно, так как воздействует не только на ткани организма, тесно связанные с хронической тазовой болью, но и оказывает системное воздействие на ВНС.

Болевая рецепция и вегетативная нервная система являются составляющими нейросенсорной системы и занимают ведущее место в реакции организма при развитии патологии органов малого таза. В связи с этим необходимо применять комплексный подход как в диагностике, так и в реабилитации пациентов с хронической тазовой болью.

Reference /Библиографический список

1. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. *JAMA*. 2021;325(23):2381—2391. doi:10.1001/jama.2021.2631
2. EAU Guidelines. *Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan*. 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
3. Aleynikova EY, Solovyeva AV. Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):57—64. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-57-64
4. Asiri MD, Banjar R, Al-Qahtani W. Central Nervous System Changes in Pelvic Inflammation/Pain Patients. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019;(14):223—230. doi.org/10.1007/s11884-019-00530-x
5. Izvozchikov SB. Propaedeutics of pelvic pain. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(10):694—698. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-694-698. (In Russian). [Извозчиков С.Б. Пропедевтика тазовой боли // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. № 5(10). С. 694—698.]
6. Stones RW. Chronic pain in women: new perspectives on pathophysiology and management. *Reproductive Medicine Review*. 2020;8(3):229—240. doi.org/10.1017/S096227990000034X
7. Barulin AE, Kurushina OV, Dumtsev VV. Modern approaches to the treatment of chronic pelvic pain. *Breast cancer*. 2016;(13):847—851. (In Russian). [Барулин А.Е., Курушина О.В., Думцев В.В. Современные подходы к терапии хронической тазовой боли// РМЖ. 2016. № 13. С. 847—851.]
8. Luchenkov VV, AA Voropaev AA, Iskra DA, Yastrebov DN. *Chronic pain. Non-invasive neuromodulation*. ITRK. 2017. (In Russian). [Лученков В.В., Ворopaев А.А., Искра Д.А., Ястребов Д.Н. Хроническая боль. Неинвазивная нейромодуляция. ИТРК, 2017.]

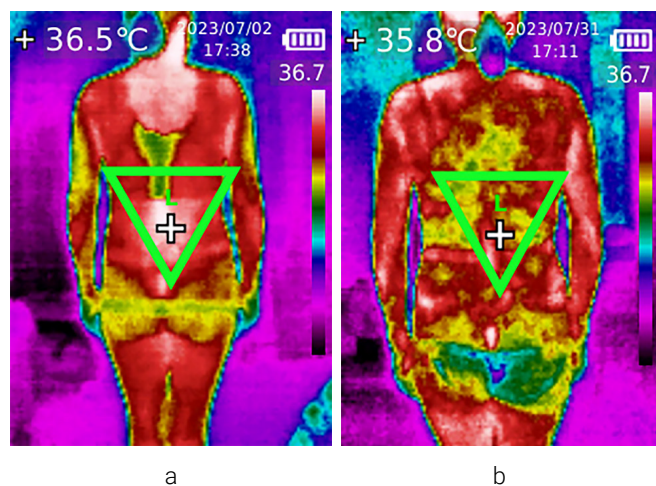


Рис. 9. Пример температурных показателей в рефлекторной зоне Захарьина-Геда на уровне Th12 у пациентки С.:

а — до эксперимента; б — после эксперимента

Fig. 9. An example of temperature indicators in the Zakharyin-Ged reflex zone at the Th12 level in patient S.:
a — before the experiment; b — after experiment

9. Kotenko AA, Smelysheva LN, Kotenko IN. Features of autonomic and hormonal regulation in women with overactive bladder syndrome. *Urology*. 2015;(3):24—28. (In Russian). [Котенко А.А., Смелышева Л.Н., Котенко И.Н. Особенности вегетативной и гормональной регуляции у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря // Урология. 2015. № 3. С. 24—28.]
10. Chelimsky GG, Yang S, Sanses T, Tatsuoka C, Buffington CAT, Janata J, McCabe P, Dombroski MA, Ialacci S, Hijaz A, Mahajan S, Zolnoun D, Chelimsky TC. Autonomic neurophysiologic implications of disorders comorbid with bladder pain syndrome vs myofascial pelvic pain. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(5):1370—1377. doi: 10.1002/nau.23995
11. Forstenpointner J, Elman I, Freeman R, Borsook D. The omnipresence of autonomic modulation in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2022;210:102218. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102218
12. Jaenig W, Baron R2. *Sympathetic Nervous System and Pain*. In: Gebhart, GF, Schmidt, RF, editors. *Encyclopedia of Pain*. Springer. Berlin, Heidelberg. 2013. p. 3763—3779.
13. Frasca MG, Porges EC. Vagus Nerve Stimulation. Springer Science+Business Media, LLC. *Springer Nature*; 2024. P. 206. doi: 10.1007/978-1-0716-3465-3
14. Neves ML, Karvat J, Simões RR. The antinociceptive effect of manual acupuncture in the auricular branch of the vagus nerve in visceral and somatic acute pain models and its laterality dependence. *Life Sci*. 2022;309:121000. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121000
15. Shao P, Li H, Jiang J, Guan Y, Chen X, Wang Y. Role of vagus nerve stimulation in the treatment of chronic pain. *Neuroimmunomodulation*. 2023; 30(1):167—183. doi: 10.1159/000531626.
16. Roy H, Offiah I, Dua A. Neuromodulation for Pelvic and Urogenital Pain. *Brain Sciences*. 2018;8(10):180. doi.org/10.3390/brainsci8100180
17. Wang Xinlu MD, Ding Ning PhD, Sun Yuanjie PhD, Chen Yu Bab, Shi Hangu MA, Zhu Lili MD, Gao Shuai MA, Liu MD. Non-pharmacological therapies for treating chronic pelvic pain in women: A review. *Medicine*. 2022;101(49): e31932. doi.org/10.1097/MD.00000000000031932
18. Chaitow L. Chronic pelvic pain: Pelvic floor problems, sacroiliac dysfunction and the trigger point connection. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2007;11(4):327—339. doi: 10.1016/j.jbmt.2007.05.002
19. Dydyk AM, Gupta N. *Chronic Pelvic Pain*. In: StatPearls. Treasure Island. StatPearls Publishing; 2023. 129 p.
20. Grinberg K, Weissman-Fogel I, Lowenstein L, Abramov L, Granot M. How Does Myofascial Physical Therapy Attenuate Pain in Chronic Pelvic Pain Syndrome? *Pain research & management*. 2019;6091257. doi.org/10.1155/2019/6091257
21. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Bakhtadze MA. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(4):57. doi.org/10.17116/pain2020180415 (In Russian). [Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Бахтадзе М.А. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли. 2020. № 18(4). С. 5—7. doi.org/10.17116/pain2020180415]
22. Kruglov D, McGuckin D. *The Role of Autonomic Nervous System in Pain Chronicity* [Internet]. Topics in Autonomic Nervous System. IntechOpen; 2023 [Date of access 2024 Feb. 13]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.112154>.
23. Arslan D, Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Otonom sinir sistemi ve ağrılı bozukluklar arasındaki etkileşimler*. 2022;34(3):155—165. doi:10.14744/agri.2021.43078.
24. Basantsova NYu, Tibekina LM, Shishkin AN. A role of the autonomic nervous system in cerebro-cardiac disorders. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):153—160. doi.org/10.17116/jnevro2017117111153—160. (In Russian). [Басанцова Н.Ю., Тибекина Л.М., Шишкин А.Н. Роль вегетативной нервной системы в развитии цереброкardiaльных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 11. С. 153—160.]
25. Neustroyeva SI, Golderova AS, Kolodeznikova SI. The influence of breathing exercises on the recovery of the body after physical activity. *Scientific notes of the University named after. P.F. Lesgaft*. 2019;10(176):238—241. (In Russian). [Неустроева С.И., Гольдерова А.С., Колодезникова С.И. Влияние дыхательных упражнений на восстановление организма после физической нагрузки // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2019. Т. 10. № 176. С. 238—241.]
26. Grinberg K, Granot M, Lowenstein L, Abramov L, Weissman-Fogel I. Negative Illness Perceptions are Associated With a Pronociceptive Modulation Profile and Augmented Pelvic Pain. *The Clinical journal of pain*. 2018;34(12):1141—1148. doi.org/10.1097/AJP.0000000000000633
27. Chelimsky G, Simpson P, McCabe N, Zhang L, Chelimsky T, Erickson D, Pajer K, Thayer J, Wesselmann U, Zee P, Zolnoun D. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *Journal of Urology*. 2016;196(2):429—434. doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.142
28. Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA. Features of vegetative status and quality of life of women with external genital endometriosis and chronic pelvic pain syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):5—12. (In Russian). [Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А. Особенности вегетативного статуса и качество жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 4. С. 5—12.]
29. Shishko VI. Autonomic regulation of cardiac activity. *Journal of Grodno State Medical University*. 2009;3(27):6—8. (In Russian). [Шишко В.И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. Т. 3. № 27. С. 6—8.]
30. Chaitow L. *Breathing pattern disorders and back pain*. In: Vleeming A, Mooney V, Stoekart R, editors. *Movement Stability & Lumbopelvic Pain*, Churchill Livingstone. Elsevier, Edinburgh; 2007. p. 563—572.
31. Talasz H, Kremser C, Talasz HJ, Kofler M, Rudisch A. Breathing, (S)Training and the Pelvic Floor-A Basic Concept. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(6):1035. doi: 10.3390/healthcare10061035

32. Hodges PW, Sapsford R, Pengel LH (2007) Postural and respiratory functions of the pelvic floor muscles. *Neurol Urolog*. 2007;26(3):362—71.

33. Wayne AM. Diseases of the autonomic nervous system. M.: Medical Information Agency. 2000. 624 p. (In Russian). [Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 624 с.]

34. Kellogg DL, Johnson JM, Kosiba WA. Competition between cutaneous active vasoconstriction and active vasodilation during exercise in humans. *The American journal of physiology*. 1991;261(4Pt2):1184—1189. doi.org/10.1152/ajpheart.1991.261.4.H1184

35. Iwase S, Nishimura N, Kuwahara Y, Sugeno J. *Skin Sympathetic Nerve Activity and Thermoregulatory Control in Humans*. In: Iwase S, Hayano J, Orimo S, editors. *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System*. Springer, Tokyo; 2017. p. 47—71.

36. Bath M, Owens J. *Physiology, Viscerosomatic Reflexes*. In StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

37. Foreman RD. Viscero-Somatic Reflex. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, editors. *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2009. p. 4277—4278.

38. Gaifutdinov RT, Ismagilov MF, Khasanova DR. Physiological mechanisms of thermoregulation, their disorders in cerebral autonomic dysregulation. *Neurology Bulletin*. 1999; XXXI(1—4):63—76. doi: 10.17816/nb80949 (In Russian). [Гайфутдинов Р.Т., Исмагилов М.Ф., Хасанова Д.Р. Физиологические механизмы терморегуляции, их расстройства при церебральной вегетативной дисрегуляции // Неврологический вестник. 1999. Т. XXXI. № 1—4. С. 63—76. doi: 10.17816/nb80949]

Ответственный за переписку: Шашкова Татьяна Сергеевна — аспирант Института спорта, туризма и сервиса, кафедры Спортивное совершенствование, Южно-Уральский Государственный Университет, Российская Федерация, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 76, E-mail: shashkova2007@inbox.ru

Батуева А.Э. ORCID 0000-0002-5390-6557

Шашкова Т.С. ORCID 0000-0002-2740-5599

Corresponding author: Shashkova Tatiana Sergeevna — PhD student of the Institute of Sports, Tourism and Service, Department of Sports Improvement, South Ural State University, 454080, Lenina Ave., 76, Chelyabinsk, Russian Federation, E-mail: shashkova2007@inbox.ru

Batueva A.E. ORCID 0000-0002-5390-6557

Shashkova T.S. ORCID 0000-0002-2740-5599

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72
EDN FLEOKUОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Индивидуальная толерантность к гипоксии: индикаторы, прикладное значение и методы определения

А.А. Венерин^{id}✉, М.А. Запара^{id}, А.С. Михалищина^{id},
Д. Пупо Мачарашвили^{id}, О.С. Глазачев^{id}

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация
✉ venerin.andrey@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Устойчивость человека к гипоксии является важнейшей характеристикой организма, определяющей его работоспособность, риск развития и тяжесть течения сердечно-сосудистых, пульмонологических и нейродегенеративных заболеваний. Гипоксия, являясь типовым патологическим процессом, представляет одно из ключевых звеньев патогенеза многих острых и хронических состояний, приводящих к отсроченным последствиям и существенно снижающих качество жизни пациентов. Гипоксическая устойчивость определяется множеством факторов, включая генетические особенности, физиологические механизмы и внешние условия. Для определения индивидуальной толерантности к гипоксии используются различные методы, такие как гипоксические тесты, функциональные пробы и др. Эти методы позволяют оценить степень устойчивости организма к гипоксии и определить оптимальные режимы тренировок и лечения. Изучение корреляций между показателями индивидуальной чувствительности и гипоксической устойчивостью широко освещено в литературе, однако в большинстве случаев авторы уделяют внимание одному или нескольким аспектам данных взаимодействий, без проведения комплексного анализа различных показателей. *Цель исследования* — актуализирование и структурирование имеющейся информации об индикаторах индивидуальной чувствительности к гипоксии, применяемых методах объективной оценки устойчивости человека к гипоксии, а также прикладном значении данной характеристики организма человека для клинической медицины и смежных наук. *Методы исследования.* Коллективом авторов был проведен контент-анализ отечественных и зарубежных научных публикаций в российских и международных базах данных. *Результаты и обсуждение.* Представлен последовательный структурный анализ имеющихся актуальных данных об индикаторах гипоксической устойчивости и их взаимосвязи с гипоксической резистентностью. Рассмотрены вариации методик определения гипоксической устойчивости, применяемых в настоящий момент в клинической практике. *Выводы.* Обзор литературы по теме индивидуальной толерантности к гипоксии показывает, что изучение этого феномена является актуальным и многогранным направлением современной науки. Комплексная оценка индикаторов индивидуальной чувствительности к гипоксии позволит еще до проведения

© Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пупо Мачарашвили Д., Глазачев О.С., 2025



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

инструментального обследования достаточно точно спрогнозировать реакцию организма пациента на гипоксию, а также позволит переосмыслить современные инструментальные методики оценки и повышения резистентности организма к гипоксии, широко используемые в клинической и спортивной медицине

Ключевые слова: гипоксия, сатурация, когнитивные функции, реабилитация, гипоксическое кондиционирование, индивидуальная устойчивость, адаптация

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов. Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пупо Мачарашвили Д., Глазачев О.С. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 03.06.2024. Принята 16.09.2024.

Для цитирования: Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пупо Мачарашвили Д., Глазачев О.С. Индивидуальная толерантность к гипоксии: индикаторы, прикладное значение и методы определения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 57—72. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72. EDN FLEOKU

Individual tolerance to hypoxia: indicators, application and methods of determination

Andrey A. Venerin^{id}✉, Maxim A. Zapara^{id}, Alina S. Mikhlishchina^{id},
David Pupo Macharashvili^{id}, Oleg S. Glazachev^{id}

Sechenovskiy University, Moscow, Russian Federation
✉ venerin.andrey@gmail.com

Abstract. Relevance. Human resistance to hypoxia is the most important characteristic of the organism that determines its performance, risk of development and severity of cardiovascular, pulmonological and neurodegenerative diseases. Hypoxia, being a typical pathological process, is one of the key links in the pathogenesis of many acute and chronic conditions, leading to delayed consequences and significantly reducing the quality of life of patients. Hypoxic tolerance is determined by many factors, including genetic features, physiological mechanisms and external conditions. Various methods such as hypoxia tests, functional tests, etc. are used to determine individual tolerance to hypoxia. These methods make it possible to assess the degree of the organism's tolerance to hypoxia and to determine optimal training and treatment regimes. The study of correlations between individual sensitivity indices and hypoxic resistance is widely covered in the literature, but in most cases, authors pay attention to one or several aspects of these interactions, without conducting a comprehensive analysis of various indicators. *The purpose of the study* is to actualize and structure

the available information on the indicators of individual sensitivity to hypoxia, methods of objective assessment of human hypoxia resistance, as well as the applied significance of this characteristic of the human organism for clinical medicine and related sciences. *Research Methods.* The team of authors conducted a content analysis of domestic and foreign scientific publications in Russian and international databases. *Results and Discussion.* A consistent structural analysis of the available current data on indicators of hypoxic resistance and their relationship with hypoxic resistance is presented. Variations in the methods of hypoxic resistance determination currently used in clinical practice are considered. *Conclusion.* The literature review on the topic of individual hypoxia tolerance shows that the study of this phenomenon is an actual and multifaceted direction of modern science. Complex evaluation of individual hypoxia tolerance indicators will allow to predict the patient's organism reaction to hypoxia accurately enough before the instrumental examination, and also will allow to rethink modern instrumental methods of evaluation and increase of organism resistance to hypoxia, widely used in clinical and sports medicine.

Keywords: hypoxia, saturation, cognitive functions, rehabilitation, hypoxic conditioning, individual resistance, adaptation

Funding. The authors claim that there is no funding for the preparation of the article.

Author contributions. Venerin A.A., Zapara M.A., Mikhlishchina A.S., Pupo Macharashvili D., Glazachev O.S. — collecting material, processing, and analyzing material, writing text. All authors made a significant contribution to the development of the concept and writing the article, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 03.06.2024. Accepted 16.09.2024.

For citation: Venerin AA, Zapara MA, Mikhlishchina AS, Pupo Macharashvili D, Glazachev OS. Individual tolerance to hypoxia: indicators, application and methods of determination. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):57—72. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72. EDN FLEOKU

Введение

Гипоксия — типовой патологический процесс, детально изученный на системном, клеточном и генетическом уровнях [1–5]. Подробно изучены молекулярно-клеточные, рецепторные механизмы восприятия гипоксии, транскрипционные факторы и каскады активации генов-мишеней гипоксической стимуляции (семейство гипоксия-индуцированных факторов транскрипции (HIFs), Nrf2, NF-κB, активные формы кислорода и азота), пути метаболического ремоделирования, антиоксидантной, противовоспалительной активации и др. [6–8]. Интерес к данному процессу обусловлен тем, что гипоксия фигурирует в качестве звена патогенеза большинства хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), когнитивных нарушений, оказывает

влияние на вегетативную нервную систему (ВНС), а также считается одним из факторов старения [3, 9–11]. При этом неоднократно было установлено, что гипоксия по-разному влияет на организм человека и животных в зависимости от индивидуальных особенностей. Индивидуальность чувствительности к гипоксическим условиям детерминирована целым рядом факторов, которые фрагментарно представлены в литературе [12, 13]. В работах отечественных авторов представлены отдельные аспекты индивидуальной чувствительности к условиям гипоксии у человека и животных, однако системного описания всех возможных детерминант такой чувствительности в литературе нет [14].

Признанным методом объективизации индивидуальной чувствительности организма к гипоксии

является гипоксический тест (ГТ), проводимый по разным методикам и протоколам [15]. Объективная оценка устойчивости организма конкретного человека к гипоксии необходима в целом ряде обстоятельств. Так, например, высокий порог гипоксической толерантности может служить положительным прогностическим признаком при оценке интервенционных рисков для пациента, а также может быть использован при процессе подбора спортсменов и специалистов, работающих в стрессорных климатических условиях и с интенсивными физическими нагрузками [16, 17]. Определение уровня чувствительности организма к гипоксии также может быть использовано для формирования индивидуальных программ гипоксических тренировок, направленных на повышение устойчивости организма к условиям гипоксии [18]. Данная характеристика может являться достоверным прогностическим фактором исхода заболевания, скорости реабилитации, а также отсроченных эффектов и осложнений длительного воздействия гипоксии на организм, включая когнитивные функции и психологическое состояние пациента, что является особо актуальным в концепции персонализированной медицины [19–21]. Для решения этих и многих других прикладных задач проведение ГТ является обязательной процедурой, позволяющей получить необходимую информацию о человеке. Однако вариативность ГТ, а также отсутствие информации об оценке степени воспроизводимости его результатов говорят о несовершенстве этого метода, который тем не менее является достаточным для решения многих задач в клинической медицине и смежных отраслях. Исследование индикаторов индивидуальной чувствительности к гипоксии позволит еще до проведения инструментального обследования достаточно точно спрогнозировать реакцию организма пациента на гипоксию, а также позволит переосмыслить современные инструментальные методики оценки и повышения резистентности организма к гипоксии, широко используемые в клинической и спортивной медицине [22, 23].

Цель исследования

Целью данного обзора является представление актуальной информации об индикаторах индивидуальной чувствительности к гипоксии, применяемых методах объективной оценки устойчивости человека к гипоксии, а также прикладном значении данной характеристики организма человека для клинической медицины и смежных наук.

Методы и организация исследования

Проведение контент-анализа отечественных и зарубежных научных публикаций в российских и международных базах данных. В обзор включены 63 источника, включая экспериментальные и обзорные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах.

Результаты и обсуждение

Детерминанты индивидуальной устойчивости к гипоксии

Одним из важных прогностических критериев высокой переносимости гипоксического воздействия является гендерная принадлежность [24, 25]. Ряд проведенных исследований показывают, что женщины обладают большей способностью адаптироваться к гипоксии, чем мужчины [26]. Гормональные изменения, влияние менструального цикла и вариации в механике дыхания могут частично лежать в основе этих различий [27]. В другом исследовании предположено, что стероиды яичников могут влиять на экспрессию кислородзависимых генов, таких как эритропоэтин (ЭПО), фактор роста эндотелия сосудов (EDGF), синтаза оксида азота (iNOS) и HIF-1 [28]. Прогестерон и эстрадиол являются мощными стимуляторами вентиляции, действующими как на дыхательный центр, так и на периферические хеморецепторы. В недавнем обзоре, посвященном рекомендациям для женщин, занимающихся горными видами спорта и тренирующихся в условиях гипоксии, описана важность циклического колебания половых гормонов и их роли в регуляции выработки ЭПО в условиях гипок-

сии [26]. Сообщается о том, что в течение менструального цикла происходит значительное изменение содержания эстрадиола, являющегося ингибитором ЭПО, который, в свою очередь, изменяет вызванный гипоксией эритропоэтический ответ. По мнению авторов, возможные защитные эффекты эстрогенов и прогестерона от окислительного повреждения также могут играть роль в половых различиях при переносимости гипоксии и последующих гематологических адаптациях. С другой стороны, ряд исследований сообщает о более выраженной гипоксемии у женщин по сравнению с соответствующими по возрасту мужчинами при одном и том же уровне экзогенной гипоксии, что связано с различиями в транспорте кислорода и в дыхательной системе, включая менее благоприятные отношения суммарного диаметра бронхиального дерева к альвеолярной поверхности [29]. В другом обзоре сказано, что в среднем абсолютный объем легких у мужчин больше, чем у женщин, даже если они соответствуют росту, однако относительные объемы и емкости легких у разных полов одинаковы. Например, соотношение функциональной остаточной емкости (ФОЕЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ) одинаково у мужчин и женщин [24]. Данные проанализированной литературы очень скудны и местами противоречивы, что указывает на перспективность изучения корреляций между половыми различиями и гипоксической устойчивостью.

Другим фактором, обуславливающим степень чувствительности организма к гипоксии, является возраст человека. Доказано, что чувствительность к гипоксии обратно пропорциональна возрасту. Связано это, вероятно, с более высокой скоростью метаболизма в детском возрасте, и, соответственно, более высокой потребностью тканей в кислороде у детей [30]. С возрастом изменяется функционирование органов и тканей, в том числе уменьшается их васкуляризация, снижается доставка кислорода, нарушается диффузия O_2 и его утилизация в митохондриях, что в конечном итоге приводит к развитию тканевой гипоксии и снижению функционального резерва и адаптационных возможностей организма. Исследования HIF-обусловленных каскадных

«ответов» на гипобарическую гипоксию выявили обратную зависимость между активностью HIF и возрастом, что свидетельствует о снижении регуляторных возможностей системы HIF у пожилых людей, и, следовательно, снижении гипоксической устойчивости [11].

Текущий статус нейро-вегетативной регуляции и уровень автономной реактивности также являются значимым маркером устойчивости к гипоксии, в то же время зависимым от пола и возраста обследуемых [30]. Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) широко применяется в качестве метода оценки вегетативного статуса. Оценить вегетативные регуляторные перестройки при действии гипоксии можно по динамике изменения спектральных характеристик BCP (LF/HF — показатель, выражающийся в отношении низкочастотных колебаний (Low Frequency) к высокочастотным (High Frequency) и отражающий вегетативный баланс между симпатическим (LF) и парасимпатическим (HF) отделами), проводимых в исходном состоянии, периоде гипоксического воздействия и периоде восстановления. Показано, что исходные преобладания парасимпатической активности в регуляции кардио-респираторных функций способствуют более высокой гипоксической резистентности при моделировании нормобарической гипоксии [30]. У лиц, имеющих высокую гипоксическую устойчивость, реакция на десатурацию чаще всего обусловлена исключительно снижением парасимпатической активности без чрезмерной симпатической стимуляции [31].

В недавно опубликованном метаанализе было показано, что, хотя у здоровых женщин глобальная вегетативная активность ниже, чем у мужчин, соответствующих по возрасту, в покое, у женщин сохраняется значительно большая мощность HF и меньшая мощность LF, что отражается в более низком соотношении LF/HF, что вновь указывает на важность гендерных различий [32]. Отсюда следует, что мужчины предположительно имеют меньшую гипоксическую устойчивость в отличие от женщин. Схожий вегетативный статус характерен для спортсменов, при этом преобладание парасим-

патического отдела в покое в данном случае будет обусловлено высокой устойчивостью к физическим нагрузкам. С другой стороны, у нетренированных людей, вне зависимости от пола, реакция на гипоксию будет реализовываться через преобладание симпатических влияний, выражающихся в увеличении ЧСС и повышении LF/HF. При этом сама мощность параметров во время гипоксии будет уменьшаться. На основании всего вышесказанного можно заключить, что, несмотря на высокую точность получаемых результатов ВСР при действии гипоксии, всегда стоит учитывать, большой спектр дополнительных факторов (пол, сфера деятельности и др.), которые могут повлиять на вегетативную регуляцию. Таким образом, в рамках комплексной оценки гипоксической устойчивости метод ВСР может дать ценные намеки о предполагаемой резистентности организма к гипоксии.

Еще одним предиктивным компонентом индивидуальной чувствительности человека к гипоксии являются генетические и эпигенетические его характеристики. Генетический полиморфизм вносит значительный вклад в разнообразие устойчивости к гипоксии. Так, известно, что некоторые популяции в высокогорных регионах (Тибет, Анды) выработали генетические адаптации, которые повышают их способность проживать в условиях гипобарической гипоксии. Исследователи выявили конкретные гены EPAS1 и EGLN1, связанные с высотной адаптацией, что дает ценное представление о генетической основе устойчивости к гипоксии [33]. Исследования также выявили эпигенетические изменения, связанные с адаптацией к гипоксии и влияющие на экспрессию генов, участвующих в восприятии и утилизации кислорода. Например, TET 1 вызывает деметилирование ДНК, приводящее к индукции генов-мишеней в условиях гипоксии; G9a и GLP осуществляют метилирование HIF-1 α , что приводит к ингибированию транскрипционной активности HIF-1 α ; SIRT1 путем деацетилирования HIF-1 α тем самым снижает экспрессию генов-мишеней HIF-1 α ; SIRT6 деацетирует HIF-2 α , вызывая активацию генов эритропоэтина. Изучение эпигенетических марке-

ров может дать вспомогательную информацию для понимания устойчивости человека к гипоксии [34].

Дополнительным индикатором индивидуальной устойчивости к гипоксии могут быть психологические характеристики человека, в первую очередь темперамент. Описана взаимосвязь психофизиологических особенностей человека и их реакции на гипоксическое воздействие: лица холерического темперамента характеризуются продолжительным временем восстановления сатурации к исходному уровню в сравнении с сангвиниками [35]. Авторы также отмечают, что лица, имеющие более высокую личностную тревожность, обладают меньшей гипоксической устойчивостью. Кроме этого, независимо от возраста люди с высокой силой нервных процессов с латенцией реагируют на изменение концентрации кислорода в организме по отношению к субъектам с низкой силой возбуждения. Ключевую роль в реакции организма на гипоксическое воздействие имеет подвижность психических процессов: чем она выше, тем медленнее осуществляется восстановление сатурации до исходного уровня [30]. Помимо этого, важным предиктором гипоксической устойчивости является род деятельности человека, его профессия и образ жизни. Например, по результатам оценки гипоксического индекса у различных групп спортсменов более высокие значения имели те, чья профессиональная деятельность непосредственно связана с постоянными гипоксическими воздействиями — альпинисты и фридайверы [16]. Принимая во внимание адаптационные кросс-эффекты при действии повторяющихся стресс-стимулов умеренной интенсивности, можно также предположить, что более устойчивыми к гипоксии будут являться те индивидуумы, чей род деятельности будет связан с высокой физической активностью [23].

Таким образом, группа факторов, являющихся прямыми или косвенными детерминантами индивидуальной чувствительности организма человека к условиям гипоксии, достаточно широка и включает в себя гендерные, возрастные, генетические, психофизиологические и поведенческие признаки. Их анализ может с определенной точно-

стью спрогнозировать устойчивость конкретного индивида к гипоксическому воздействию, однако объективная оценка возможна исключительно с помощью инструментального обследования.

Методики диагностики индивидуальной устойчивости к гипоксии

Общепринятым подходом к объективной оценке гипоксической устойчивости человека является гипоксический тест (ГТ). Общий принцип проведения ГТ подразумевает дыхание обследуемого гипоксической газовой смесью через лицевую маску или нахождение в гипоксической камере до момента достижения уровня сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2), соответствующего определенной степени гипоксии, либо ограниченное по времени — 10–30 минут, и затем дыхание атмосферным воздухом до восстановления исходного уровня сатурации с фиксацией времени десатурации и реоксигенации (восстановления сатурации гемоглобина кислородом). ГТ в разных вариациях распространен в практике оценки степени тренированности спортсменов, чувствительности детей и взрослых к гипоксии и др. [18, 36, 37]. Одной из первых и классических работ с использованием гипоксического теста является работа Г. Гонга [15]. Авторы моделировали пребывание пациентов с легочной патологией на различных высотах над уровнем моря. Так, высоте 1524 метра соответствовала подача гипоксической смеси 17.1 % O_2 , 2438 м — 15.1 % O_2 и 3048 м 1 = 13.9 % O_2 . После подачи гипоксической смеси пациенты получали газовую смесь с 20.9 % содержанием кислорода. Оценка устойчивости к гипоксии в данном исследовании проводилось с помощью исследования парциального давления кислорода в крови PaO_2 . По результатам работы были определены значения парциального давления кислорода в крови, позволяющие пациенту адаптироваться к гипоксии без дополнительной кислородной поддержки, а также значения, которые являются пороговыми для начала дополнительной кислородной поддержки в условиях нормобарической гипоксии.

В настоящее время ГТ проводится в нескольких вариациях и с целью использования результатов оценки в разных областях.

Гипоксический тест в спорте

Помимо проведения ГТ в покое в спортивной медицине активно применяется методика ГТ с физической нагрузкой. В исследовании Ф. Луисьер и соавторов ГТ сочетает в себе проведение велоэргометрического нагрузочного тетирования в условиях дозированной гипоксии [38]. Исследуемые подвергались гипоксическому воздействию с имитацией нахождения на высоте 4800 м над уровнем моря при выполнении субмаксимальной нагрузки (30 % от максимального потребления кислорода, измеренного в нормоксии), концентрация O_2 в гипоксической газовой смеси соответствовала $FiO_2 = 0,115$, в нормоксической — $FiO_2 = 0,209$. Регистрируемые параметры респираторного ответа на гипоксию (HVRe — ventilatory response to hypoxia at exercise) и кардиального ответа на гипоксию (HCRе — cardiac response to hypoxia at exercise) соответствовали кардиореспираторной реакции организма на физическую нагрузку в условиях гипоксии, а ΔSae (arterial oxygen saturation induced by hypoxia at exercise) отражала динамику снижения насыщения артериальной крови O_2 в условиях гипоксии при физической нагрузке. В исследовании делается вывод о том, что HVRe и HCRе являются надежными и воспроизводимыми параметрами, которые могут быть использованы для оценки индивидуальной хемочувствительности к гипоксии.

Данные показатели позволяли вычислить общий балл шкалы SHAI — шкала оценки риска возникновения горной болезни в условиях высокогорья. Помимо вышеупомянутых показателей для расчета необходимы данные о возрасте, поле, наличии симптомов горной болезни в анамнезе, регулярности тренировок на выносливость. Общий балл по шкале SHAI 5 и более ассоциируется с высоким риском возникновения горной болезни в условиях высокогорья, до 3 баллов — средним и менее 3 баллов — низким [39]. Результаты подобного обследования спортсменов ценны возможностью персонализации

тренировочного процесса и улучшения физической формы тренирующихся, что сказывается на соревновательных результатах.

Гипоксический тест в клинической практике

Один из вариантов проведения ГТ представлен в работе В. Шатило и соавторов, где проводилась оценка пациенток с преддиабетом. Исходно, в течение 5 минут до ГТ участнику проводится измерение кардиореспираторных показателей: SpO_2 , ЧСС, ЧД, САД и ДАД. После этого в течение 20 минут испытуемому предлагается дышать через маску гипоксической газовой смесью (12 % O_2 и 88 % N_2). По истечении 20 минут обследуемого переводят на дыхание комнатным воздухом. Во время гипоксии и в течение 5 минут восстановительного периода проводится мониторинг кардиореспираторных параметров [40]. Похожий протокол проведения ГТ содержится в переработанных рекомендациях британского торакального сообщества от 2011 года: дыхание 15 % смесью O_2 (в смеси с азотом) в нормобарических условиях через маску в течение 20 минут или до стабилизации SpO_2 на протяжении 1 минуты [36]. Однако в обращении Dr. Almeer и соавторов приводятся доводы, свидетельствующие о недостаточной точности и валидности такого варианта ГТ и необходимости его обновления [41]. С другой стороны, в проведенном сравнительном исследовании нескольких методов оценки «готовности» организма человека к гипоксии показано, что наибольшей валидностью обладает именно данный вариант проведения ГТ. Оценивались показатели PaO_2 и SpO_2 , на основании которых исследователям удалось прогнозировать необходимость кислородной поддержки в условиях сниженного содержания кислорода в окружающей среде [42].

Гипоксический тест также применялся для оценки толерантности к гипоксии у детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию, в целях выделения группы пациентов со сниженной устойчивостью для дополнения курса реабилитации процедурами персонализированных интервальных гипоксических экспозиций [43].

Гипоксический тест для гипоксического преко кондиционирования

Методика ГТ применялась для определения анаэробного порога путем оценки в динамике параметров объема потребления кислорода (VO_2) и объема выделения углекислого газа (VCO_2). Исходно в состоянии покоя регистрируются данные VO_2 и VCO_2 при дыхании комнатным воздухом (O_2 21 %). Затем с помощью гипоксикатора содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси снижается с «шагом» 2 % (т.е. до 19 %, затем — 17 %, 15 % и т.д.). При этом в каждой точке снижения O_2 производится повторное измерение показателей. В данном варианте ГТ фиксировалась концентрация кислорода во вдыхаемой смеси при достижении анаэробного порога (по соотношениям динамики потребления O_2 и выделения CO_2), что в дальнейшем использовалось для индивидуального дозирования гипоксических стимуляций. Такой протокол ГТ применялся в проводимом исследовании для выбора протокола гипоксического преко кондиционирования перед обширным оперативным вмешательством. Если концентрация O_2 при достижении анаэробного порога была >14 %, то во время гипоксического преко кондиционирования использовалась газовая смесь с 14 % O_2 , если же значение O_2 составляло от 10 до 14 % — пациент дышал 12 % O_2 , а если концентрации была < 10 % — пациенту давали 10 % O_2 во время процедур гипоксического преко кондиционирования [44].

Одним из наиболее часто применяемых вариантов проведения гипоксического теста является дыхание гипоксической газовой смесью (10–12 % O_2) через маску в положении сидя в покое в течение 10 минут, а при достижении целевого значения SpO_2 в 80 % или истечении времени теста (10 минут), дальнейшее дыхание осуществляется атмосферным воздухом до восстановления исходных значений SpO_2 . В процессе проведения ГТ регистрируется время десатурации и реоксигенации, минимальное и максимальное значение ЧСС и SpO_2 [18]. На основании полученных результатов ГТ можно выделить

фенотипы устойчивости к гипоксии (низкая, средняя, высокая) в зависимости от динамики десатурации/реоксигенации, ЧСС и гипоксического индекса (ГИ) как отношения времени десатурации к времени реоксигенации [18]. Корреляция между значениями ГИ и компенсаторным потенциалом организма в условиях гипоксии позволяет использовать его для оценки специальной физической работоспособности спортсмена [45].

Д. Малеев и соавторы на основании анализа динамики десатурации гемоглобина выявили зависимость уровня гипоксической устойчивости от скорости процессов снижения уровня кислорода в крови и восстановления организма после гипоксической нагрузки в тесте, что позволило прогнозировать физическую работоспособность при соревновательных нагрузках [46]. В соответствии с аналогичным протоколом проводил свое исследование чешский физиолог М. Botek [31]. Испытуемые исходно дышали комнатным воздухом в течение 7 минут без маски, затем в течение 10 минут получали через маску газовую смесь с пониженным содержанием O_2 в нормобарических условиях ($FiO_2 = 9.6\%$), в завершении теста испытуемые вновь дышали без маски 7 минут. Важным дополнением к процедуре ГТ в данной работе являлась регистрация кардиоинтервалограммы (КИГ). По данным анализа ВСР отмечены три фазы при проведении ГТ: Предварительная, переходная (начинается через 1 минуту после начала теста и продолжается 6 минут), стабильная гипоксическая (начинается спустя 5 минут после начала дыхания через маску и длится 5 минут); фаза восстановления (через 1 минуту после снятия маски и длится 6 минут). При записи КИГ выдерживали паузу в 1 минуту для стабилизации состояния для предварительной и восстановительной фаз соответственно. По итогам исследования авторы делают выводы о важности соотношения низкочастотной и высокочастотной компонент спектра ВСР при анализе устойчивости исследуемого к гипоксии, а также большем вкладе симпатического отдела ВНС в обеспечение адаптации организма к гипоксии.

Ниже представлена сравнительная таблица, в который нами сделана попытка структурировать имеющиеся данные о вариантах проведения ГТ (табл.).

Несмотря на значительное количество исследований, опирающихся на вышеописанные методики проведения ГТ, остаются неустановленными степень надежности и точности разных подходов к оценке устойчивости человека к гипоксии. Предполагаем, что проведение исследований по уточнению протоколов проведения ГТ с учетом индивидуальных особенностей чувствительности к гипоксии, а также оценки качества новых протоколов в части воспроизводимости, позволит существенно повысить эффективность применения ассоциированных с гипоксией процедур в клинической практике и смежных направлениях.

Прикладное значение

Представленная информация о детерминантах индивидуальной чувствительности к гипоксии и методах объективного определения устойчивости к гипоксическому воздействию является актуальной для целого ряда направлений и конкретных процедур: для подготовки пациента к терапии или реабилитации, спортсмена — к тренировкам и соревнованиям в условиях среднегорья, а специалиста — к экстремальным/субэкстремальным условиям труда. Первоочередное значение исследований данных факторов наиболее существенно для клинической практики применения гипоксической стимуляции как самостоятельной реабилитационной/лечебной процедуры.

В большинстве работ отмечено, что в зависимости от дозы и паттерна гипоксической стимуляции могут индуцироваться как отрицательные, маладаптивные, так и положительные эффекты (эффекты гормезиса) влияния периодической гипоксии на организм человека [19, 47]. Таким образом, крайне важен индивидуальный подбор дозы гипоксической стимуляции в зависимости от особенностей конкретного организма, врожденных и приобретенных факторов устойчивости к гипоксии.

Таблица

Вариации гипоксического теста

Гипоксия	Фон	Реоксигенация	Регистрируемые параметры	Результат	Источник
FiO ₂ : 0,171; 0,151; 0,139 Продолжительность периодов: до достижения «устойчивого» состояния на каждом уровне (стабилизация показателей в пределах SpO ₂ ± 2%, ЧСС ± 5 уд/мин, VO ₂ ± 10 % в течение 2 минут)	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: до достижения исходных показателей	Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO ₂)	Номограмма, обеспечивающая быстрый и простой метод прогнозирования PaO ₂ на высоте 1524 м и 2438 м на основании исходного значения PaO ₂	[15]
FiO ₂ : 0,115 (гипоксия покоя и гипоксия с нагрузкой в 30 % от максимальной) Продолжительность: 4 минуты каждый период	FiO ₂ : 0,209 (нормоксия покоя) Продолжительность: 4 минуты	FiO ₂ : 0,209 (нормоксия с нагрузкой 30 % от максимальной) Продолжительность: 4 минуты	Десатурация при физической нагрузке (ΔSaе); вентилиционная реакция при физической нагрузке (HvRe)	ΔSaе: 22 % и HvRe: 0,78 л/мин/кг — предикторы тяжелой высотной болезни	[38]
FiO ₂ : 0,120 Продолжительность: 20 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: 5 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: 5 минут	ЧСС, ЧДД, SaO ₂ , концентрация глюкозы и инсулина в плазме крови	Значительно большее падение SaO ₂ во время ГТ у людей с нарушенным углеводным метаболизмом, несмотря на больший прирост ЧДД и ЧСС	[40]
FiO ₂ : 0,15 Продолжительность периодов: 20 минут	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периодов: 5 минут	PaO ₂ , SpO ₂	PaO ₂ > 50 мм.рт.ст. или SpO ₂ ≥ 85 % — кислородная поддержка во время полета не требуется PaO ₂ < 50 мм.рт.ст., SpO ₂ < 85 % — кислородная поддержка во время полета требуется	[37]
FiO ₂ : 0,19, 0,17, 0,15, 0,13 и т.д. (последовательно сменяют друг друга) Продолжительность периодов: до стабилизации показателей и произведенного измерения	Не проводилось	Не проводилось	Анаэробный порог на основании пересечения кривых объема потребления кислорода и объема выделения углекислого газа	Если анаэробный порог регистрировался на уровне: — FiO ₂ > 0,14, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,14–0,10 < FiO ₂ < 0,14, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,12–0,10, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,10	[44]
FiO ₂ : 0,11 Продолжительность периода: 10 минут или SpO ₂ = 80 %	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: до достижения исходных показателей	Гипоксический индекс (ГИ) на основании отношения продолжительности периода гипоксии ко времени реооксигенации	ГИ = 1–3 — низкая гипоксическая устойчивость ГИ = 4–7 — средняя устойчивость к гипоксии ГИ = 8–12 — высокая устойчивость к гипоксии	[18]
FiO ₂ : 0,096 Продолжительность периода: 10 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периода: 7 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периода: 7 минут	ΔLnHF разницы логарифмов мощности высокочастот в исходном периоде и периоде гипоксии ΔLn LF/HF разницы логарифмов соотношения низких и высоких частот в исходном периоде и периоде гипоксии ΔSpO ₂ = SpO ₂ гипоксия — SpO ₂ исходно	ΔLnHF и ΔSpO ₂ положительная корреляция ΔLn LF/HF и ΔSpO ₂ отрицательная корреляция	[31]

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, ГТ — гипоксический тест, ГИ — гипоксический индекс, SpO₂ — сатурация, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, PaO₂ — напряжение кислорода в артериальной крови.

Table

Variations of the hypoxia test

Hypoxia	Resting state	Reoxygenation	Parameters	Results	References
FiO₂: 0.171; 0.151; 0.139 Duration of periods: Until reaching a «steady» state at each level (stabilization of parameters within $SpO_2 \pm 2\%$, $HR \pm 5$ beats/min, $VO_2 \pm 10\%$ within 2 minutes)	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration: until baseline is reached	Partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO ₂)	Nomogram providing a quick and easy method for predicting PaO ₂ at 1524 m and 2438 m based on the initial PaO ₂ value	[15]
FiO₂: 0.115 (resting hypoxia and hypoxia with a load of 30% of maximum) Duration: 4 minutes each period	FiO ₂ : 0.209 (resting normoxia) Duration: 4 minutes	FiO ₂ : 0.209 (normoxia with a load of 30 % of maximum) Duration: 4 minutes	Exercise desaturation (ΔSa_e); ventilatory response to exercise (HVR _e)	$\Delta Sa_e \leq 22\%$ and HVR _e < 0.78 l/min/kg are predictors of severe altitude sickness	[38]
FiO₂: 0.120 Duration: 20 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration: 5 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration: 5 minutes	HR, RR, SaO ₂ , plasma glucose and insulin concentrations	Significantly greater fall in SaO ₂ during HT in subjects with impaired carbohydrate metabolism, despite greater increases in RR and heart rate	[40]
FiO₂: 0.15 Duration of periods: 20 minutes	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration of periods: 5 minutes	PaO ₂ , SpO ₂	PaO ₂ > 50 mmHg or SpO ₂ < 85 % – no in-flight oxygen support required PaO ₂ < 50 mmHg, SpO ₂ < 85 % – oxygen support during the flight is required.	[37]
FiO₂: 0.19, 0.17, 0.15, 0.13, etc. (successive periods) Duration of the periods: until the values stabilise and a measurement is taken	Not held	Not held	Anaerobic threshold based on the intersection of the oxygen consumption volume and carbon dioxide excretion volume curves	If the anaerobic threshold was recorded at: – FiO ₂ > 0.14, a gas mixture with FiO ₂ = 0.14 was used in hypoxic preconditioning – 0.10 < FiO ₂ < 0.14, a gas mixture with FiO ₂ = 0.12 was used in hypoxic preconditioning. – FiO ₂ < 0.10, a gas mixture with FiO ₂ = 0.10 was used in hypoxic preconditioning.	[44]
FiO₂: 0.11 Period duration: 10 minutes or SpO₂ = 80 %	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration: until baseline is reached	Hypoxic index (HI) based on the ratio of hypoxia duration to reoxygenation time	HI = 1–3 – low hypoxic tolerance HI = 4–7 – medium hypoxia tolerance HI = 8–12 – high hypoxia tolerance	[18]
FiO₂: 0.096 Duration of the period: 10 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration of the period: 7 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration of the period: 7 minutes	$\Delta LnHF$ difference of logarithms of power of high frequencies in the baseline period and hypoxia period $\Delta Ln LF/HF$ difference of logarithms of the ratio of low and high frequencies in the baseline and hypoxia periods $\Delta SpO_2 = SpO_2$ hypoxia – SpO ₂ baseline	$\Delta LnHF$ and ΔSpO_2 positive correlation $\Delta Ln LF/HF$ and ΔSpO_2 negative correlation	[31]

Note: HR – heart rate, RR – respiratory rate, HT – hypoxic test, HI – hypoxic index, SpO₂ – Oxygen Saturation, FiO₂ – Fraction of Inspired Oxygen, PaO₂ – partial pressure of arterial blood oxygen.

Так, известны исследования о позитивных эффектах интервальных гипоксических тренировок на когнитивные функции человека [48, 49]. С другой стороны, установлено, что повышенная чувствительность миокарда и ткани головного мозга к условиям нехватки кислорода определяет риск осложнений и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Принятие во внимание данных особенностей пациента при его терапевтическом ведении, подготовке к операции, а также в постоперационный период становится дополнительным основанием для уточнения клинических рекомендаций и персонализации медицинских подходов, а также модификации протоколов проведения специализированных тренировок для пациентов в клинических специальностях [29]. Применение интервальных гипоксических тренировок/пассивных экспозиций в кардиологии уже нашло свое применение и описано в ряде работ и систематическом обзоре [51–53]. При этом подчеркивается, что чувствительность организма к гипоксии может варьировать в достаточно широких пределах и является индивидуальной характеристикой, что актуализирует объективную оценку гипоксической устойчивости до применения разных вариантов гипоксической стимуляции электрокардиограмма, реорганма, спектрограмма, скаттерграмма и показатели внешнего дыхания при гипоксической нагрузке — дыхании газовой смесью с 10 % содержанием кислорода в азоте в течение 15 мин [30, 54, 55]. Исследовалась физическая работоспособность в аэробном и анаэробном режимах. Выявлены индивидуальные различия насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови при гипоксической нагрузке, насыщение кислородом крови у испытуемых, устойчивых к гипоксии (35 % всех обследованных. Низкая устойчивость организма к гипоксии может иметь отдаленные последствия для пациента в части риска развития осложнений основного заболевания, а также эффективности его реабилитации [39, 56].

Использование методик интервальных гипоксических экспозиций в сочетании с гипероксическими (вместо нормоксических) паузами и гипоксических тренировок имеют широкое применение к клини-

ческой практике [57]. Показано, что применение курса интервальных гипоксически-гипероксических стимуляций положительно сказывается на когнитивных функциях, что обосновывает эффективность их применений в лечении и реабилитации пациентов с болезнью Альцгеймера, начальными этапами деменции [49, 58, 59]. Применение процедур ИГГЭ обосновано для реабилитации пациентов в период течения новой коронавирусной инфекции [60]. Уточнение особенностей индивидуальной чувствительности также может быть полезно при адаптации применения гипоксических тренировок у детей и подростков [18, 61].

Отдельным важным направлением для развития представлений об индивидуальной чувствительности человека к условиям гипоксии является высокая потребность в подготовке специалистов отдельных направлений к работе в условиях стресса и тяжелых физических нагрузок [23, 62]. Проведение отбора персонала по медицинскому профилю является обязательным для космонавтов, пилотов, водителей, операторов сложных вычислительных систем, спасателей и многих других профессий. Включение анализа чувствительности кандидата к гипоксии позволит точнее прогнозировать его способность к принятию адекватных профессиональных решений в условиях стресса, а также разрабатывать персональные программы тренировок для подготовки к работе в подобных условиях.

Еще одним приложением для методов оценки индивидуальной чувствительности к гипоксии является ее применение в спорте. Гипоксические тренировки давно вошли в практику применения среди сборных команд многих стран мира, что связано с возможностью повышения спортивной результативности, скорости восстановления после физических нагрузок за счет как гематологических, так и негематологических механизмов, запускаемых гипоксическими стимулами [63]. Распространены тренировки в условиях среднегорья и высокогорья, позволяющие добиться схожего эффекта и требующие глубокого понимания индивидуальной чувствительности спортсмена к условиям гипоксии [64]. Однако детальный анализ индивидуальных

детерминант устойчивости человека к гипоксии позволит, с одной стороны, проводить более точный отбор спортсменов для направленной подготовки к соревнованиям, а также формировать индивидуальную программу тренировок, адаптируя ее к физиологической конституции спортсмена и увеличивая, таким образом, ее эффективность.

Выводы

Индивидуальная устойчивость человека к гипоксии детерминирована как наследственными факторами, к которым относятся гендерная принадлежность, темперамент, полиморфизм генов устойчивости к гипоксии, так и приобретенными факторами: род деятельности, место проживания, прохождение специализированной подготовки и т.д. Индивидуальная устойчивость к гипоксии имеет большое значение для клинической медицины и других наук о человеке, для спортивной медицины и подготовки специалистов, условия труда которых предполагают постоянный стресс и большие физические нагрузки.

Различные протоколы проведения гипоксического теста позволяют при моделируемых условиях дефицита кислорода оценивать компенсаторный потенциал организма и делать выводы о его резистентности к таким условиям. При этом недостаточно изученным остается вопрос о воспроизводимости результатов тестов по определению индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Применение для этих целей разных вариантов/протоколов оценки гипоксической устойчивости, мониторингирования различных физиологических и психофизиологических индикаторов существенно затрудняет сопоставительный анализ результатов разных исследований и оценку валидности процедур проведения гипоксического теста, что ограничивает возможности более широкого и обоснованного применения этих процедур для объективной оценки индивидуальной чувствительности человека к гипоксии. Необходимо проведение дополнительных масштабных исследований с оценкой степени воспроизводимости результатов гипоксического теста в разных модификациях, при обследовании

различных категорий пациентов, атлетов и практически здоровых добровольцев.

References/Библиографический список

1. Post TE, Heijn LG, Jordan J, van Gerven JMA. Sensitivity of cognitive function tests to acute hypoxia in healthy subjects: a systematic literature review. *Front Physiol*. 2023;14:1244279. doi:10.3389/fphys.2023.1244279
2. Ravi R, Subhan MMF. The effects of acute hypoxia on cognitive and cardiovascular parameters in healthy subjects. *Acad Biol*. 2023;1—11. doi:10.20935/AcadBiol6070
3. Chen PS, Chiu WT, Hsu PL, Lin SC, Peng IC, Wang CY, Tsai SJ. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):63. doi:10.1186/s12929-020-00658-7
4. Brüne B, Zhou J. Nitric oxide and superoxide: Interference with hypoxic signaling. *Cardiovasc Res*. 2007;75(2):275—282. doi:10.1016/j.cardiores.2007.03.005
5. Nourkani-Tutdibi N, Küllmer J, Dietrich S, Monz D, Zemlin M, Tutdibi E. Serum vascular endothelial growth factor is a potential biomarker for acute mountain sickness. *Front Physiol*. 2023;14:1083808. doi:10.3389/fphys.2023.1083808
6. Kumar A, Vaish M, Karuppagounder SS, Gazaryan I, Cave JW, Starkov AA, Anderson ET, Zhang S, Pinto JT, Rountree AM, Wang W, Sweet IR, Ratan RR. HIF1 α stabilization in hypoxia is not oxidant-initiated. *Elife*. 2021;10: e72873. doi:10.7554/eLife.72873
7. Mallet RT, Bartscher J, Pialoux V, Pasha Q, Ahmad Y, Millet GP, Bartscher M. Molecular Mechanisms of High-Altitude Acclimatization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1698. doi:10.3390/ijms24021698
8. Chrisstop V V., Rummyantseva TA, Nikonorova VG. Typological features of the brain in normal conditions and in cerebral hypoperfusion. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(4):345—353. (in Russian) doi:10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353 [Криштон В.В., Румянцев Т.А., Никонорова В.Г. Типологические особенности головного мозга в норме и при церебральной гипоперфузии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 4. С. 345—353. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353]
9. Guseynov NA, Ivashkevich SG, Boyko EM. Physiological features of cells and microvasculature under the local hypothermia influence. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(1):34—41. (in Russian) doi:10.22363/2313-0245-2022-26-1-34-41 [Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бойко Е.М. Физиологические особенности клеток и микрососудистого русла под влиянием локальной гипотермии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 1. С. 34—41. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-1-34-41]
10. Guicciardi M, Pazzona R, Manca A, Monni A, Scalas LF, Perra F, Leban B, Roberto S, Mulliri G, Ghiani G, Doneddu A, Crisafulli A. Executive Functions and Mood States in Athletes Performing Exercise Under Hypoxia. *Front Psychol*. 2022;13:1—10. doi:10.3389/fpsyg.2022.906336
11. Dzhililova D, Makarova OV. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in the Mechanisms of Aging. *Biochem*. 2022;87(9):995—1014. doi:10.1134/S0006297922090115
12. Rybnikova E, Nalivaeva N. Glucocorticoid-Dependent Mechanisms of Brain Tolerance to Hypoxia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7982. doi:10.3390/ijms22157982
13. Mosset IB, Gonchar AL, Kukhtinskaya LV, Mosset NI, Malashevich PN, Semenyakov AV. Genetic markers of organism

- resistance to hypoxia. *Molecular and applied genetics*. 2010;11:74—82. (in Russian) [Моссэ И.Б., Гончар А.Л., Кухтинская Л.В., Моссэ Н.И., Малашевич П.Н., Семенов А.В. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии // Молекулярная и прикладная генетика. 2010. Т. 11. С. 74—82.]
14. Dzhililova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines*. 2020;8(10):428. doi:10.3390/biomedicines8100428
15. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(6):980—986. doi:10.1164/arrd.1984.130.6.980
16. Zelenkova IE, Zotkin SV, Korneev PV, Koprov SV, Almyashev DH, Glazachev OS, Grushin AA. Hypoxic tolerance variability in athletes with different training level and sports specialization. *Sport Med Res Pract*. 2016;4:5—10. (in Russian) doi:10.17238/ISSN2223—2524.2016.4.5 [Зеленкова И.Е., Зоткин С.В., Корнеев П.В., Копров С.В., Альмяшев Д.Х., Глазачев О.С., Грушин А.А. Вариативность гипоксической устойчивости у спортсменов различной квалификации и спортивной специализации // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. № 4. С. 5—10. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2016.4.5]
17. Shiryayeva A, Fateev I, Kuz'min A, Vetryakov O, Shkarupa A. Modern methodological approaches to the assessment of hypoxia tolerance and physical working capacity prediction in the mountains (literature review). *Univ proceedings Volga Reg Med Sci*. 2022;(4). (in Russian) doi:10.21685/2072-3032-2022-4-11 [Ширяева А.И., Фатеев И.В., Кузьмин А.А., Ветряков О.В., Шкарупа А.А. Современные методические подходы к оценке устойчивости к гипоксии и прогнозу физической работоспособности человека в условиях горной местности (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 4. С. 107—124. doi:10.21685/2072-3032-2022-4-11]
18. Glazachev OS, Geppe NA, Timofeev YS, Samarceva VG, Dudnik EN, Zapara MA, Chebysheva SN. Indicators of individual hypoxia resistance — a way to optimize hypoxic training for children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(4):78—84. (in Russian) doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84 [Глазачев О.С., Генне Н.А., Тимофеев Ю.С., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Запара М.А., Чебышева С.Н. Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии — путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 4. С. 78—84. doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84]
19. Lefferts WK, Babcock MC, Tiss MJ, Ives SJ, White CN, Brutsaert TD, Heffernan KS. Effect of hypoxia on cerebrovascular and cognitive function during moderate intensity exercise. *Physiol Behav*. 2016;165:108—118. doi:10.1016/j.physbeh.2016.07.003
20. Bartscher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R, Bartscher M, Gatterer H, Millet GP. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104718. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104718
21. Bartscher J, Mallet RT, Bartscher M, Millet GP. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? *Ageing Res Rev*. 2021;68:101343. doi:10.1016/j.arr.2021.101343
22. Glazachev OS, Lyamina NP, Spirina GK. Intermittent hypoxic conditioning: experience and potential in cardiac rehabilitation programs. *Russ J Cardiol*. 2021;26(5):4426. (in Russian) doi:10.15829/1560-4071-2021-4426 [Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спири-
- на Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 5. С. 4426. doi:10.15829/1560-4071-2021-4426]
23. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SJ. Adaptation medicine: human adaptation to critically changed environment. *Bulletin of the international academy of sciences*. 2019;1:48—55. (in Russian) [Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: приспособление человека к критически измененной окружающей среде // Вестник международной академии наук. Русская секция. 2019. № 1. С. 48—55.]
24. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210074. doi:10.1183/16000617.0074-2021
25. Karayigit R, Eser MC, Sahin FN, Sari C, Sanchez-Gomez A, Dominguez R, Koz M. The Acute Effects of Normobaric Hypoxia on Strength, Muscular Endurance and Cognitive Function: Influence of Dose and Sex. *Biology (Basel)*. 2022;11(2):309. doi:10.3390/biology11020309
26. Bartscher J, Raberin A, Brocherie F, Malatesta D, Manferdelli G, Citherlet T, Krumm B, Bourdillon N, Antero J, Rasica L, Bartscher M, Millet GP. Recommendations for Women in Mountain Sports and Hypoxia Training/Conditioning. *Sport Med*. 2023. doi:10.1007/s40279-023-01970-6
27. Albertus-Cámara I, Rochel-Vera C, Lomas-Albaladejo JL, Ferrer-López V, Martínez-González-Moro I. Ventilatory Pattern Influences Tolerance to Normobaric Hypoxia in Healthy Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4935. doi:10.3390/ijerph20064935
28. Soliz J, Thomsen JJ, Soulage C, Lundby C, Gassmann M. Sex-dependent regulation of hypoxic ventilation in mice and humans is mediated by erythropoietin. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2009;296(6): R1837-R1846. doi:10.1152/ajpregu.90967.2008
29. Mandel IA, Kiselev VO, Podoksenov YK, Svirko YS, Shipulin VM. Hypoxic test as a method of predicting haemotransfusion tactics and the course of early postoperative period in coronary surgery. *Pathology of Circulation and Cardiac Surgery*. 2012;16(2):71—76. (in Russian) doi:10.21688/1681-3472-2012-2-71-76 [Мандель И.А., Киселев В.О., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулин В.М. Гипоксическая проба как метод прогнозирования гемотрансфузионной тактики и характера течения раннего послеоперационного периода в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. Т. 16. № 2. С. 71—76. doi:10.21688/1681-3472-2012-2-71-76]
30. Krivoshechekov SG, Balioz NV, Nekipelova NV, Kapilevich LV. Age, gender, and individually-typological features of reaction to sharp hypoxic influence. *Human Physiology*. 2014;40(6):34—45. doi:10.7868/S013116461406006X (in Russian) [Кривошечиков С.Г., Балиоз Н.В., Некипелова Н.В., Капилевич Л.В. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 34—45. doi:10.7868/S013116461406006X]
31. Botek M, Krejčí J, De Smet S, Gába A, McKune AJ. Heart rate variability and arterial oxygen saturation response during extreme normobaric hypoxia. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2015;190:40—45. doi:10.1016/j.autneu.2015.04.001
32. Botek M, Krejčí J, McKune A. Sex Differences in Autonomic Cardiac Control and Oxygen Saturation Response to Short-Term Normobaric Hypoxia and Following Recovery: Effect of Aerobic

- Fitness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:697. doi:10.3389/fendo.2018.00697
33. Bai J, Li L, Li Y, Zhang L. Genetic and immune changes in Tibetan high-altitude populations contribute to biological adaptation to hypoxia. *Environ Health Prev Med*. 2022;27:22—00040. doi:10.1265/ehpm.22-00040
34. Nam HJ, Baek SH. Epigenetic regulation of the hypoxic response. *Curr Opin Physiol*. 2019;7:1—8. doi:10.1016/j.cophys.2018.11.007
35. Krivoshchekov SG, Kovtun LT, Nekipelova NV. Response of cardiorespiratory system of healthy people to hypoxic exposure depending on psychophysiological characteristics. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. (in Russian) 2010;30(4):14—18. [Кривошечков С.Г., Ковтун Л.Т., Некипелова Н.В. Реакция кардиореспираторной системы здоровых людей на гипоксическое воздействие в зависимости от психофизиологических характеристик // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2010. Т. 30. № 4. С. 14—18.]
36. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, Gradwell DP, Howard L, Innes JA, Johnson AO, Lim E, Lim WS, McKinlay KP, Partridge MR, Popplestone M, Pozniak A, Robson A, Shovlin CL, Shrikrishna D, Simonds A, Tait P, Thomas M; British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2011;66(Suppl 1): i1-i30. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200295
37. Balfour-Lynn IM. Hypoxic Challenge Test for airflight in children with respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:62—64. doi:10.1016/j.prrv.2016.05.002
38. Lhuissier FJ, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol*. 2012;112(4):566—570. doi:10.1152/jappphysiol.00906.2011
39. Pla R, Brocherie F, Le Garrec S, Richalet J. Effectiveness of the hypoxic exercise test to predict altitude illness and performance at moderate altitude in high-level swimmers. *Physiol Rep*. 2020;8(8): e14390. doi:10.14814/phy2.14390
40. Shatylo VB, Serebrovskaya TV, Gavalko AV, Egorov E, Korkushko OV. Acute Hypoxic Test in Patients with Prediabetes. *High Alt Med Biol*. 2016;17(2):101—107. doi:10.1089/ham.2015.0117
41. Alameeri A, Ur Rasool M, Wynne O, Subramanian A, Moloney E, Lane SJ. Time to improve training for hypoxic pulmonary challenge test. *QJM An Int J Med*. 2019;112(4):309—309. doi:10.1093/qjmed/hcy121
42. Rooney D, Herkenrath S, Priegnitz C, Putzke M, Treml M, Wenzel J, Aeschbach D, Randerath W. Choosing an Adequate Test to Determine Fitness for Air Travel in Obese Individuals. *Chest*. 2019;156(5):926—932. doi:10.1016/j.chest.2019.07.022
43. Glazachev OS, Geppe NA, Timofeev IS, Shahnazarova MD, Kolosova NG, Samarceva VG, Dudnik EN, Malahov AB, Frolkova EV, Kalinovskaya II. Features of hypoxic resistance in children with bronchial asthma who have undergone a new coronavirus infection. *Pediatr Cons Medicum*. 2021;(2):152—157. (in Russian) doi:10.26442/26586630.2021.2.200881 [Глазачев О.С., Генне Н.А., Тимофеев Ю.С., Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Малахов А.Б., Фролкова Е.В., Калиновская И.И. Особенности гипоксической устойчивости у детей с бронхиальной астмой, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 152—157. doi:10.26442/26586630.2021.2.200881]
44. Mandel IA, Podoksenov YK, Mikheev SL, Suhodolo IV, Svirko YS, Shipulin VM, Ivanova AV, Yavorovskiy AG, Yaroshetskiy AI. Endothelial Function and Hypoxic-Hyperoxic Preconditioning in Coronary Surgery with a Cardiopulmonary Bypass: Randomized Clinical Trial. *Biomedicines*. 2023;11(4):1044. doi:10.3390/biomedicines11041044
45. Romanov KP, Yusupov RA, Kozlov AV. Load testing as a method of determining athlete's tolerance to the normobaric hypoxia. *Physical culture and health*. 2020;(4):141—144. (in Russian) doi:10.47438/1999-3455_2020_4_141 [Романов К.П., Юсупов Р.А., Козлов А.В. Нагрузочное тестирование как метод определения толерантности организма спортсмена к тренировкам в условиях нормобарической гипоксии // Культура физическая и здоровье. 2020. № 4. С. 141—144. doi:10.47438/1999-3455_2020_4_141]
46. Maleev D. Defining a highly skilled ski-racer's body individual resistance to acute hypoxia. *Bull South Ural State Univ Ser Educ Heal Phys Cult*. 2015;15(4):19—23. (in Russian) doi:10.14529/ozfk150403 [Малеев Д. Определение индивидуальной устойчивости организма лыжников-гонщиков высокой квалификации к острой гипоксии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. 2015. Т. 15. № 4. С. 19—23. doi:10.14529/ozfk150403]
47. Semenov DG, Belyakov AV, Rybnikova EA. Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Russian journal of physiology*. 2022;108(12):1592—1609. (in Russian) doi: 10.31857/S086981392212010X [Семенов Д.Г., Беляков А.В., Рыбникова Е.А. Экспериментальное моделирование повреждающей и протективной гипоксии мозга млекопитающих // Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 12. С. 1592—1609. doi:10.31857/S086981392212010X]
48. Jung M, Zou L, Yu JJ, Ryu S, Kong Z, Yang L, Kang M, Lin J, Li H, Smith L, Loprinzi PD. Does exercise have a protective effect on cognitive function under hypoxia? A systematic review with meta-analysis. *J Sport Heal Sci*. 2020;9(6):562—577. doi:10.1016/j.jshs.2020.04.004
49. Rybnikova EA, Nalivaeva NN, Zenko MY, Baranova KA. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front Neurosci*. 2022;16:941740. doi:10.3389/fnins.2022.941740
50. Bilo G, Gatterer H, Torlasco C, Villafuerte FC, Parati G. Editorial: Hypoxia in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:990013. doi:10.3389/fcvm.2022.990013
51. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: A matter of dose. *Am J Physiol — Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(10): R1181-R1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014
52. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, Dudnik E, Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):370—376. doi:10.1002/clc.22670
53. Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, Manimmanakorn N, Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1815—1826. (in Russian) doi:10.1007/s00421-020-04410-9
54. Samoilov VO, Maksimov AL, Filippova EB, Korolev YN, Golubev VN, Golovina AS, Savokina OV, Lesova EM. Characteristics

of individual differences of human functional state in hypoxic hypoxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;3(43):1—7. (in Russian) [Самойлов В.О., Максимов А.Л., Филиппова Е.Б., Королев Ю.Н., Голубев В.Н., Головина А.С., Савокина О.В., Лесова Е.М. Характеристика индивидуальных различий функционального состояния человека в условиях гипоксической гипоксии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. Т. 3. № 43. С. 1—7.]

55. Lukyanova LD, Kirova YI, Sukoyan GV. Signalling mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in system regulation. *Biological Membranes*. 2012;29(4):238—252. [Лукиянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны. 2012. Т. 29. № 4. С. 238—252.]

56. George PM, Orton C, Ward S, Menzies-Gow A, Hull JH. Hypoxic Challenge Testing for Fitness to Fly with Severe Asthma. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(6):571—574. doi:10.3357/AMHP.4543.2016

57. Uzun AB, Iliescu MG, Stanciu LE, Ionescu EV, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, Motoaşcă I, Popescu MN, Popa FL, Pazara L, Tofolean DE. Effectiveness of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy in Different Pathologies with Possible Metabolic Implications. *Metabolites*. 2023;13(2):181. doi:10.3390/metabo13020181

58. Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, Tumanovska LV, Shysh AM, Pashevin DA, Goncharov SV, Stroy D, Grib ON, Shatylo VB, Bachinskaya NY, Egorov E, Xi L, Dosenko VE. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5405. doi:10.3390/ijms20215405

59. Wang H, Shi X, Schenck H, Hall JR, Ross SE, Kline GP, Chen S, Mallet RT, Chen P. Intermittent Hypoxia Training for Treating Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Am J*

Alzheimer's Dis Other Dementias®. 2020;35:153331751989672. doi:10.1177/1533317519896725

60. Cai M, Chen X, Shan J, Yang R, Guo Q, Bi X, Xu P, Shi X, Chu L, Wang L. Intermittent Hypoxic Preconditioning: A Potential New Powerful Strategy for COVID-19 Rehabilitation. *Front Pharmacol*. 2021;12:643619. doi:10.3389/fphar.2021.643619

61. Arnaud C, Billoir E, de Melo Junior AF, Pereira SA, O'Halloran KD, Monteiro EC. Chronic intermittent hypoxia-induced cardiovascular and renal dysfunction: from adaptation to maladaptation. *J Physiol*. 2023;603(24). doi:10.1113/JP284166

62. Temme LA, Wittels HL, Wishon MJ, St. Onge P, McDonald SM, Hecocks D, Wittels SH. Continuous Physiological Monitoring of the Combined Exposure to Hypoxia and High Cognitive Load in Military Personnel. *Biology (Basel)*. 2023;12(11):1398. doi:10.3390/biology12111398

63. Soo J, Girard O, Ihsan M, Fairchild T. The Use of the SpO₂ to FiO₂ Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. *Front Physiol*. 2020;11:570472. doi:10.3389/fphys.2020.570472

64. Grushin AA, Zelenkova IE, Glazachev OS, Dudnik EN, Zotkin SV, Korneev PV, Koprov SV, Almyashev DH. Assessment of oxidative-antioxidant status and aerobic performance of elite cross-country skiers in the dynamics of training in the natural middle mountains. *Sports medicine science and practice*. 2019;9(4):11—20. (in Russian) doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.4.11 [Грушин А.А., Зеленкова И.Е., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Зоткин С.В., Корнеев П.В., Копров С.В., Альмяшев Д.Х. Оценка оксидативно-антиоксидантного статуса и аэробной работоспособности элитных лыжников-гонщиков в динамике тренировок в условиях естественного среднегорья // Спортивная медицина наука и практика. 2019. Т. 9. № 4. С. 11—20. doi:10.17238/ISSN2223—2524.2019.4.11]

Ответственный за переписку: Венерин Андрей Андреевич — аспирант кафедры Нормальной физиологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 125009, г. Москва, ул. Моховая д. 11, стр. 4. E-mail: venerin.andrey@gmail.com

Венерин А.А. SPIN 8881-1892, ORCID 0000-0002-8960-5772

Запара М.А. SPIN 2025-4697, ORCID 0000-0003-2639-6253

Михалищина А.С. SPIN 2134-6830, ORCID 0000-0003-4028-6405

Пупо Мачарашвили Д. ORCID 0009-0002-4763-5321

Глазачев О.С. SPIN 6168-2110, ORCID 0000-0001-9960-6608

Corresponding author: Andrey A. Venerin — postgraduate student of the Department of Normal Physiology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Educational Establishment of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 125009, Mokhovaya St., 11, b. 4. Moscow, Russian Federation, E-mail: venerin.andrey@gmail.com

Venerin A.A. ORCID 0000-0002-8960-5772

Zapara M.A. ORCID 0000-0003-2639-6253

Mikhalishchina A.S. ORCID 0000-0003-4028-6405

Pupo Macharashvili D.D. ORCID 0009-0002-4763-5321

Glazachev O.S. ORCID 0000-0001-9960-6608

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-73-83
EDN DZSDVKОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Разработка методики получения биоинженерных трубчатых конструкций как потенциальных сосудистых графтов

А.С. Захаров^{1,2} ✉, И.Н. Васильевский¹ , Н.В. Короткова¹ , Н.Д. Мжаванадзе¹ ,
С.И. Калиновский¹ , И.А. Сучков¹ , Р.Е. Калинин¹ ¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация² Рязанское областное отделение общественной организации «Всероссийское общество изобретателей и рационализаторов», г. Рязань, Российская Федерация
✉ AlexanderZakharov2019@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Проблема поиска создания артериальных графтов является актуальной в современной сосудистой хирургии, поскольку имеющиеся в настоящее время синтетические протезы, ксено-, алло- и аутографты имеют ряд недостатков при практическом применении: тромбируемость, стенозирование, воспаление, аневризматические расширения и др. Решением ее может стать создание технологии получения биоинженерных сосудистых протезов на основе биосовместимых гидрогелей. Принципиальную возможность разработки такой методики мы и хотим продемонстрировать в данном исследовании. *Материалы и методы.* На первом этапе исследования авторы использовали технологии 3D-моделирования и фотополимерной 3D-печати с целью изготовления литейной формы для создания тканеинженерного сосудистого протеза. На втором этапе работы создана методика гетерофазной окислительной модификации альгината натрия пероксинитритом для получения цитосовместимого гидрогеля, протестированного в дальнейшем на культуре человеческих фибробластов путем анализа паттерна их роста и метаболической активности. На третьем этапе исследования при помощи изготовленной ранее литейной формы создана биоинженерная трубчатая конструкция. *Результаты и обсуждение.* Получена литейная форма для создания тканеинженерного сосудистого протеза, отличительными чертами которой являются многообразие применения, разборность, простота стерилизации и легкость эксплуатации. Доказана цитосовместимость полученного нами гидрогеля на основе модифицированного альгината натрия. На его основе создана трубчатая конструкция длиной 7 см, диаметром 7 мм и толщиной стенки 1 мм. Показано, что она обладает гибкостью, эластичностью и устойчивостью к давлению свыше 300 мм рт. ст. *Выводы.* Таким образом, авторы продемонстрировали возможность получения биоинженерных трубчатых конструкций при помощи технологии формовки с использованием 3D-печати и показана возможность получения и использования цитосовместимых полисахарид-белковых гидрогелей для таких целей. Исследователи надеются, что при дальнейшем совершенствовании прочностных характеристик и адгезивных

© Захаров А.С., Васильевский И.Н., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И., Сучков И.А., Калинин Р.Е., 2025

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

свойств материала данная методика получения биоинженерных трубчатых конструкций может лечь в основу технологии производства сосудистых графтов в образовательных, научных и медицинских целях.

Ключевые слова: 3D-печать, литейная форма, гидрогель, альгинат, желатин, пероксинитрит, сосудистый графт

Информация о финансировании. Исследование проведено при поддержке гранта «Студенческий стартап» Фонда содействия инновациям по договору № 1476ГССС15-L/87614 от 05.09.2023.

Вклад авторов. Захаров А.С. — дизайн и проведение исследования, анализ и обобщение результатов, редактирование текста рукописи, создание таблиц и иллюстраций; Василовский И.Н. — проведение исследования на этапах синтеза гидрогелей, изготовления и тестирования трубчатых конструкций, редактирование текста рукописи; Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И., Сучков И.А., Калинин Р.Е. — руководство исследованием, консультативная помощь, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 24.03.2024. Принята 25.04.2024.

Для цитирования: Захаров А.С., Василовский И.Н., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И., Сучков И.А., Калинин Р.Е. Разработка методики получения биоинженерных трубчатых конструкций как потенциальных сосудистых графтов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 73—83. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-73-83. EDN DZSDVK

Development of a technique for obtaining bioengineered tubular structures as potential vascular grafts

Alexander S. Zakharov^{1, 2}  , Ivan N. Vasilovsky¹ , Natal'ya V. Korotkova¹ ,
Nina D. Mzhavanadze¹ , Sergey I. Kalinovskiy¹ , Igor A. Suchkov¹ , Roman E. Kalinin¹ 

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

² Ryazan regional branch of All-Russian society of inventors and innovators, Ryazan, Russian Federation

* AlexanderZakharov2019@yandex.ru

Abstract. Relevance. The problem of searching for the creation of arterial grafts is relevant in modern vascular surgery, since currently available synthetic prostheses, xeno-, allo- and autographs have a number of disadvantages in practical use: thrombiability, stenosis, inflammation, aneurysmal extensions, etc. The solution to this problem may be the creation of a technology for obtaining bioengineered vascular prostheses based on biocompatible hydrogels. We want to demonstrate the fundamental possibility of developing such a technique in this study. **Materials and Methods.** At the first stage of the study, the authors

used 3D modeling and photopolymer 3D printing technologies in order to manufacture a mold for creating a tissue-engineered vascular prosthesis. At the second stage of the work, the authors developed a technique for heterophase oxidative modification of sodium alginate with peroxydinitrite to obtain a cytocompatible hydrogel, which was subsequently tested on human fibroblast culture by analyzing their growth pattern and metabolic activity. At the third stage of the study, a bioengineered tubular structure was created using a previously manufactured mold. **Results and Discussion.** We have obtained a casting mold for creating a tissue-engineered vascular prosthesis, the distinctive features of which are reusable, collapsible, easy sterilization and ease of operation. The cytocompatibility of the hydrogel obtained by us based on modified sodium alginate has been proved. It is based on a tubular structure with a length of 7 cm, a diameter of 7 mm and a wall thickness of 1 mm. It is shown that it has flexibility, elasticity and resistance to pressure above 300 mmHg. **Conclusion.** Thus, the authors demonstrated the possibility of obtaining bioengineered tubular structures using 3D printing molding technology and showed the possibility of obtaining and using cytocompatible polysaccharide protein hydrogels for such purposes. The researchers hope that with further improvement of the strength characteristics and adhesive properties of the material, this technique for obtaining bioengineered tubular structures can form the basis for the production technology of vascular grafts for educational, scientific and medical purposes.

Keywords: 3D-printing, casting mold, hydrogel, alginate, gelatin, peroxydinitrite, vascular graft

Funding. The study was conducted with the support of the «Student Startup» grant of the Innovation Promotion Foundation under contract № 1476ГССС15-L/87614 dated 09/05/2023.

Author contributions. Zakharov A.S. — design and conduct of research, analysis and generalization of results, editing the text of the manuscript, creating tables and illustrations; Vasilovsky I.N. — conducting research at the stages of hydrogel synthesis, manufacturing and testing of tubular structures, editing the text of the manuscript; Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D., Kalinovsky S.I., Suchkov I.A., Kalinin R.E. — research management, advisory assistance, editing of the text of the manuscript, final approval of the version for publication. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 24.03.2024. Accepted 25.04.2024.

For citation. Zakharov AS, Vasilovsky IN, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Kalinovsky SI, Suchkov IA, Kalinin RE. Development of a technique for obtaining bioengineered tubular structures as potential vascular grafts. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):73—83. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-73-83. EDN DZSDVK

Введение

Заболевания сосудов в настоящее время привлекают все большее внимание специалистов в области не только клинической, но и фундаментальной медицины. Активно развивающиеся методики реконструктивных оперативных вмешательств на артериальном русле приводят к постоянному совершенствованию сосудистых трансплантатов:

синтетических протезов, ауто-, алло- и ксенографтов [1]. Однако множество исследований говорит о существовании целого ряда рисков, связанных с их применением: тромбозов, рестенозов, воспаления, аневризматических расширений и др. [2–4].

Решением проблемы сосудистой трансплантологии может стать создание технологии получения биоинженерных сосудистых графтов на основе

биосовместимых гидрогелей [5]. Принципиальную возможность разработки такой методики мы и хотим продемонстрировать в данном исследовании.

Таким образом, целью исследования стала разработка способа получения биоинженерных трубчатых конструкций на основе цитосовместимых гидрогелей при помощи технологии 3D-печати.

Материалы и методы

Изготовление литейной формы

Для формовки трубчатых структур из гидрогелей нами была изготовлена литейная форма. Конструкция формы проектировалась в программе КОМПАС-3D v20 (Россия).

На основе полученных в ходе проектирования stl-моделей деталей методом фотополимерной 3D-печати при помощи 3D-принтера Anycubic Photon M3 Plus (Китай) были изготовлены детали литейной формы из фотополимерной смолы HarzLabs Industrial Nylon-like (Россия) и HarzLabs Dental Model Light Grey (Россия) при следующих параметрах печати: кол-во базовых слоёв — 2, время засветки слоя — 2 с, время засветки базы — 20 с, пауза между слоями — 9 с, высота подъёма столика — 7 мм, скорость подъёма/опускания столика — 120/180 мм/мин (для Dental Model Light Grey) и кол-во базовых слоёв — 2, время засветки слоя — 1 с, время засветки базы — 10 с, пауза между слоями — 8 с, высота подъёма столика — 7 мм, скорость подъёма/опускания столика — 60/60 мм/мин.

Постобработка напечатанных деталей проводилась в УФ-камере-мойке Anycubic Wash&Cure 3.0 (Китай) при следующих условиях: длительность промывки в изопропиловом спирте — 15 мин, длительность воздействия УФ-облучением — 30 мин.

Окислительная модификация альгината натрия

Альгинат натрия (ALG) (Tianjin Hwashin Biotechnology Co. Ltd., Китай) подвергали окислительной модификации воздействием активной формы кислорода и азота — пероксинитритом в гетерофазных условиях: 4 г порошка альгината

натрия заливали смесью 25 мл пероксинитрита и 25 мл 95 % этилового спирта и выдерживали при комнатной температуре и постоянном перемешивании в темноте. Далее осадок отделяли от смеси фильтрацией и проводили через серию растворителей для отделения примесей, образовавшихся в процессе реакции.

Содержание карбонильных, карбоксильных и нитрогрупп определяли методами гидроксиламин-гидрохлоридного титрования, колориметрически по поглощению абсорбции метиленового синего из раствора и колориметрически реакцией с реактивом Грисса соответственно.

Раствор пероксинитрита для модификации изготавливали реакцией во льду смеси 10 мл 3 % пероксида водорода (Самарамедпром, Россия) с 34 мкл 96 % (масса/объём) серной кислоты (Компонент-Реактив, Россия) и 10 мл 1М раствора нитрита натрия (Уралхим, Россия) с 15 мл 2М раствора гидроксида натрия (Компонент-реактив, Россия). Для разложения избытка пероксида водорода вносили порошок диоксида марганца (Югреактив, Россия). После фильтрации концентрацию пероксинитрита определяли колориметрически на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) при длине волны 302 нм (= 1670).

Получение альгинат-желатиновых гидрогелей

Гидрогели для исследования получали путём растворения в 100 мл физиологического раствора при 40 °С 2 г интактного альгината натрия (ALG) и 3 г желатина (G) (Диа-М, Россия) при постоянном перемешивании с добавлением или без добавления 2 г модифицированного альгината натрия (mALG) в опытный (ALG(2) mALG(2) G(3)) и контрольный (ALG(2) G(3)) гидрогели соответственно.

Клеточное культивирование

В качестве экспериментальной культуры клеток использовали культуру человеческих фибробластов из банка клеток ЦНИЛ РязГМУ, полученную ферментативным методом в 2019 году от здорового донора, подписавшего добровольное информированное согласие. Фибробласты культивировали в культу-

ральных флаконах в среде DMEM/F12 без глутамина и глюкозы с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки и 5 % пенициллин-стрептомицинового антибиотика в условиях CO₂-инкубатора с 5 % содержанием углекислого газа и температурой 37 °C до состояния монослоя.

Оценка роста фибробластов на поверхности гидрогелей

Изготовленные опытный и контрольный гидрогели заливали в 96-тилуночный планшет в объёме 60 мкл/лунка, выдерживали до застывания при 4 °C, полимеризовали добавлением 100 мкл 2 % раствора хлорида кальция в течение 10 мин, а затем — 300МЕ микробальной трансклутаминазы (Biological Co ltd., Китай) в течение всего периода культивирования.

На поверхность гидрогелей высаживали суспензию фибробластов в культуральной среде в концентрации 20 тыс. клеток на лунку. Рост фибробластов оценивали путём фазово-контрастной и светлопольной микроскопии на 3 и 7 дни культивирования при помощи микроскопа Olympus CKX53 (Япония).

Исследование метаболической активности фибробластов на поверхности гидрогелей

Метаболическую активность фибробластов оценивали на 3 и 7 дни культивирования при помощи МТТ-теста: в лунки добавляли 20 мкл раствора МТТ-реактива (Sigma-Aldrich, США) и инкубировали в течение 3 часов. По окончании инкубации среду в лунках заменяли на 100 мкл DMSO и инкубировали еще 30 мин. По окончании инкубации раствор формазана в DMSO из лунок тщательно перемешивали и переносили в чистый 96-тилуночный планшет. Оптическую плотность определяли на планшетном ридере StatFax 2100 (Awareness Technology, США) в режиме 492/630 нм.

Получение и оценка свойств гидрогелевой трубчатой конструкции

Гидрогелевую трубчатую конструкцию получали на основе отобранного в результате тестов с фибробластами гидрогеля путём заливки гидрогеля в полость литейной формы, полимеризации

термически при 4 °C, ионно — 2 % раствором хлорида кальция в течение 10 мин и ферментативно — 10 % раствором микробальной трансклутаминазы в течение 10 мин.

Полученные в итоге гидрогелевые трубчатые конструкции проверяли путём сгибания и нагнетания давления.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v23.0 (IBM, США). Анализ выборок на нормальность не проводился ввиду количества повторностей менее 20, распределение считалось ненормальным. Сравнение пар выборок осуществляли U-критерием Манна–Уитни, для множественных сравнений вначале применяли H-критерий Краскела–Уоллиса, а затем в качестве апостериорного анализа — U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Изготовление литейной формы для получения гидрогелевых трубчатых конструкций

В результате проведенной работы получен патент № 2780293 «Литейная форма для создания тканеинженерного сосудистого протеза» (дата регистрации — 21.09.2022). Конструкция спроектированного и изготовленного нами изобретения представляет собой гантелеобразную структуру, состоящую из 13 деталей 5-ти типов (Рис. 1).

Литейная форма в собранном состоянии имеет полость длиной 7 см и толщиной 1 мм, соответствующую контурам предполагаемой конструкции трубчатого графта. Гидрогель, заливающийся внутрь конструкции, подвергается сначала холодовой, а затем ионной (путём контакта с 2 % раствором хлорида кальция через отверстия в литейной форме) «сшивке». По окончании данного процесса изобретение может быть разобрано на составные части с высвобождением гидрогелевой трубчатой конструкции, которая далее при необходимости может быть дополнительно подвергнута ферментативной или химической «сшивке».

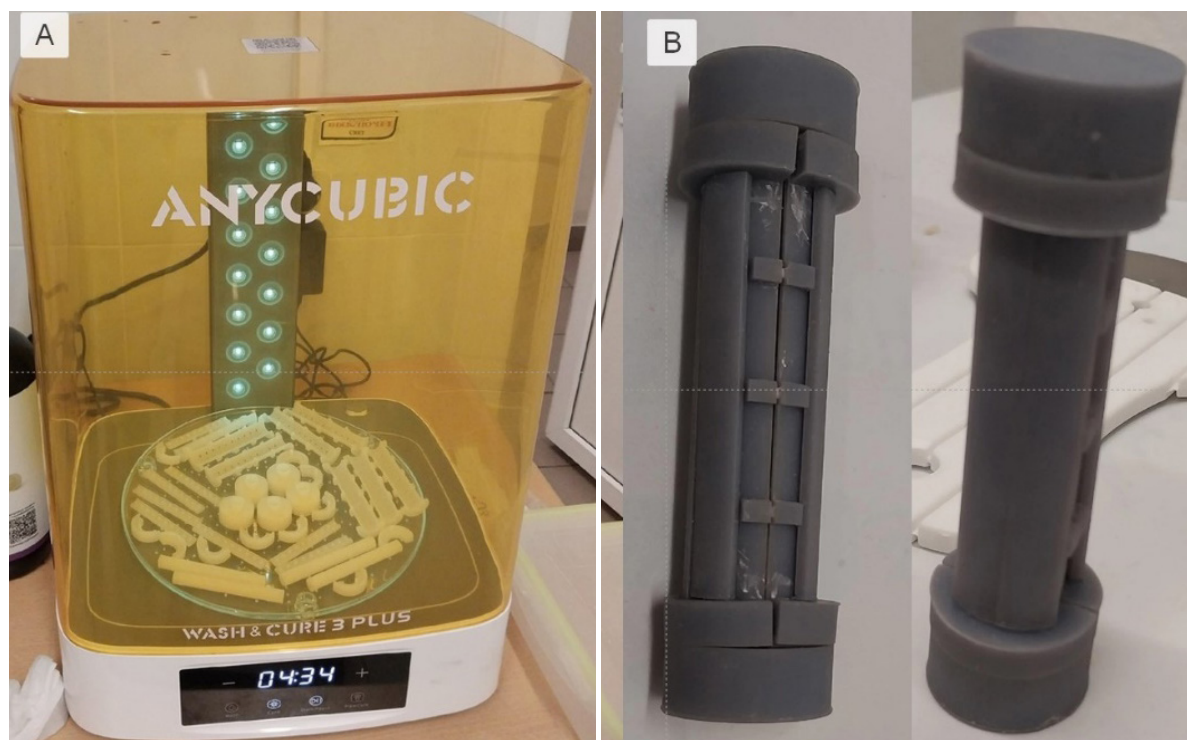


Рис. 1. Процесс изготовления литейной формы. А — Постобработка деталей различных типов для 4-хлитейных форм, изготовленных из фотополимерной смолы HarzLabs Industrial Nylon-like. В — внешний вид литейной формы, изготовленной из фотополимерной смолы HarzLabs Dental Model Light Grey, в собранном состоянии

Fig.1. Manufacturing of the casting mold. А — Post-processing of different parts of 4 casting molds made of HarzLabs Industrial Nylon-like photopolymer resin. В — Assembled state of the casting mold made of HarzLabs Dental Model Light Grey photopolymer resin

Получение модифицированного альгината натрия

Путём реакции с полученным 37 мМ раствором пероксинитрита изготовлен образец модифицированного альгината натрия, имевший вид белого

порошка с жёлтым оттенком и содержащий увеличенное количество карбонильных, карбоксильных и нитрогрупп, в сравнении с интактным альгинатом натрия (Табл. 1).

Таблица 1

Характеристика полученного образца модифицированного альгината натрия

Вид альгината	Содержание карбонильных групп, %	Содержание карбоксильных групп, %	Содержание нитрогрупп, %
Интактный (ALG)	100	100	0
Модифицированный (mALG)	190 ± 8	157 ± 3.57	5.56 ± 0.64

Table 1

Characteristics of the obtained modified sodium alginate sample			
Type of sodium alginate	Carbonylic groups percentage, %	Carboxylic groups percentage, %	Nitro groups percentage, %
Интakтный (ALG)	100	100	0
Модифицированный (mALG)	190 ± 8	157 ± 3.57	5.56 ± 0.64

Оценка цитосовместимости гидрогелей с фибробластами

В результате культивирования фибробластов на поверхности модифицированного и контрольного гидрогелей в течение 7 дней установлено, что клетки на гидрогеле ALG(2) G(3) имеют округлую морфологию и склонны объединяться в группы, что может свидетельствовать о недостатке контактов «клетка-матрикс» и избытке контактов «клетка-клетка». В то же время клетки на гидрогеле ALG(2) mALG(2) G(3) распределены по поверхности материала относительно равномерно и имеют вытянутую морфологию, что может говорить о достаточном количестве контактов «клетка-матрикс» и появлении у фибробластов миграционной активности (рис. 2).

Лучшая цитосовместимость модифицированного гидрогеля подтверждается также данными МТТ-теста, согласно которым метаболическая активность фибробластов на поверхности гидрогеля ALG(2) mALG(2) G(3) статистически значимо выше, чем на поверхности ALG(2) G(3) (Рис. 3).

Кроме того, стоит отметить, что, несмотря на различную цитосовместимость и адгезионную способность изготовленных нами гидрогелей, метаболическая активность фибробластов статистически значимо возрастала на каждом из гидрогелей пропорционально срокам культивирования, что говорит о сохранении жизнеспособности клеток и отсутствии цитотоксичности гидрогелевых материалов (Рис. 4).

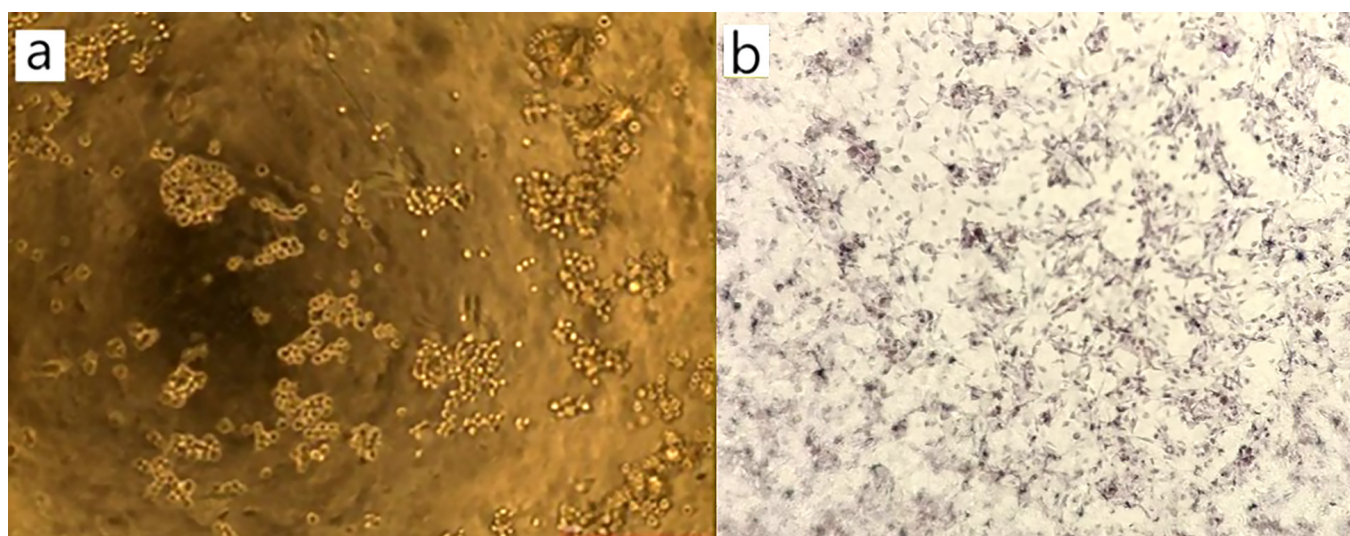


Рис. 2. Морфология клеточной культуры фибробластов на поверхности гидрогелей. Увеличение X100. *a* — гидрогель ALG(2) G(3), *b* — гидрогель ALG(2) mALG(2) G(3). Клетки на модифицированном гидрогеле контрастированы МТТ-реагентом из-за низкой прозрачности материала

Fig. 2. Morphology of the cell culture on the hydrogel surface. X100 magnification. *a* — ALG(2) G(3) hydrogel, *b* — ALG(2) mALG(2) G(3) hydrogel. Cells on the modified hydrogel are contrasted by the MTT-reagent because of the low transparency of the material

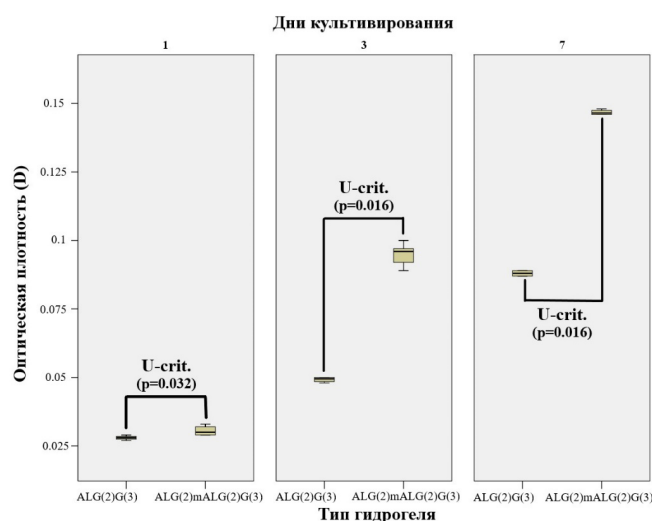


Рис. 3. Метаболическая активность фибробластов на поверхности гидрогелей в различные сроки культивирования

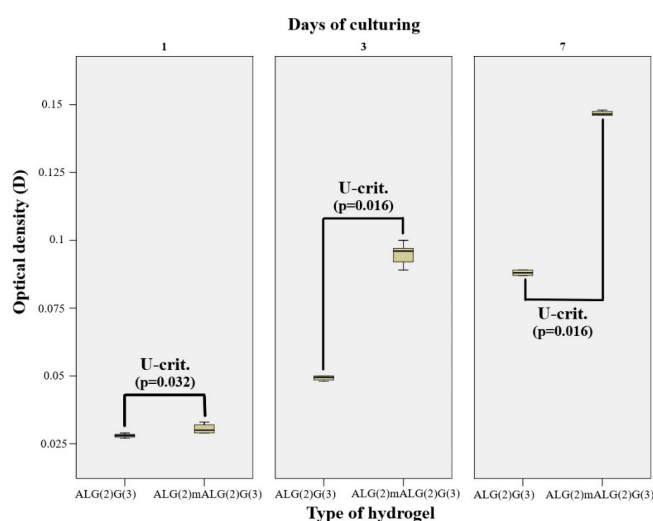


Fig. 3. Metabolic activity of fibroblasts on the surface of hydrogels in different culturing intervals

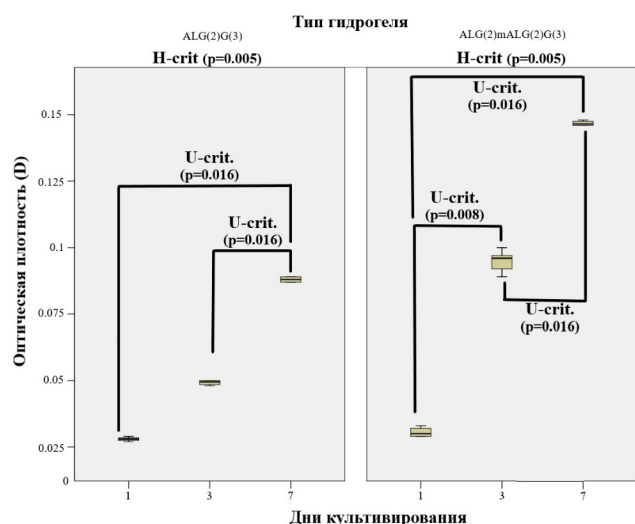


Рис. 4. Усиление метаболической активности фибробластов с увеличением длительности культивирования на гидрогелях

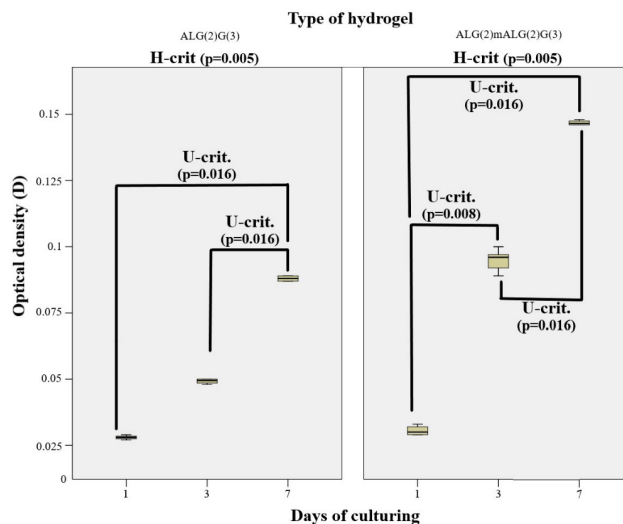


Fig. 4. Enhancing of metabolic activity of fibroblasts according to the increasing of culturing duration time

Получение и тестирование гидрогелевой трубчатой конструкции

Нами изготовлена гидрогелевая трубчатая конструкция (Рис. 5) длиной 7 см, диаметром 7 мм и толщиной стенки 1 мм, свободно проходимая для жидкостей, выдерживающая сги-

бание на 180° и полное поперечное пережатие пинцетом, возвращающая свою форму после перечисленных манипуляций. В ходе нагнетания воздуха под давлением (Рис. 6) установлено, что образец способен выдерживать давление выше 300 мм рт. ст.

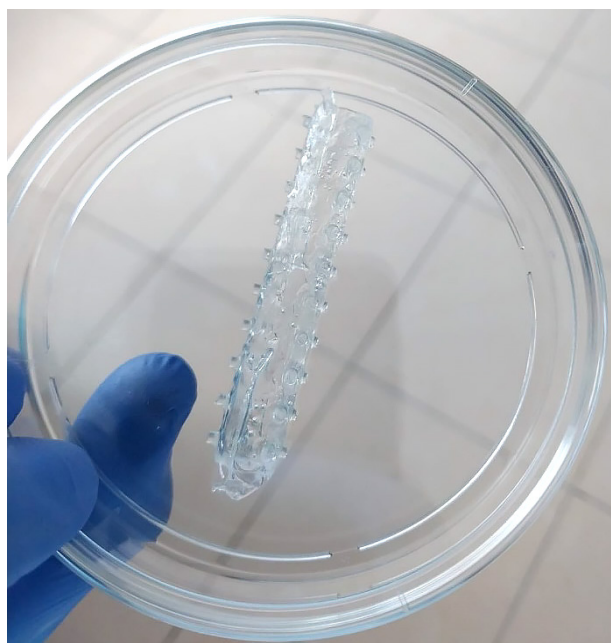


Рис. 5. Внешний вид биоинженерной гидрогелевой трубчатой конструкции

Fig. 5. Bioengineered hydrogel-based tubular structure



Рис. 6. Тестирование гидрогелевой конструкции на устойчивость к давлению

Рис. 6. Hydrogel-based tubular structure testing for pressure resistance

К настоящему моменту известно множество биоинженерных разработок в области сосудистой хирургии [6–10]. Однако ни один из имеющихся вариантов до сих пор не прошёл полностью доклинические и клинические испытания и не был внедрён в медицинскую практику.

Наиболее ранним подходом к изготовлению подобных сосудистых трансплантатов стала децеллюляризация нативных кровеносных сосудов, получаемых от животных [11–13]. Его преимуществами стали снижение иммуногенности графтов за счёт удаления из них генетически чужеродных челове-

скому организму клеток, а также наличие большого количества источников получения. Тем не менее, децеллюляризация сосудистых трансплантатов имеет известные недостатки: возможность наличия в составе остатков буферных растворов, ухудшение физических свойств графтов с увеличением длительности децеллюляризации, высокая тромбогенность и невозможность получения сосудистых трансплантатов любых необходимых параметров.

Применение технологий электроспиннинга сосудистых графтов из синтетических полимеров [14–18] выглядело сначала прогрессивным методом, позволяющим создавать трансплантаты различного диаметра, длины и толщины стенки, однако быстро проявились практические недостатки такого подхода: тромбируемость получаемых структур, трудности их заселения эндотелием и фибробластами, высокая пористость и возможность кровоизлияний.

Наиболее перспективным является методом биопечати сосудистых графтов из гидрогелей, заселённых клетками, с использованием биопринтеров [19–22]. Такой подход позволяет получать артериоподобные структуры различной конфигурации и диаметра, а также гарантирует цитосовместимость трансплантата. Недостатками биопечати являются ограниченная площадь печати, высокие требования к вязкостным свойствам гидрогелей-биочернил, цена оборудования и требования к квалификации персонала, а также возможная иммуногенность материала.

Предлагаемый нами в данной работе подход позволяет получать биоинженерные сосудистые графты любых параметров за счёт технологий 3D-моделирования и 3D-печати, применять гидрогели различной вязкости за счёт использования литейных форм и создавать в итоге цитосовместимые конструкции, не придавая им излишнюю пористость. Оценить тромбируемость, иммуногенность и биodeградацию получаемых структур можно будет на этапе испытаний *in vivo*.

Выводы

В ходе работы нами продемонстрирована возможность получения биоинженерных трубчатых

конструкций при помощи технологии формовки с использованием 3D-печати.

Также показана возможность получения и использования цитосовместимых полисахарид-белковых гидрогелей для таких целей.

При дальнейшем совершенствовании прочностных характеристик и адгезивных свойств материала предложенная нами методика получения биоинженерных трубчатых конструкций может лечь в основу технологии производства сосудистых графтов в образовательных, научных и медицинских целях.

References / Библиографический список

1. Ratner B. Vascular Grafts: Technology Success/Technology Failure. *BME Frontiers*. 2023;4:0003. doi: 10.34133/bmef.0003
2. Spadaccio C, Rainer A, Barbato R, Trombetta M, Chello M, Meyns B. The long-term follow-up of large-diameter Dacron® vascular grafts in surgical practice: a review. *Journal of cardiovascular surgery (Torino)*. 2019;60(4):501—513. doi: 10.23736/S0021-9509.16.08061-7
3. Mufty H, Van Den Eynde J, Meuris B, Metsemakers WJ, Van Wijngaerden E, Vandendriessche T, Steenackers HP, Fournau I. Pre-clinical in vivo Models of Vascular Graft Coating in the Prevention of Vascular Graft Infection: A Systematic Review. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2021;62(1):99—118. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.02.054
4. Jeong Y, Yao Y, Yim EKF. Current understanding of intimal hyperplasia and effect of compliance in synthetic small diameter vascular grafts. *Biomaterials science*. 2020;8(16):4383—4395. doi: 10.1039/d0bm00226g
5. Zakharov AS, Kalinin RE, Suchkov IA, Korotkova NV, Kovalev SA, Mzhavanadze ND. Modern possibilities of bioengineering in the creation of vascular grafts. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2022;64(3):265—272. doi: 0.2402/0236-2791-2022-64-3-265-272 (In Russian). [Захаров А.С., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Ковалев С.А., Мжаванадзе Н.Д. Современные возможности биоинженерии в создании сосудистых графтов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022. Т. 64, вып. 3. С. 265—272.]
6. Antonova LV, Matveeva VG, Barbarash LS. Electrospinning and biodegradable small-diameter vascular grafts: problems and solutions (review). *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2015;3:12—22. (In Russian). [Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Барбараш Л.С. Использование метода электроспиннинга в создании биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра: проблемы и решения (обзор) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015. Вып. 3. С. 12—22.]
7. Shannon LMD, Juliana LB, Laura EN. Bioengineered Vascular Grafts: Can We Make Them Off-the-Shelf? *Trends Cardiovasc Med*. 2011;23(3):83—89. doi:10.1016/j.tcm.2012.03.004
8. Cameron RB. Bioengineered vascular grafts: So close and yet so far. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(5):1823—1824. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.042
9. Hao D, Fan Y, Xiao W, Liu R, Pivetti C, Walimbe T, Guo F, Zhang X, Farmer DL, Wang F, Panitch A, Lam KS, Wang A. Rapid

endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomater.* 2020;108:178—193. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.005

10. Moore MJ, Tan RP, Yang N, Rnjak-Kovacina J, Wise SG. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol.* 2022;40(6):693—707. doi: 10.1016/j.tibtech.2021.11.003

11. Li Y, Zhou Y, Qiao W, Shi J, Qiu X, Dong N. Application of decellularized vascular matrix in small-diameter vascular grafts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;10:1081233. doi: 10.3389/fbioe.2022.1081233

12. Lin CH, Hsia K, Ma H, Lee H, Lu JH. In Vivo Performance of Decellularized Vascular Grafts: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2101. doi: 10.3390/ijms19072101

13. Cai Z, Gu Y, Cheng J, Li J, Xu Z, Xing Y, Wang C, Wang Z. Decellularization, cross-linking and heparin immobilization of porcine carotid arteries for tissue engineering vascular grafts. *Cell Tissue Bank.* 2019;20(4):569—578. doi: 10.1007/s10561-019-09792-5

14. Kretov EI, Zapolotsky EN, Tarkova AR, Prokhorikhin AA, Boykov AA, Malaev DU. Electrospinning for the design of medical supplies. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(2):153—162. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-153-162. (In Russian). [Кретов Е.И., Заполотский Е.Н., Таркова А.Р., Прохорихин А.А., Бойков А.А., Малаев Д.У. Электроспиннинг для дизайна материалов медицинского назначения // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, вып. 2. С. 153—162.]

15. Sevost'yanova VV, Elgudin IaA, Glushkova TV, Wnek G, Liubysheva T, Emancipator S, Kudriavtseva IaA, Borisov VV, Golovkin AS, Barbarash LS. Use of polycaprolactone grafts for small-diameter blood vessels. *Angiol Sosud Khir.* 2015;21(1):44—53. (In Russian). [Севостьянова В.В., Елгудин Я.А., Глушкова Т.В., Внэк Г., Любышева Т., Эмансипатор С., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В., Головкин А.С.,

Барбараш Л.С. Использование протезов из поликапролактона для сосудов малого диаметра // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21, вып. 1. С. 44—53.]

16. Grasl C, Stoiber M, Röhrich M, Moscato F, Bergmeister H, Schima H. Electrospinning of small diameter vascular grafts with preferential fiber directions and comparison of their mechanical behavior with native rat aortas. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;124:112085. doi: 10.1016/j.msec.2021.112085

17. Woods I, Flanagan TC. Electrospinning of biomimetic scaffolds for tissue-engineered vascular grafts: threading the path. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(7):815—832. doi: 10.1586/14779072.2014.925397

18. Lu X, Zou H, Liao X, Xiong Y, Hu X, Cao J, Pan J, Li C, Zheng Y. Construction of PCL-collagen@PCL@PCL-gelatin three-layer small diameter artificial vascular grafts by electrospinning. *Biomed Mater.* 2022;18(1). doi: 10.1088/1748-605X/aca269

19. Abdollahi S, Boktor J, Hibino N. Bioprinting of freestanding vascular grafts and the regulatory considerations for additively manufactured vascular prostheses. *Transl Res.* 2019;211:123—138. doi: 10.1016/j.trsl.2019.05.005

20. Fazal F, Raghav S, Callanan A, Koutsos V, Radacsi N. Recent advancements in the bioprinting of vascular grafts. *Biofabrication.* 2021;13(3). doi: 10.1088/1758—5090/ac0963

21. Hou YC, Cui X, Qin Z, Su C, Zhang G, Tang JN, Li JA, Zhang JY. Three-dimensional bioprinting of artificial blood vessel: Process, bioinks, and challenges. *Int J Bioprint.* 2023;9(4):740. doi: 10.18063/ijb.740

22. Weekes A, Bartnikowski N, Pinto N, Jenkins J, Meinert C, Klein TJ. Biofabrication of small diameter tissue-engineered vascular grafts. *Acta Biomater.* 2022;138:92—111. doi: 10.1016/j.actbio.2021.11.012

Ответственный за переписку: Захаров Александр Сергеевич — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Общественной организации «Всероссийское общество изобретателей и рационализаторов», генеральный директор ООО «Биоматериалы и клеточные технологии», Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, E-mail: AlexanderZakharov2019@yandex.ru.

Захаров А.С. SPIN 4906-9088, ORCID 0000-0002-4004-7474

Василовский И.Н. ORCID 0009-0005-0294-4990

Короткова Н.В. SPIN 3651-3813, ORCID 0000-0001-7974-2450

Мжаванадзе Н.Д. SPIN 7757-8854, ORCID 0000-0001-5437-11112

Калиновский С.И. SPIN 2506-0080, ORCID 0000-0002-6222-3053

Сучков И.А. SPIN 6473-8662, ORCID 0000-0002-1292-5452

Калинин Р.Е. SPIN 5009-2318, ORCID 0000-0002-0817-9573

Corresponding author: Zakharov Alexander Sergeevich — 6th year student of the Faculty of Medicine of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, member of the Public Organization All-Russian Society of Inventors and Innovators, General Director of Biomaterials and Cellular Technologies LLC, 390026, Vysokovoltynaya str., 9, Ryazan, Russia, E-mail: AlexanderZakharov2019@yandex.ru

Zakharov A.S. ORCID 0000-0002-4004-74

Vasilovsky I.N. ORCID 0009-0005-0294-4990

Korotkova N.V. ORCID 0000-0001-7974-2450

Mzhavanadze N.D. ORCID 0000-0001-5437-11112

Kalinovsky S.I. ORCID 0000-0002-6222-3053

Suchkov I.A. ORCID 0000-0002-1292-5452

Kalinin R.E. ORCID 0000-0002-0817-9573

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-84-94

EDN GBIWNY

REVIEW

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Impact of yoga on cognitive functions among chronic obstructive pulmonary disease patients

Pratima Agrawal^{id}, Sudhanshu Kacker^{id}, Neha Saboo^{id} 

Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India

 Nehasaboo8@gmail.com

Abstract. Relevance. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), due to its chronic and progressive nature, affects multiple organs in the body due to its complex pathophysiology. A hypoxic effect on the brain due to COPD directly leads to nerve damage, followed by impaired cognitive functions. The cognitive impairment not only affects the physical function and health status but also aggravates mortality and disability in COPD patients. According to the literature, some modifiable factors, such as physical activity, balanced diet, cognitive training, and social engagement, can be improved to benefit patients with COPD who have presented evidence of cognitive impairment. Yoga training improves lung function and exercise capacity and could be used as an adjunct pulmonary rehabilitation program for COPD patients. Yoga entails pranayama and asana, two yoga practices that work together to keep the body and mind stable. **Materials and Methods.** The following electronic databases were searched: Pub Med, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, Scopus, and Science Direct. Irrelevant studies were excluded in this review article. The employed keywords «yoga» and «COPD», yoga and pulmonary disease, or «yoga» and «cognition», or «COPD» and «cognitive decline», or COPD and cognitive impairment were typed in titles and abstracts. **Results and Discussion.** Chronic and progressive airway obstruction present in COPD could enhance the adverse hypoxic effect on the brain. Yoga improves breathing by causing bronchodilation that efficiently enhances the perfusion of many alveoli. Research shows that yoga intervention activates the central nervous system and helps improve cognitive functions. **Conclusion.** According to our review of different articles there are many environmental, genetic and behavioral factors which increases the risk of COPD in general population. Basic pathophysiology of COPD is chronic inflammation of airways which leads to multiple comorbidities. COPD itself causing hypoxia to multiple organs including brain and with other mechanism related to its comorbidities causes impairment of cognitive functions. Beside pharmacological treatment early stage involvement of non-pharmacological factors like yoga, Exercise, life style modification, cessation of smoking may be beneficial to these patients in decreasing the progression of disease and reducing the development of comorbidities. Based on available searched literature, there is a strong relationship between COPD and cognitive impairment, COPD and yoga, cognition and yoga.

Keywords: COPD, chronic obstructive pulmonary disease, cognitive functions, yoga

© Agrawal P., Kacker S., Saboo N., 2025



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

Funding. The authors received no financial support for this article's research, authorship and publication.

Author contributions. Agrawal P. and Kacker S. contributed to the study concept, design, and drafting of the manuscript. Saboo N. did the critical revision and final approval of the manuscript. All authors made significant contributions to the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgments — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 23.04.2024. Accepted 26.06.2024.

For citation: Agrawal P, Kacker S, Saboo N. Impact of yoga on cognitive functions among chronic obstructive pulmonary disease patients. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):84—94. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-84-94. EDN GBIWNY

Introduction

The 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease or GOLD report defines COPD as «a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnoea, cough, expectoration, exacerbation) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and alveoli (emphysema) that cause persistent, often progressive, airflow obstruction [1]. The clinical symptoms of excessive cough and sputum production are characteristic features of Chronic bronchitis, in Emphysema, enlarged air spaces and destruction of lung tissue lead to chronic dyspnoea. A wide range of comorbidities and risk factors are associated with the disease, including genetics, smoking, infections, malnutrition, aging, occupational exposures, indoor and outdoor air pollutants, asthma, and low socioeconomic status.

According to a cohort study by Charles Fletcher and Richard Peto, a continuous slow decline in Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) accelerates with aging and in smokers rather than nonsmokers. Nonsmokers have a slow decrease in FEV1 but never develop airflow obstruction; nonsusceptible smokers have FEV1 decline like nonsmokers, and susceptible smokers have a more rapid FEV1 decline, which

progresses to airflow obstruction and eventually disability and death [2].

COPD is a complex multi-component disorder associated with many psychological and social issues that are frequently related to multiple comorbidities, such as cardiovascular disease, anemia, osteoporosis, and other extra-pulmonary manifestations [3].

According to WHO Global Health Estimates 2019, it is the third leading cause of death worldwide and the second most prevalent cause of death after road traffic accidents in India as well. Jindal S K with colleagues, in a large, multicentric study from India, the population prevalence of COPD was 4.1 % with a male-to-female ratio of 1.56:1 [4].

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020, stated that the average prevalence of cognitive impairment in COPD is 32 % [5].

The word cognition is the mental action or intellectual process of acquiring, understanding, and using knowledge or information through thinking, experience, and the senses, by which human behavior can be adapted to new situations and/ or preferences changed. Cognition involves different cognitive processes divided into six essential neuropsychological domains: learning and memory, visuospatial and motor function, attention/concentration, language, social cognition/emotions, and executive functions.

Each domain contains specific functions that provide individuals with basic and more complex capabilities that determine personal intellectual skills and knowledge [6–8].

Studies have found that the mortality rate of elderly COPD patients with cognitive impairment is nearly three times higher than that of elderly patients with cognitive impairment or COPD.

Yoga is usually considered a form of physical exercise, but it also has a deeply meditative and spiritual part. Postures and breathing exercises help the mind to be still for meditation. Yoga entails pranayama and asana, two yoga practices that work together to keep the body and mind stable. Yoga has been demonstrated to produce long-lasting alterations in the body. Yogic asana and pranayama have been shown to slow down breathing at rest, increase vital capacity, and increase maximal voluntary ventilation, breath-holding time, maximal inspiratory pressure, and maximal expiratory pressure. Previous studies have reported a strong relationship between decline in cognitive functions and COPD severity. Yoga training improves lung function and exercise capacity and could be used as an adjunct pulmonary rehabilitation program for COPD patients [9].

Materials and Methods

The following electronic databases were searched: Pub Med, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, Scopus, and Science Direct. Irrelevant studies were excluded in this review article. The employed keywords «yoga» and «COPD,» yoga and pulmonary disease, or «yoga» and «cognition,» or «COPD» and «cognitive decline,» or COPD and cognitive impairment were typed in titles and abstracts. The searches were limited to English publications in humans in the last ten years. The inclusion criteria were a clinical trial and epidemiological study. Cohort study, case-control study, and providing information on the subject at hand (I.e., cognitive impairment in COPD patients, the effect of yoga on COPD, and the impact of yoga on cognitive functions). Bibliographies of all potentially

relevant studies, articles, and international guidelines were manually searched.

Results and Discussion

Chronic and progressive airway obstruction present in COPD could enhance the adverse hypoxic effect on the brain to the extent that manifests in impaired cognitive functions. A variety of influencing factors may cause Cognitive Impairment (CI) in patients with COPD, including age, disease duration, disease severity, hypercapnia, smoking, and vascular dysfunction [10]. Three-phase system biology using a crowdsourcing approach and network construction gives a comprehensive set of fifty molecular network models that describe the biological processes relevant to COPD and lung biology (Fig 1). It appears most efficient to target the COPD-specific path mechanisms at the earliest distinguishable state when the extent of irreversible damage is still small and their molecular processes are not yet convoluted with secondary processes and comorbidities [11].

The dominant paradigm found by multiple researchers was that exposure to particulate matter — typically in the form of cigarette smoke — led to an acceleration of typical age-related lung function decline among those susceptible to its effects. Furthermore, multiple birth-cohort studies have identified lung function trajectories from birth or childhood to early adulthood that may reflect the influence of potentially modifiable factors such as preterm birth, smoke exposure, recurrent pulmonary infections, and persistent asthma during childhood, which could be the focus of interventions to maximize lung growth and reduce the risk of COPD in older age [12–15].

The earliest detectable histologic change following cigarette smoke exposure is epigenetic reprogramming of basal epithelial cells, due to which distal airways exhibit squamous metaplasia, ciliary dysfunction, basal and goblet cell hyperplasia, and mucus hypersecretion, thereby creating a local inflammatory milieu prone to damage and infection [16–18]. Epigenetic reprogramming also changes the volume and water and mucin contents of the airway surface liquid, a protective interface for inflammation, infection,

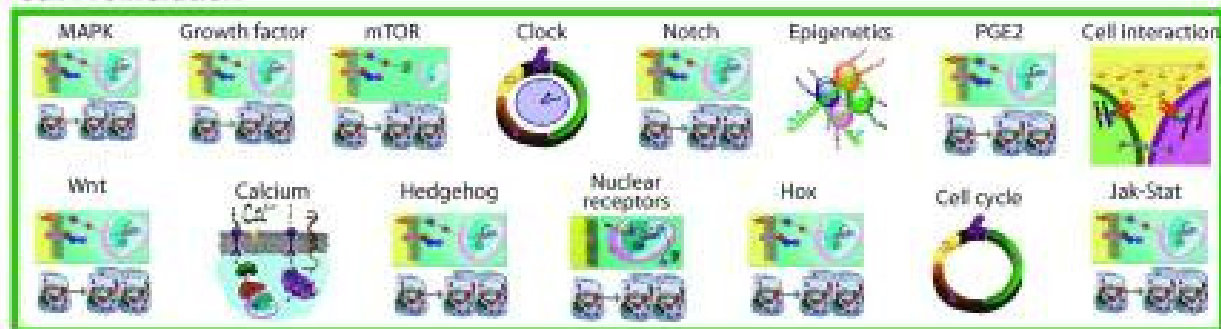
Cell Stress



Cell Fate



Cell Proliferation



Tissue Repair and Angiogenesis



Inflammation

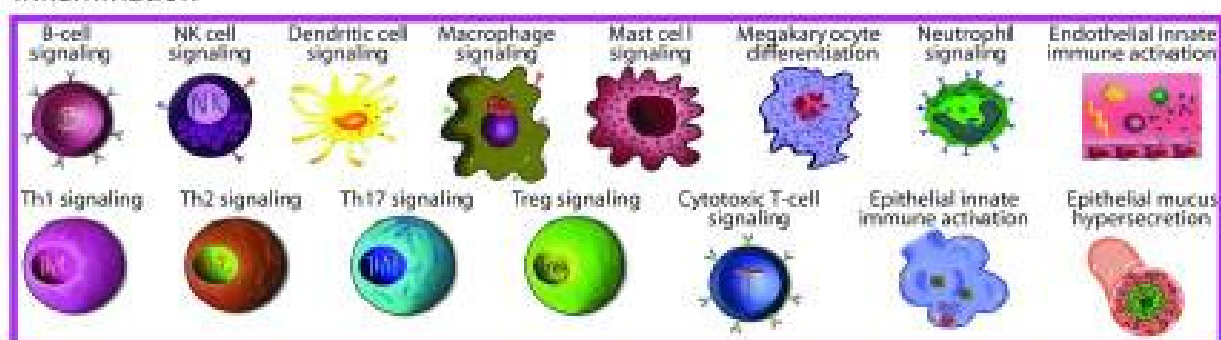


Fig. 1. Fifty molecular network model that describes the biological process relevant to COPD and lung biology [11]

and airway obstruction [19]. Smoking also reduces polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) expression, leading to localized secretory IgA (SIgA) deficiency in small airways. Without SIgA, bacteria can invade respiratory epithelial cells [20].

Recent basic science and clinical research have focused on the early physiologic and pathobiological changes in COPD to improve diagnosis, provide targets for disease-modifying therapy, and identify patients most likely to benefit from early intervention. Ferrera M.C. and colleagues summarize recent advances in disease pathogenesis and treatment paradigms [21].

Fig. 2 shows that besides lower oxygen and higher carbon dioxide levels in the blood, a complex interaction between pulmonary and non-pulmonary risk factors may account for COPD-related cognitive deficits. According to the literature, other major risk factors that may potentially be associated with cognitive impairment are 1) the presence of increased inflammation and oxidative stress; 2) reduced physical

activity; 3) peripheral vascular disease; 4) high or low blood pressure (non-normotensive patients); 5) increased intracranial pressure associated with the narrowing of blood vessels in the brain; 6) coexisting comorbidities; 7) tobacco smoking; and 8) genetic predisposition [22]. A wide range of tools has been developed for screening cognitive function. The most widely used tests that cover multiple cognitive domains are the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Clock Drawing Test (CDT), and the Mini-Cog test.

For writing this review article, we included 20 studies to find out the relation of COPD with cognition, Cognition with yoga, and COPD with yoga. A few studies assessed the effect of yoga on cognitive impairment in COPD, also included in our review article.

Four studies out of 20 found a significant relationship between COPD and cognitive impairment by using different tools for assessment [23–26].

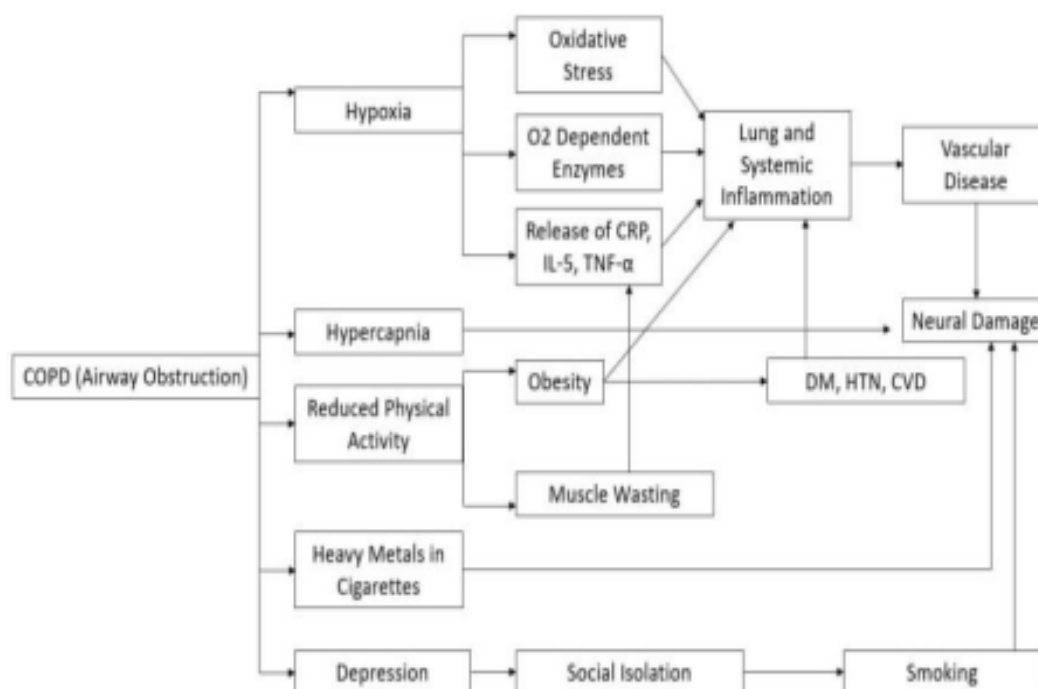


Fig. 2. Pathophysiology of cognitive dysfunction in COPD

Hung W.W. with colleagues, assessed cognitive decline in COPD patients using a 35-point validated scale from 1996 to 2002 in a cohort. Cognition score over repeated observations declined by 0.7 and 1 point from 1996 through 2002 among respondents without COPD and respondents with COPD [23]. Gupta P. with colleagues, revealed that the mean latency of P300 was significantly prolonged ($P < 0.001$), and the mean amplitude of P300 was significantly decreased ($P < 0.001$) in COPD patients as compared to Healthy Volunteers (HVs). Mini-Mental Scale Examination (MMSE) scores in the COPD group were significantly reduced ($P < 0.001$) compared to those in the HVs group [24]. Fekri M. and colleagues assessed a significant relationship between the MMSE score and just three variables: age, O₂ saturation, and Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV₁ %) [25]. Panjabi C. with colleagues, assessed the worsening in both MMSE and Trail Making Test A (TMT-A) scores, which were found to be statistically significant with advancing age (most severe among the age group 61–70 years), smoking status, low level of education (primary school or less), severe and very severe COPD, hypoxia, and hypercapnia [26].

Six out of 20 studies were related to a significant relationship between yoga and COPD [27–32].

Soni R. and colleagues assessed yoga's effect on COPD patients' diffusion capacity. Statistical analysis showed significant improvement in TLCO (Transfer factor of the lung for carbon monoxide) of the yoga group after two months of yoga [27]. Fulambarker Ashok M.D. and colleagues prospectively evaluated the effects of yoga training on the quality of life (QOL) and the parameters of lung function in patients with COPD. The St. George Respiratory questionnaire assessed the QOL. Standard spirometry and maximum inspiratory (maximal inspiratory pressure), as well as expiratory pressure (maximal expiratory pressure), were measured. When practiced by patients with COPD, yoga improves the QOL and lung function on a short-term basis [28]. Gupta A. with colleagues, assessed after three months of yoga intervention, the calculations from the unpaired t-test provided statistically significant results for both the

COPD Assessment Test score (CAT) and the 6MWT (6 min walk test) (borderline significant) in the interventional arm when compared with control arm [29]. Sunil Kumar with colleagues, Mean FEV₁ before intervention Was 1.16 ± 0.6 and after intervention was 2.13 ± 0.73 . The difference in the mean values of FEV₁ between pre and post-intervention was found to be statistically significant (<0.05) [30]. Yudhawati R., with colleagues, accessed a substantial increase in FEV₁, 6 Min Walk Distance [6-MWD], and quality of life using a St George Respiratory Questionnaire [SGRQ] after 12 weeks of yoga ($p < 0.05$) in the treatment group ($p < 0.05$) when compared with the control group ($p > 0.05$) [31]. Prasad R. with colleagues, assessed Yoga, asana, and pranayama exercises, when used adjunctively with standard pharmacological treatment and pulmonary rehabilitation, had improved breathing pattern and pulmonary function parameters Forced Vital Capacity [FVC], FEV₁, FEV₁/FVC, and Peak Expiratory Flow Rate [PEFR] in COPD patients. The complementary therapy of yoga, asana, and pranayama showed improvement in physical condition by reducing weight and BMI, which enhanced pulmonary function through parameters [32].

Ten out of 20 studies were related to the effect of yoga on cognitive functions (33–42).

Kumar N. with colleagues, assessed the acute effect of moderate exercise on cognition, which was studied by event-related brain potential (ERP/P300), in subjects having sedentary lifestyles. The latency of P300 was significantly reduced after acute moderate exercise in the test group. They suggested that acute moderate exercise improves the cognitive brain functions of adults with a sedentary lifestyle [33]. Nangia D. and colleagues studied the influence of regular yoga practice on cognitive skills and mental health. Their results indicated that regular yoga practitioners perform significantly better on tests of attention and concentration, remote memory, mental balance, delayed recall, immediate recall, verbal retention of dissimilar pairs, visual retention, and recognition, and they have better mental health [34]. Telles S. and colleagues assessed the peak amplitudes and peak latencies of the P300, which were evaluated before and after the respective yoga sessions.

There was a significant increase in the P300 peak amplitudes at Fz, Cz, and Pz and a significant decrease in the peak latency at Fz alone following alternate nostril yoga breathing. Following breath awareness, there was a significant increase in the peak amplitude of P300 at Cz [35]. Prasad R. with colleagues, reported changes from baseline to 6th month, showing that the yoga group improved significantly in the Controlled Oral Word Association test (COWA), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): Total score, immediate recall and delayed recall; Category Fluency Test (CFT): Immediate and delayed recall; spatial span-forward and backward, Stroop interference and TMT-A [36]. In a five-year trial involving 792 older adults, Pandya S. reported significant improvements in the MMSE test and Rivermead Behavioral Memory Test-Third Edition (RBMT-3) test following a yoga-based intervention in gross memory functioning and visual, verbal, recall, recognition, immediate, and delayed everyday memory (medium effect sizes) [37]. Eyre H. and colleagues demonstrated significant improvement in depression and visuospatial memory in the yoga group. They correlated improved verbal memory performance with increased connectivity between the language processing network and the left inferior frontal gyrus on functional magnetic resonance imaging by the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) (20-min delay recall raw scores) and a visuospatial memory measure, the Rey-Osterrieth Complex Test (Rey-O) (30-min delay recall raw scores) [38]. Srinivas Ch. and colleagues assessed a significant improvement in the Mini-Mental State Examination, Trail Making Test A and B after 12 weeks of regular Pranayama practice. By the end of 12 weeks of training of pranayama in both males and females, there is a highly significant reduction in the time taken to complete TMT A and TMT B ($P < 0.001^{**}$) [39]. Kyizom T. with colleagues, assessed the effect of yoga on cognitive functions in Hypertensive patients and found a significant association with P-300 latency and amplitude patients. He also studied the impact of yoga on cognitive functions in Type 2 DM patients [40]. Ashwini P.R. Gholam with colleagues assessed Pairwise comparison revealed a significant difference in P300 latency between Pz and Fz ($p = 0.021$), Fz and P1

($p = 0.005$), Fz and P2 ($p = 0.007$), P1 and F1 ($p = 0.021$) as well as P2 and F2 ($p = 0.048$). There was no significant difference in the latency between the other electrode sites. The mean amplitude of P300 at all the electrode sites was better for Group I and Group II SKY practicing participants than for non-practitioners of Group III [41]. Manshi Kashyap and colleagues assessed the effect of yoga in the case group and conventional care in the control group on post-stroke cognitive impairment by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score and P 300 amplitude after six months of yoga intervention. A significant improvement was observed in the MoCA score and improved P300 amplitude and latencies in both groups. Significant improvements were observed in MoCA, FAB, MRS, CPDSS, and CBS scores in both groups after six months [42].

Yogic training may allow broncho-dilatation by correcting abnormal breathing patterns and reducing the muscle tone of inspiratory and expiratory muscles due to a reduction of sympathetic reactivity. Due to improved breathing patterns, respiratory bronchioles may be widened, and perfusion of many alveoli can be carried out efficiently [43].

The brain parts, including the cerebral cortex, prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, temporal lobe, and parietal cortex, are associated with cognitive functions, such as memory, attention, psychomotor performance, processing speed, visual reaction time, and perception [44–46]. Brain waves (e.g., alpha, beta, theta, and gamma), structural activation, and cerebral blood flow are physiological markers in cognitive operations. Research shows that yoga intervention activates the central nervous system and helps enhance mental functions [47]. Yoga also positively impacts the temporal lobe and frontal lobe of the brain, and yoga increases the cerebral blood flow in these brain areas, leading to better cognitive functions [48].

Conclusion

According to the literature that we included in our article; cognitive impairment is prevalent among COPD patients due to its complex pathophysiology. The cognitive impairment in COPD patients depends

on many factors like duration, severity, age, etc. yoga training has a positive improvement effect on lung function and exercise capacity and could be used as an adjunct pulmonary rehabilitation program for COPD patients. Cognitive benefits of yoga may be attributed to more than physical activity; the combination of postures, breathing, and meditation practices appear in improving stress regulation and neurocognitive efficiency. The roles of yoga in health include prevention, promotion, cure, rehabilitation, palliation, and social well-being. There is an unmet need for early diagnosis and a better understanding of the consequences of cognitive impairment in COPD patients to provide targeted interventions. Healthcare professionals are required to assess cognitive functions in every COPD patient to diagnose impairment at an early stage so that early intervention can be started. According to previous literature, Yoga has a range of benefits for people living with COPD and cognitive functions. Regular yoga practice improves respiratory breathing capacity by increasing chest wall expansion and forced expiratory lung volumes. Yoga programs may be a valuable adjunct to effective rehabilitation programs for patients with COPD. Hence, based on available data, we can conclude that there is a strong relationship between COPD and cognitive impairment, COPD and yoga, cognition and yoga.

Reference/Библиографический список

- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645—8. doi: 10.1136/bmj.1.6077.1645
- Calverley PM. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996;51(1):5—6.
- Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, Katiyar SK, Kumar R, Shah B, Vijayan VK; Asthma Epidemiology Study Group. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006;48(1):23—9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020). 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis, and Management of COPD. Available online at: <https://goldcopd.org/archived-reports/#>. Date last accessed: May 17, 2022.
- Farrell D. *Examples and principles of psychology in the bible*. Enumclaw, WA, USA, Redemption Press, 2010.
- Oxford Living Dictionaries*. Definition of cognition in English. Oxford, Oxford University Press, 2017. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/cognition>. Date last accessed: January 07, 2024.
- Cleutjens FAHM, Spruit MA, Ponds RWHM, Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Gijzen C, Dijkstra JB, Wouters EFM, Janssen DJA. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2018;15(2):91—102. doi: 10.1177/1479972317709651
- Liu XC, Pan L, Hu Q, Dong WP, Yan JH, Dong L. Effects of yoga training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2014;6(6):795—802. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.05
- Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*. 2006;20(2):99—106. doi:10.1007/BF02985621
- Hoeng J, Boue S, Fields B, Park J, Peitsch MC, Schlage WK, Talikka M; Challenge Best Performers (in alphabetical order); Binenbaum I, Bondarenko V, Bulgakov OV, Cherkasova V, Diaz-Diaz N, Fedorova L, Guryanova S, Guzova J, Igorevna Koroleva G, Kozhemyakina E, Kumar R, Lavid N, Lu Q, Menon S, Ouliel Y, Peterson SC, Prokhorov A, Sanders E, Schrier S, Schwaitzer Neta G, Shvydchenko I, Tallam A, Villa-Fombuena G, Wu J, Yudkevich I, Zelikman M. Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface. *F1000Res*. 2015;4. doi: 10.12688/f1000research.5984.2
- den Dekker HT, Jaddoe VWV, Reiss IK, de Jongste JC, Duijts L. Fetal and Infant Growth Patterns and Risk of Lower Lung Function and Asthma. The Generation R Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):183—192. doi: 10.1164/rccm.201703-0631OC
- Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souëf PN, Simpson A, Henderson AJ, Custovic A. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):526—534. doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30099-7
- Casas M, den Dekker HT, Kruithof CJ, Reiss IK, Vrijheid M, Sunyer J, de Jongste JC, Jaddoe VWV, Duijts L. The effect of early growth patterns and lung function on the development of childhood asthma: a population based study. *Thorax*. 2018;73(12):1137—1145. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211216
- Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, Bowatte G, Gurrin L, Johns DP, Thompson BR, Hamilton GS, Frith PA, James AL, Thomas PS, Jarvis D, Svanes C, Russell M, Morrison SC, Feather I, Allen KJ, Wood-Baker R, Hopper J, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Matheson MC, Dharmage SC. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535—544. doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30100-0

16. Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W, van Oosterhout AJ, Postma DS. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1439—42. doi: 10.1164/rccm.201311-1982LE
17. Staudt MR, Buro-Auriemma LJ, Walters MS, Salit J, Vincent T, Shaykhiev R, Mezey JG, Tilley AE, Kaner RJ, Ho MW, Crystal RG. Airway Basal stem/progenitor cells have diminished capacity to regenerate airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):955—8. doi: 10.1164/rccm.201406-1167LE
18. Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, Chabot F, Chaouat A, Chinot T, de Blic J, Devillier P, Deschildre A, Didier A, Garcia G, Jebrak G, Laurent F, Morel H, Perez T, Pilette C, Roche N, Tillie-Leblond I, Verbanck S, Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(119):7—22. doi: 10.1183/09059180.10010610
19. Boucher RC. Muco-obstructive lung diseases. *N. Engl. J. Med* 2019;380 (20):1941.
20. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, Celli BR, Christenson SA, Crystal RG, Fagerås M, Freeman CM, Groenke L, Hoffman EA, Kesimer M, Kostikas K, Paine R 3rd, Rafii S, Rennard SI, Segal LN, Shaykhiev R, Stevenson C, Tal-Singer R, Vestbo J, Woodruff PG, Curtis JL, Wedzicha JA. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540—1551. doi: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
21. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72:119—134. doi: 10.1146/annurev-med-080919-112707.
22. Andrianopoulos V, Gloeckl R, Vogiatzis I, Kenn K. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? *Breathe (Sheffield, England)*. 2017;13(1): e1-e9. <https://doi.org/10.1183/20734735.001417>
23. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):134—137. doi:10.1164/rccm.200902-0276OC
24. Gupta PP, Sood S, Atreja A, Agarwal D. A comparison of cognitive functions in non-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and age-matched healthy volunteers using mini-mental state examination questionnaire and event-related potential, P300 analysis. *Lung India*. 2013;30(1):5—11. doi:10.4103/0970-2113.106119
25. Samareh Fekri M, Hashemi-Bajgani SM, Naghibzadeh-Tahami A, Arabnejad F. Cognitive Impairment among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared to Normal Individuals. *Tanaffos*. 2017;16(1):34—39.
26. Panjabi C, Singh J, Agrawal M, Chabra S. Correlation of cognitive dysfunction in COPD in north India. *J. chest* 2022;162(4). doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.1620>.
27. Soni R, Munish K, Singh KP, Singh S. Study of the effect of yoga training on diffusion capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients: A controlled trial. *International journal of yoga*. 2012;5(2):123—7.
28. Fulambarker A, Farooki B, Kheir F, Copur AS, Srinivasan L, Schultz S. Effect of yoga in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of therapeutics*. 2012;19(2):96—100.
29. Gupta A, Gupta R, Sood S, Arkham M. Pranayam for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From a Randomized, Controlled Trial. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(1):26—31.
30. Sunil Kumar A Rayan, Santosh Palekar. Effect of yoga on pulmonary function in COPD patients. *MedPulse International Journal of Physiology*. 2019;12(3):64—66.
31. Yudhawati R, Rasjid Hs M. Effect of yoga on FEV1, 6-minute walk distance (6-MWD) and quality of life in patients with COPD group B. *Adv Respir Med*. 2019;87(5):261—268. doi:10.5603/ARM.2019.0047
32. Prasad R, Garg R, Sahay S. To study the effect of yoga asana and pranayama on pulmonary function test in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Santosh University Journal of Health Sciences*. 2022;8(2):126—9.
33. Kumar N, Singh M, Sood S, Beena, Sakshi, Roy PS, Behera JK. Effect of acute moderate exercise on cognitive P300 in persons having sedentary lifestyles. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2(1):67—9. doi: 10.4103/2229-516X.96813
34. Nangia D, Malhotra R. Yoga, cognition and mental health. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*. 2012;38(2):262—9.
35. Telles S, Singh N, Puthige R. Changes in P300 following alternate nostril yoga breathing and breath awareness. *Biopsychosoc Med*. 2013;7(1):11. doi:10.1186/1751-0759-7-11
36. Hariprasad VR, Koparde V, Sivakumar PT, Varambally S, Thirthalli J, Varghese M, Basavaraddi IV, Gangadhar BN. Randomized clinical trial of yoga-based intervention in residents from elderly homes: Effects on cognitive function. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(Suppl 3): S357—63. doi: 10.4103/0019-5545
37. Pandya SP. Yoga education program for improving memory in older adults: A multicity 5-year follow-up study. *Journal of Applied Gerontology*. 2020;39(6):576—87.
38. Eyre HA, Acevedo B, Yang H, Siddarth P, Van Dyk K, Ercoli L, Leaver AM, Cyr NS, Narr K, Baune BT, Khalsa DS, Lavretsky H. Changes in Neural Connectivity and Memory Following a Yoga Intervention for Older Adults: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(2):673—84. doi: 10.3233/JAD-150653
39. Srinivas Ch, Bhagyalakshmi K, Padmaja T. Effect of Pranayama on cognition and other higher mental functions. *Perspectives in Medical Research* 2019;7(2):50—55
40. Kyizom T, Singh S, Singh KP, Tandon OP, Kumar R. Effect of pranayama & yoga-asana on cognitive brain functions in type 2 diabetes-P3 event-related evoked potential (ERP). *Indian J Med Res*. 2010;131:636—640.
41. Gholam AP, Ranjan R, Bhat JS. Effect of Sudarsankriya yoga practices on P300 amplitude and latency. *Int Tinnitus J*. 2021;25(1):1—6. doi:10.5935/0946-5448.2021001
42. Kashyap M, Rai NK, Singh R, Joshi A, Rozatkar AR, Kashyap PV, Mishra S, Mudda S. Effect of Early Yoga Practice on Post Stroke Cognitive Impairment. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(1):59—66. doi: 10.4103/aian.aian_808_22
43. Yadav AR, Singh S, Singh KP. Role of Pranayama breathing exercises in rehabilitation of coronary artery disease patients — a pilot study. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2009; 8:455—458.
44. Carter CS, Botvinick MM, Cohen JD. The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci*. 1999;10(1):49—57. doi:10.1515/revneuro.1999.10.1.49
45. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):215—222. doi:10.1016/s1364-6613 (00) 01483-2

46. Culham JC, Kanwisher NG. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):157—163. doi:10.1016/s0959-4388(00)00191

47. Desai R, Tailor A, Bhatt T. Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complement Ther Clin Pract*. 2015;21(2):112—118. doi:10.1016/j.ctcp.2015.02.002

48. Mandanmohan, Jatiya L, Udupa K, Bhavanani AB. Effect of yoga training on handgrip, respiratory pressures and pulmonary function. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003;47(4):387—392.

Влияние йоги на когнитивные функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

П. Агравал , С. Какер , Н. Сабу  

Колледж медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, г. Джайпур, Раджастан, Индия
✉ nehasaboo8@gmail.com

Аннотация: *Актуальность.* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) из-за своей хронической и прогрессирующей природы поражает множество органов в организме из-за своей сложной патофизиологии. Гипоксическое воздействие на мозг из-за ХОБЛ напрямую приводит к повреждению нервов, за которым следует нарушение когнитивных функций. Когнитивные нарушения не только влияют на физическую функцию и состояние здоровья, но и усугубляют смертность и инвалидность у пациентов с ХОБЛ. Согласно литературе, некоторые модифицируемые факторы, такие как физическая активность, сбалансированное питание, когнитивные тренировки и социальная активность, могут улучшить состояние пациентов с ХОБЛ, у которых имеются доказательства когнитивных нарушений. Занятия йогой улучшают функцию легких и физическую работоспособность и могут использоваться в качестве дополнительной программы легочной реабилитации для пациентов с ХОБЛ. Йога включает в себя пранаяму и асану, две практики йоги, которые работают вместе для поддержания стабильности тела и ума. *Материалы и методы.* Был проведен поиск в следующих электронных базах данных: Pub Med, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, Scopus и Science Direct. Нерелевантные исследования были исключены из этой обзорной статьи. Использованные ключевые слова «йога» и «ХОБЛ», йога и легкие заболевания или «йога» и «погнание», или «ХОБЛ» и «когнитивное снижение», или ХОБЛ и когнитивное нарушение были введены в заголовках и аннотациях. *Результаты и обсуждение.* Хроническая и прогрессирующая обструкция дыхательных путей, присутствующая при ХОБЛ, может усилить неблагоприятное гипоксическое воздействие на мозг. Йога улучшает дыхание, вызывая бронходилатацию, которая эффективно усиливает перфузию многих альвеол. Исследования показывают, что занятия йогой активируют центральную нервную систему и помогают улучшить когнитивные функции. *Выводы.* Согласно нашему обзору различных статей существует множество экологических, генетических и поведенческих факторов, которые повышают риск ХОБЛ у населения в целом. Основная патофизиология ХОБЛ — хроническое воспаление дыхательных путей, которое приводит к множественным сопутствующим заболеваниям. ХОБЛ сама по себе вызывает гипоксию многих органов, включая мозг, а с другим механизмом, связанным с ее сопутствующими заболеваниями, вызывает нарушение когнитивных функций. Помимо фармакологического лечения раннее вовлечение нефармакологических факторов, таких как йога, физические упражнения, изменение образа жизни, отказ от курения, может быть полезным для этих пациентов для замедления прогрессирования заболевания и снижения развития сопутствующих заболеваний. На основании литературных данных, можно сделать вывод, что существует сильная связь между ХОБЛ и когнитивными нарушениями, ХОБЛ и йогой, когнитивными функциями и йогой.

Ключевые слова: ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких, когнитивные функции, йога

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки для исследования и публикации данной статьи.

Вклад авторов. Агравал П. и Какер С. внесли вклад в концепцию исследования, дизайн и составление рукописи. Сабу Н. выполнила критический пересмотр и окончательное утверждение рукописи. Все авторы внесли значительный вклад в концепцию, проведение исследования и подготовку статьи, а также прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

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

Этическое одобрение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 23.04.2024. Принята 25.06.2024.

Для цитирования: Agrawal P., Kacker S., Saboo N. Impact of yoga on cognitive functions among chronic obstructive pulmonary disease patients // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 84—94. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-84-94. EDN GBIWNY

Corresponding author: Neha Saboo — MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Physiology, Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, 302033, Pratap nagar, Jaipur, Rajasthan, India. E-mail: nehasaboo8@gmail.com

Agrawal P. ORCID 0009-0007-8523-5106

Kacker S. ORCID 0000-0001-8947-2036

Saboo N. ORCID 0000-0002-3874-1459

Ответственный за переписку: Неха Сабу — доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии Колледжа медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, Индия, 302033, Раджастан, Джайпур, Пратапнагар. E-mail: nehasaboo8@gmail.com

Агравал П. ORCID 0000-0002-1510-0982

Какер С. ORCID 0000-0001-8947-2036

Сабу Н. ORCID 0000-0002-3874-1459

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-95-103
EDN GBJJXNREVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Autonomic functions testing

Kapil Gupta^{ID}, Ravi Saini^{ID}✉, Naina Jangid^{ID}Sawai Man Singh medical college, Jaipur, Rajasthan, India
✉ sainiravi414@gmail.com

Abstract. Relevance. The ubiquitous nature of the sympathetic and parasympathetic nervous system has allowed detailed tests in a variety of systems, including cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, pupillary, sudomotor, and neuroendocrine. The most important characteristics of these tests are that they should be non-invasive, sensitive, specific, repeatable, quantitative, clinically useful and time-efficient. These tests were designed to investigate the possibility of autonomic failure, measure its severity, and assess its distribution. Clinical testing and research tests are the two main categories of these examinations. Cardioagal, sudomotor and adrenergic autonomic functions are assessed by standard laboratory tests. The sweat test based on for measurement of the thermoregulation and the quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) can be used to assess sudomotor function. Response of blood pressure and response of heart rate to Valsalva maneuver and head tilt are used to assess adrenal function, and extended hand grip tests are effective in determining the presence of autonomic failure, its natural history, and response to treatment. The Autonomic Function Test Battery is a set of tests for autonomous functioning. The Ewing battery is commonly used, which includes several parasympathetic and sympathetic tests. **Conclusion.** Autonomic function testing has a considerable amount of diagnostic importance, which can have preventive value due to a large number of mortality due to autonomic disorders.

Keywords: cardioagal, Ewing's battery, parasympathetic, sudomotor, sympathetic

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Ravi Saini — literature review, writing text; Naina Jangid — collection and processing of materials; Kapil Gupta — concept and design of research. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

© Gupta K., Saini R., Jangid N., 2025



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

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 24.04.2024. Accepted 27.05.2024.

For citation: Gupta K, Saini R, Jangid N. Autonomic functions testing. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):95—103. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-95-103. EDN GBJJXN

Introduction and background

The need for autonomic function tests lies in the fact that patients with autonomic failure show increased mortality [1]. Initially with the development of non-invasive cardio-vascular reflex function tests, a more systematic range is now available that is optimized for the early diagnosis of autonomic neuropathy. The primary need for these tests is to be noninvasive, sensitive, specific, reproducible, quantitative, clinically relevant, and less time-consuming [2, 3]. The appropriate reach of the parasympathetic and sympathetic nervous system to every organ of the body has allowed tests to be described in various organs [4].

Indications for evaluation of autonomic nervous system

Numerous variables such as posture of body, mental condition, consumable meals, drugs, as well as additional chemicals, might impact autonomic processes. The use of caffeine and nicotine need to be resisted for no less than 3–4 hours and 8 hours, correspondingly, before testing [5]. Anticholinergic substances must be ceased for 48 hours and sympathomimetic medications between 24 to 48 hours prior assessment [6]. Different approaches for assessing autonomic functions are represented in Table 1 [7].

Table 1

Different approaches for assessing autonomic functions

Clinical examinations	Research examinations
1. Tests of cardiovagal function	1. Evaluation of baroreflex gain
2. Tests of adrenergic function	2. Pharmacologic dissection studies
3. Plasma catecholamines	3. Skin vasodilation
4. Sudomotor functioning evaluations a. Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) b. Sweat test based on measurement of thermoregulation	4. Microneurography
	5. Splanchnic-mesenteric blood flow
	6. Cerebral vasoregulation
	7. Cardiac innervation
	8. Vasoregulation of the veins

Set of these tests sought to examine the existence of autonomic failure, quantify its severity, and evaluate its distribution (sudomotor, adrenergic, cardiovagal) [8].

This review aims to give a general overview of the neurophysiological assessments utilized to assess autonomous dysfunction [9–11]. Clinical goals in the evaluation of autonomic function are represented in Table 2 [12].

Table 2

Clinical goals in the evaluation of autonomic function
To evaluate the severity and distribution of autonomic function
To diagnose limited autonomic neuropathy
To diagnose and evaluate orthostatic intolerance
To monitor the course of dysautonomia
To monitor response to treatment
As an instrument in research studies

Autonomous functional assessments

1. Sudomotor function test: The most commonly used methods for quantification of the sweat response are QSART, Thermoregulatory sweat test, Sympathetic skin response, and the Silastic imprinting method/sweat imprint [13,14].

a) *Thermoregulatory sweat test (TST):* In it, adequate stimulus is given for the rise of core temperature to raise blood and mean skin temperature. Modified Guttmann's quinizarin sweat test (QST) is used to conduct the TST. The sodium salt of quinizarin (2–6-sulphonic acid) is used as a color indicator. It is a red-brown dye. The composition of the mixture is commonly used is represented in Table 3.

Table 3

The composition of the mixture is commonly used	
Component	Amount
Quinizarin 2–6-disulphonic acid	35 g.
Sodium carbonate (powdered)	30 g.
Rice starch	60–70g.

b) Sweating is usually induced by heat, by giving one or two cups of hot tea and 5–10 gm of aspirin before the powder is applied. The patient is then placed under a Specially designed sweating cabinet having the dimensions as follows: Length 6 ft. 9 inches, Width 3 ft. 3 inches, Height 3 ft. 9 inches used for a variable time, usually from 15 to 45 minutes, depending on the readiness with which sweating is produced. The temperature within the box is regulated by 12 electric lamp bulbs of 25 watts each of them, as well as tube warmers and carbon filaments lights installed has a chromium-plated reflectors; Wall-mounted controls on the exterior of the cabinets operate stacks of 3

carbon filament lights with a power output of 24–32 candle watts. Furthermore, four 6-foot-long tubular heaters with a 60-watt capacity per foot are installed. When the secretion of sweat commences the hydrotic The anhidrotic parts stay the same color while the skin in certain places turns a violet-blue hue and the openings of each sweating ducts appears as tiny black spots. Body temperature measurements like skin temperatures, rectum temperatures, mouth temperatures, potentiometer, and cold junction are measured [15, 16].

c) *QSART:* It quantitatively evaluates the postganglionic sympathetic sudomotor axon recorded from four sites Medial fore-arm site three-fourths of the distance from the ulnar epicondyle to the pisiform bone; proximal lateral leg, 5 cm distal to the fibular head; medial distal leg, 5 cm proximal to the medial malleolus, Proximal foot over the extensor digitorum brevis muscle [17, 18].

Acetylcholine and a constant current of 2 mA for 5 min is delivered and the responses are recorded in a compartment of a multi-compartmental sweat cell. The sweat response is measured by determining the volume of sweat with help of a sudorometer. The composite autonomic scoring scale (CASS) is 10 point scale that Permits 4 points for adrenergic insufficiency and 3 points for cardiovagal and sudomotor failure, respectively. Individuals with a CASS score of less than three have relatively modest autonomic dysfunction, those with scores of 7 to 10 have a severe failure, and those with scores between these two ranges have moderate autonomic failure [19]. Since QSART volumes vary with age and gender, CASS has used the correction of confounding effects of them. The sudomotor index is scored from 0 (no deficit) to 3 (maximal deficit) [20].

d) *Sympathetic skin response (SSR)*: Skin potential recordings is able to identify sympathetic sudomotor deficit in peripheral neuropathies and central autonomic disorders [21]. It is a momentary change of the electrical potential of the skin, which can be evoked by various internal or external stimuli [22]. Following thorough cleansing of the skin's areas, electrolyte gels should be applied and Put the active electrodes in the bottom of your foot or palms. SSR may also be recorded from the forehead, the axilla, or the genitalia. The temperature of a quiet dimly lit room is normally kept at 22–24 °C or higher, with the subject supine and relaxed. Most laboratories keep the skin temperature at >32–36 °C. The stimuli might be coughing, an electrical surge, a loud noise, an inspiring gasp, or a skin stroke; flashing or cold pressor test, hypodermic «injection» and other forms of stress can also induce the SSR. Deep breathing or mixed stimuli (electric and acoustic). Because emotions differ, sweating glands produce sweat which brings a change in resistance of our body. Therefore, different changes were expected at different states of emotion in GSR, and the production of different emotional expressions was reflected whenever there is a change in autonomic activity Table 4 [23].

Table 4

Different GSR ranges	
Conditions	GSR range (K ohms)
Normal	25 to 29
Fit	30 to 40
Exercise	22 to 24

As GSR value is > 25K OHMS this will indicate low arousal which means the brain is in a calm state and if < 5 K OHMS then this will indicate a high level.

e) *Silastic imprinting method/Sweat imprint (SIM)*: Kennedy E. systematically measured the number and size of sweat droplets activated in response to direct chemical stimulation. Skin sites on the medial calf and foot dorsum, each measuring 2cm² stimulated to sweat maximally by iontophoresis of 1 % pilocarpine (2 mA, 5min). The skin test sites are prepped with a 1 % iodine solution. The skin is wiped dry and immediately the camera was pressed against the skin, to begin image

collection and storage. Excreted sweat from each sweat pore after coming in contact with iodine and starch, a tiny dark spot is formed. Transparent tape thinly coated with starch is attached over the lens of the Sensitive Sweat Test (SST) miniature camera. The tape prevents the formation of a drop and sweat is forced to flow centrifugally to form a flat expanding dark spot. The SST device imaged spots from > 200 sweat glands (SGs) at 1 frame/sec (area of 2 cm²) for 60 to 90 seconds, until adjacent spots coalesced [24].

2. Neuroendocrine function test.

Acute exposure to CO₂ (acute hypercapnia) can be used as a biological stressor for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and sympatho-adrenomedullary (SAM) axes [25]. HPA and SAM are neuroendocrine components of responses to stress. The CO₂ test involves taking a single Vital Capacity (VC) breath of four different concentrations respectively 5 %, 25 %, 35 %, 50 % [26, 27]. Physiological, psychological, and neuroendocrine responses against CO₂ exposure are measured. Alone 35 % of CO₂ can be used.

a) *Physiological measures and psychological measures*: Subjects are rested for 30 min before physiological monitoring and blood sampling. Baseline cardiovascular measures are taken at the end of the rest period with continuous monitoring starting 5 min before the CO₂ and continuing 5 min after completion of exposure. Continuous blood pressure and pulse are measured. Subjective feelings of anxiety, fear, breathlessness, relaxed are recorded by a visual analog scale, for the recording of somatic symptoms of panic similar analog scale is used with 39 point questionnaire. Questionnaire and blood samples are taken simultaneously every 15 min, starting 30 min before exposure and continuing 60 min after it [28].

b) *Biochemical measures*: Plasma cortisol, salivary cortisol, ACTH, prolactin, arginine vasopressin, FSH, LH, GH, TSH, renin, noradrenaline, and adrenaline are measures against CO₂ exposure [29–31].

3. Pupillary function test.

Pupil tests provide a convenient, simple, and non-invasive method for the evaluation of autonomic functions [32]. Balance of activity in parasympathetic

and sympathetic are standardized or controlled for the measurement of pupil size and can be used to identify parasympathetic or sympathetic deficits. All modern pupillometers are based on the principles of having an infra-red source that illuminates the iris, a video camera records the reflected light, to detect the pupil computerized image analysis techniques are used within each video frame which provides continuous measurement of pupil size, and a light stimulus to the eye by using a photostimulation.

4. Gastrointestinal function test.

Gastrointestinal scintigraphy: The accuracy and ease of quantification of radiolabeled solids and liquids had made scintigraphy the gold standard for testing gastric emptying [33–35].

5. Urogenital function test.

In these tests, urogenital autonomic functions, sexual dysfunction, and bladder dysfunction are assessed [36, 37].

a) *Urodynamic tests*: These tests observe using the urethra, sphincters, and bladder to store and release pee. The capacity of the bladder to retain pee and release it consistently fully is the primary objective of these examinations. Additionally, they demonstrate if the bladder is leaking urine due to involuntary spasms [38].

b) *Sexual dysfunction tests*: Assessing genitourinary autonomic functions erectile dysfunction (ED), retrograde ejaculation, and female sexual dysfunctions are assessed by a detailed medical history, sexual function history, medication history, assessment of glycemic control; a hormonal and psychological evaluation [39, 40].

6. Cardiovascular function tests.

Cardio vagal and adrenergic function tests

Cardio vagal functions are assessed by the Valsalva ratio and heart rate response to deep breathing or standing up and adrenergic functions are assessed by the blood pressure response to the Valsalva maneuver or Isometric handgrip test [41–50]. A number of other tests of cardiovascular reflex function have been described, the arterial blood pressure response to different stresses including mental calculation, loud noise, ice and lower-body negative pressure being used [51, 52].

a) *Mental stress test*. For two minutes, the participant is required to complete a typical arithmetic exam that involves repeatedly deducting 17 from a four-digit figure. Systolic blood pressure increases more than 10 mmHg are regarded as typical.

b) *Cold-pressor test*. The participant's hand was submerged in ice-cold (0–4 °C) water for three minutes. It is assessed how much the opposing arm's systolic blood pressure increased [53, 54]. The afferent pain and temperature fibers from the skin are activated by the cold stimulation. The nerve impulses cause the contraction of arteries elevated arterial pressure, and an accelerated heart rate as they travel along the spinothalamic tract to reach certain brain regions. A reading of > 15 mmHg is normal.

c) *Cold face test*. Participants are asked to breathe normally and to avoid breath-holding, deep breathing, or hyperventilation [55]. After resting for 15 min in the supine position, the CFT was induced by the application of three cold packs bilaterally (0.5C) at the forehead, face(excluding the eyes), and nose, for 1 min. Heart rate, blood pressure, and skin temperature should be recorded from 5 min before CFT (baseline) to 5 min after the CFT.

d) *Lower body negative pressure*. The lower body negative pressure (LBNP) test is a useful choice for individuals who are incapable to complete the Valsalva Maneuver (VM). An applied pressure of around –40 mmHg creates a blood volumetric range, identical to what happens with the VM, which leads to a reduction in venous return, a decrease in venous pooling throughout the body, and comparable changes in blood pressure and heart rate. Cardiovascular reflexes and orthostatic tolerance have been studied in relation to submerging, inaction, extended rest in bed, and weightlessness during spaceflight using LBNP [56–58]. Each supine participant positioned his lower body within the cylindrical suction chamber, which is sealed behind the sternum and has a Neoprene skirt on it. To keep people from moving, foot supports were positioned within the room [59, 60].

Baroreflex sensitivity testing

Stretching sensors called baroreceptors, found in the aorta and carotid sinus and react to artery wall expanding detects changes in blood pressure [61–63]. The brain

stem receives burst-like information about each blood pressure pulse from aortic and carotid baroreceptors via the afferent vagal and glossopharyngeal pathways. An increase in afferent input into central autonomic nuclei (nucleus tractus solitarius) is the consequence of this increase in stretching, which also causes a transient rise in blood pressure. The baroreflex's sensitivities may be understood as its reactivity to blood pressure challenges. It can be described as the level of alteration in sympathetic neural activity (SNA) for any variation in blood pressure [64, 65]. A vasoconstrictor drug (phenylephrine) can be injected to raise blood pressure, which will naturally lower heart rate (HR) and raise IBI. This will allow BRS to be assessed. Most often, natural heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV), which are derived from a continuous noninvasive finger arterial pressure measurement using the Finapres technique, may also be used to noninvasively assess BRS [66]. The theory is that there is constantly random BPV because of the resonance phenomena described above as well as breathing, which beat-to-beat regulates cardiac filling, stroke volume, and, therefore, the BP pulsations (Mayer [67–70]).

Conclusion

Autonomic functions could be tested by various methods most of them noninvasive consist sympathetic and parasympathetic types of tests. Due to the pervasive nature of autonomic functions, autonomic function testing (AFT) includes a wide range of tests related to different physiological systems of the body. AFT has a considerable amount of diagnostic importance, which can have preventive value due to a large number of mortality due to autonomic disorders.

References/ Библиографический список

1. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 308—11.
2. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15(4):855—888. doi:10.1016/s0300-595x(86)80078-0
3. Low PA. Autonomic Nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:14—27.
4. Assessment: clinical autonomic testing. *Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* 1996;46(3):873—80.
5. Scott WA. Assessment of the autonomic nervous system. In: Moss and Adams heart disease in infants and adolescents including the fetus and young adult. Baltimore (et.) Williams and Wilkins. 1995; 172—81.
6. Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(2):287—305. doi:10.1016/s1047-9651(02)00121-3
7. Low PA. Testing the Autonomic Nervous System. *Seminars in neurology.* 2003;23(4):407—21.
8. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. *Advances in Clinical Neurophysiology (Supplements to Clinical Neurophysiology).* 2004;57:58—68.
9. Nahm FK, Freeman R. Autonomic Nervous System Testing. *The Clinical Neurophysiology Primer.* 2007;3:12.
10. Low PA. Quantitation of autonomic responses. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral neuropathy.* Philadelphia. 2005. 315 p.
11. Zygmunt A. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):11—18.
12. Low PA. Autonomic Function Tests: Some Clinical Applications. *J Clin Neurol.* 2013;9:1—8.
13. Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1506—13.
14. Kimpinski K, Iodice V, Sandroni P, Fealey RD, Vernino S, Low PA. Sudomotor dysfunction in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology.* 2009;73(18):1501—1506. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf995f
15. Guttman L. A Demonstration of the Study of Sweat Secretion by the Quinizarin Method. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1941;35(2): 77—78.
16. Guttman L. The Management of the Quinizarin Sweat Test. *Postgrad Med J.* 1947; 23(262):353—66.
17. Low PA. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol.* 1983;14:573—80.
18. Low PA. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve.* 1990; 13:152—57.
19. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clin. Proc.* 1993;68:748—52.
20. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve.* 1997;20(12):1561—1568. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199712)20:12<1561::aid-mus11>3.0.co;2-3
21. Shahani E. Sympathetic skin response — a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 1984;47:536—42.
22. Roberto V. Sympathetic skin response Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003;13: 256—70.
23. Sharma T, Kapoor B. Conference on Advances in Communication and Control Systems. Proceedings. Bangalore. 2013;42:45.

24. Kennedy E. A Device to Quantify Sweat in Single Sweat Glands to Diagnose Neuropathy. *Journal of Medical Devices*. 2013;7(3):030941.
25. Argyropoulos SV, Bailey JE, Hood SD. Inhalation of 35 % CO₂ results in activation of the HPA axis in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(6):715—729. doi:10.1016/s0306-4530(01)00075-0
26. Kaye JM, Buchanan F, Kendrick A. Acute carbon dioxide exposure in healthy adults: evaluation of a novel means of investigating the stress response. *J Neuroendocrinol*. 2004;16: 256—64.
27. Kaye JM, Corral RJ, Lightman SL. A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia*. 2005;48(1):180—186. doi:10.1007/s00125-004-1615-0
28. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. 1990;47(10):917—25.
29. Scott WA. Assessment of the autonomic nervous system. In: Moss and Adams heart disease in infants and adolescents including the fetus and young adult. Baltimore. Williams and Wilkins. 1995. 181 p.
30. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(Suppl 3):31—41.
31. Sinski M. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl.11):79—92.
32. Bremner F. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res*. 2009;19:88—01.
33. Maurer A. Letter from the guest editor: Can we prevent tarnishing a gold standard? *Semin Nucl Med*. 1995;25:288.
34. Maurer A. Update on Gastrointestinal Scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 2005;36:110—18.
35. Marathe CS, Jones KL, Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020;229:102718. doi:10.1016/j.autneu.2020.102718
36. Moningi S. Autonomic disturbances in diabetes: Assessment and anaesthetic implications. *Indian journal of anaesthesia*. 2018;62(8):575—83.
37. Mayo Clinic. Diseases conditions/autonomic neuropathy/diagnosis treatment. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/autonomic-neuropathy/diagnosis-treatment> (Access date 02 March 2024).
38. Urodynamic Testing NIH. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diagnostic-tests/urodynamic-testing>. (Access date 02 March 2024).
39. Enzlin P. Diabetes mellitus and female sexuality: A review of 25 years' research. *Diabetes Med*. 1998;15:809—15.
40. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1458—1463. doi:10.2337/diacare.25.8.1458
41. Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55:321—7.
42. Ziegler D. Assessment of cardio-vascular autonomic function; age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9:166—75.
43. Hilz Max J. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*. 2006;33: 6—20.
44. Dharwadkar AA, Dharwadkar AR, Bagali S, Shaikh GB. Decrease in cardiovascular parasympathetic function tests a decade earlier in females. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55(1):94—96.
45. Gautam S et al. Comparison of cardiac autonomic functions among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy, and premenopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011; 55 (4): 297—03.
46. Parashar R. Age Related Changes in Autonomic Functions. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(3):11—15.
47. Saba E. Autonomic nervous system changes associated with rheumatoid arthritis: Clinical and electrophysiological study. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014; 36:157—63.
48. Lathadevi GV. Evaluation of the Autonomic Functions in Perimenopausal and Menopausal Women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011;5(6):1148—50.
49. Jyotsna VP. Cardiac autonomic function in patients with diabetes improves with practice of comprehensive yogic breathing program. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 17 (3): 480—85.
50. Khanam AA, Sachdeva U, Guleria R, Deepak KK. Study of pulmonary and autonomic functions of asthma patients after yoga training. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1996;40(4):318—324.
51. Van Den Berg. Bedside Autonomic Function Testing in Patients with Vasovagal Syncope. *PACE*. 1997;20 [Pt. II];2039—42.
52. Bannister M. Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure. *Brain*. 1977;100:327—44.
53. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*. 2006;33(1):6—20. doi:10.1002/mus.20365
54. Khaliq F. Autonomic reactivity to cold pressor test in Prehypertensive and hypertensive Medical students. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55 (3): 246—52.
55. Khurana RK. Cold face test: adrenergic phase. *Clin Auton Res*. 2007;17:211—16.
56. Patel AR, Engstrom JE, Tusing LD, McNeeley KJ, Chelmsky TC. Lower body negative pressure: a test of cardiovascular autonomic function. *Muscle Nerve*. 2001;24:481—87. doi: 10.1002/mus.1030
57. Essandoh LK. Differential effects of lower body negative pressure on forearm and blood flow. *J Appl Physiol*. 1986; 61:994—98.
58. Stevens PM, Lamb LE. Effects of lower body negative pressure on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 1965;16:506—15.
59. Wallin BG. Sympathetic nerve activity in arm and leg muscles during lower body negative pressure in humans. *J Appl Physiol*. 1989;66:2778—81.
60. Dikshit MB. Lower-body suction and cardiovascular reflexes: physiological and applied considerations. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1990;34:3—12.
61. Švigelj V, Šinkovec M, Avbelj V, Trobec R. Simple cardiovagal and adrenergic function tests in carotid artery stenosis patients as a potential tool for determining a transient autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2015;25(6):383—90.
62. Timmers HJ. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med*. 2004;62:151—55.
63. Eduardo E. Benarroch. The arterial baroreflex Functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology*. 2008;71(21):1733—38.

64. Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84: 822.
65. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Neth Heart J.* 2013;21(2):58—60. doi:10.1007/s12471-012-0346-y
66. Smyth HS. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969; 24:109—21.
67. van de Vooren H, Gademan MG, Swenne CA, TenVoorde BJ, Schalij MJ, Van der Wall EE. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: what are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *J Appl Physiol.* 2007;102(4):1348—1356. doi:10.1152/japphysiol.00158.2006
68. Persson PB. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2001 Oct;19(10):1699—705.
69. Barthel P, Bauer A, Müller A, Huster KM, Kanter JK, Paruchuri V, Yang X, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Spontaneous baroreflex sensitivity: prospective validation trial of a novel technique in survivors of acute myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2012;9(8):1288—1294. doi:10.1016/j.hrthm.2012.04.017
70. Martinez-Alanis M, Calderón-Juárez M, Martínez-García P. Baroreflex Sensitivity Assessment Using the Sequence Method with Delayed Signals in End-Stage Renal Disease Patients. *Sensors (Basel).* 2022;23(1):260. doi:10.3390/s23010260

Тестирование автономных функций

К. Гупта , Р. Саини ✉, Н. Джангид 

Медицинский колледж Савай Ман Сингх, Джайпур, г. Раджастан, Индия
✉ sainiravi414@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Повсеместная природа симпатической и парасимпатической нервной системы позволила проводить подробные тесты в различных системах, включая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, мочеполовую, зрительную, судомоторную и нейроэндокринную. Наиболее важными характеристиками этих тестов являются то, что они должны быть неинвазивными, чувствительными, специфичными, повторяемыми, количественными, клинически полезными и эффективными по времени. Эти тесты были разработаны для исследования возможности автономной недостаточности, измерения ее тяжести и оценки ее распространения. Клинические испытания и исследовательские тесты являются двумя основными категориями этих обследований. Кардиовагальные, судомоторные и адренергические автономные функции оцениваются с помощью стандартных лабораторных тестов. Тест на пот, основанный на измерении терморегуляции, и количественный тест рефлекса судомоторного аксона (QSART) можно использовать для оценки судомоторной функции. Реакция артериального давления и реакция частоты сердечных сокращений на маневр Вальсальвы и наклон головы используются для оценки функции надпочечников, а тесты с расширенным захватом руки эффективны для определения наличия автономной недостаточности, ее естественного течения и реакции на лечение. Набор тестов автономной функции представляет собой совокупность тестов для оценки автономного функционирования. Обычно используется набор Юинга, который включает несколько тестов для парасимпатической и симпатической нервной системы. *Выводы.* Тестирование функции вегетативной нервной системы имеет большое диагностическое значение, которое также может иметь и профилактическое значение ввиду большого количества смертей из-за расстройств вегетативных функций.

Ключевые слова: кардиовагальный, набор тестов Юинга, парасимпатический, судомоторный, симпатический

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки за исследование, авторство и публикацию этой статьи.

Вклад авторов. Рави Саини — обзор литературы, написание текста; Наина Джангид — сбор и обработка материалов; Капил Гупта — концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепций, исследования и подготовку рукописи, прочитали и одобрили окончательную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 24.04.2024. Принята 27.05.2024.

Для цитирования: *Gupta K., Saini R., Jangid N. Autonomic functions testing // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 95—103. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-95-103. EDN GBJJXN*

Corresponding author: Ravi Saini- PhD scholar, Department of physiology, Sawai Man Singh Medical College, 302004, Adarsh Nagar, Jaipur, Rajasthan, India. E-mail: sainiravi414@gmail.com

Gupta K. ORCID 0000-0002-6505-4216

Saini R. ORCID 0000-0001-8154-9385

Jangid N. ORCID 0009-0005-3178-6522

Ответственный за переписку: Саини Р. — аспирант, кафедра физиологии, Медицинский колледж Савай Ман Сингх, Индия, 302004, Раджастхан, Джайпур, Адарш Нагар, E-mail: sainiravi414@gmail.com

Гупта К. ORCID 0000-0002-6505-4216

Саини Р. ORCID 0000-0001-8154-9385

Джангид Н. ORCID 0009-0005-3178-6522

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-104-115

EDN GITPEA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Динамика морфометрических и оптических параметров лимфоцитов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды

А.Р. Никитина , К.Р. Зиякаева , А.Ф. Каюмова , В.Г. Шамратова 

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

 nikitina.albinar@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Изучение изменений морфологических и оптических параметров популяции лимфоцитов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды позволяет оценить состояние иммунной системы организма. Так как отрицательные последствия контакта организма с солями тяжелых металлов, входящие в состав медно-цинковых колчеданных руд, могут иметь место у работников горнодобывающих предприятий. *Цель работы* заключалась в исследовании морфометрических и оптических параметров (площадь поверхности клетки, ядра, цитоплазмы, объем и оптическая плотность) лимфоцитов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды. *Материалы и методы.* В работе с помощью компьютерной морфометрии в хроническом эксперименте изучены размерные показатели лимфоцитов и их структур, а также оптические свойства этих клеток у крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды. Одновременно рассчитывали объем лимфоцитов по гистограммам распределения, представляемых гематологическим анализатором. В эксперименте использовали 70 нелинейных крыс-самцов трех-четырёхмесячного возраста (средняя масса $210,5 \pm 10,5$ г). В соответствии со сроками воздействия медно-цинковой колчеданной руды крысы были разделены на несколько групп. Показатели крови анализировали на гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция). Морфометрические параметры лимфоцитов определяли методом компьютерной морфометрии на мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, с помощью комплекса автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа мазков на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). *Результаты и обсуждение.* Анализ гистограмм распределения лимфоцитов по площади и объему продемонстрировал преобладание в популяции мелких и средних клеток. На 30-е сутки эксперимента наблюдалось возрастание объема, а на 45-е сутки — площади лимфоцитов. Происходящее во все сроки эксперимента увеличение площади ядра и снижение его оптической плотности было обусловлено, очевидно, превращением гетерохроматина в активный эухроматин, а уменьшение размера цитоплазмы — снижением ее метаболической активности. *Выводы.* Можно предположить, что выявленные перестройки были связаны с адаптивными процессами при действии на организм крыс руды.

© Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г., 2025



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

Ключевые слова: лимфоциты, гистограммы, медно-цинковая колчеданная руда, оптическая плотность, крысы

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г., Зиякаева К.Р., Никитина А.Р. — концепция и дизайн исследования. Зиякаева К.Р., Никитина А.Р. — сбор и обработка данных, написание текста. Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г. — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение. Все эксперименты были выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минздрава РФ, протокол № 5 от 13.09.2017.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Павлову В.Н., член-корр. РАН, профессору, ректору ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» за помощь в проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 20.03.2024. Принята 22.04.2024.

Для цитирования: Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г. Динамика морфометрических и оптических параметров лимфоцитов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 104—115. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-104-115. EDN GITPEA

Dynamics of morphometric and optical parameters of rat lymphocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore

Albina R. Nikitina , Klara R. Ziyakaeva , Aliya F. Kayumova , Valentina G. Shamratova 

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
✉ nikitina.albinar@gmail.com

Abstract. Relevance. The study of changes in the morphological and optical parameters of the rat lymphocyte population under the influence of copper-zinc pyrite ore makes it possible to assess the state of the body's immune system. Since the negative effects of body contact with heavy metal salts, which are part of copper-zinc pyrite ores, may occur in mining workers. The aim of the work was to study the morphometric and optical parameters (cell surface square, nucleus, cytoplasm, volume and optical density) of peripheral blood lymphocytes of rats under the influence of copper-zinc pyrite ore. **Materials and Methods.** In this work, using computer morphometry in a chronic experiment, the dimensional parameters of lymphocytes and their structures, as well as the optical properties of these cells in rats exposed to copper-zinc pyrite ore, were studied. At the same time, the volume of lymphocytes was calculated from the histograms of distribution represented by a hematological analyzer. In the experiment, 70 inbreeding male rats of three to four months of age (average weight 210.5 ± 10.5 g) were used. In accordance with the timing of exposure to copper-zinc pyrite ore, the rats were divided into several groups. Blood counts were analyzed on a hematology

analyzer Vet Exigo 19 (Sweden). Morphometric parameters of lymphocytes were determined by computer morphometry on peripheral blood smears stained according to Romanovsky–Giemse using the MEKOS-C2 soft automatic microscopy complex (Russia) installed as part of the functions for smear analysis on the AXIO Lab.A1 microscope (ZEISS, Germany). *Results and Discussion.* The analysis of histograms of the distribution of lymphocytes by square and volume demonstrated the predominance of small and medium-sized cells in the population. On the 30th day of the experiment, an increase in volume was observed, and on the 45th day, the square of lymphocytes. The increase in the square of the nucleus and the decrease in its optical density occurring during all periods of the experiment was obviously due to the conversion of heterochromatin into active euchromatin, and the decrease in the size of the cytoplasm was due to a decrease in its metabolic activity. *Conclusions.* It can be assumed that the revealed rearrangements were associated with adaptive processes under the action of ore on the body of rats.

Keywords: lymphocytes, histograms, copper-zinc pyrite ore, optical density, rats

Funding. The study had no sponsorship.

Author contributions. Kayumova A.F., Shamratova V.G., Ziyakaeva K.R., Nikitina A.R. — the concept and design of the study. Ziyakaeva K.R., Nikitina A.R. — data collection and processing, text writing. Kayumova A.F., Shamratova V.G. — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. All experiments were performed in accordance with the Geneva Convention «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), and the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Animals (2000 edition). The study was approved by the local Ethics Committee of the Bashkir State University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 5 dated 09/13/2017.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to V.N. Pavlov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Rector of the Bashkir State Medical University for assistance in conducting the study.

Consent for publication — not applicable.

Received 17.02.2024. Accepted 18.03.2024.

For citation. Nikitina AR, Ziyakaeva KR, Kayumova AF, Shamratova VG. Dynamics of morphometric and optical parameters of rat lymphocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):104—115. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-104-115. EDN GITPEA

Введение

В ряде работ, проведенных в последнее десятилетие с помощью метода компьютерной морфометрии, установлено, что такие показатели лимфоцитов периферической крови, как диаметр, периметр и площадь, отражают не только морфологические особенности клеток, но и их функциональную активность [1]. Это позволило использовать диагностическую морфометрию для оценки иммунного статуса организма, в частности при остром миелоидном лейкозе и при апластиче-

ской анемии [2, 3]. Другим информативным морфофункциональным показателем клеток является их объем, для измерения которого используется кондуктометрический метод. Определение объема с помощью данного метода проводится в условиях, приближенных к естественному кровотоку, где клетки принимают свойственные их физиологическому состоянию форму.

Преимущество описанных методов состоит в возможности оценить состояние не только отдельных клеток, но и в целом популяции лимфоцитов,

представляющих собой совокупность клеточных форм, отличающихся друг от друга и по микро-структуре, и по функции. Так, установлено, что основную массу клеток у здоровых лиц составляют субпопуляции малых и средних лимфоцитов, включающих преимущественно Т-хелперы (95 % от общего числа циркулирующих клеток) и цитотоксические Т-лимфоциты (около 50 %) [4]. Незначительное количество клеток, обладающих крупными размерами, представлено незрелыми тимоцитами и натуральными киллерами [5]. Достоинство компьютерной морфометрии заключается в том, что, исследуя оптические свойства лимфоцитов, наряду с размерными показателями, можно получить информацию об особенностях химического состава клетки и состоянии клеточных структур.

Анализ динамики морфометрических и оптических параметров, объективно отражающей процессы перестройки клеточных звеньев иммунной системы, позволяет оценивать ее состояние при действии различных внешних и внутренних факторов [1]. При этом изменение диапазона варьирования размерных показателей лимфоцитов свидетельствует о нарушении иммунореактивности организма и развитии патологических процессов при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды [1, 6]. В связи с этим большое прикладное значение имеет изучение морфометрических свойств лимфоцитов периферической крови лабораторных животных под воздействием солей тяжелых металлов, входящих в состав руд, с которыми контактируют работники горнодобывающих предприятий. Так, в исследовании Власовой Н.В. и Масягутовой Л.М. и др. было зафиксировано увеличение количества лейкоцитов и, в частности, лимфоцитов более чем в 2 раза у работников предприятия по добыче медно-цинковых колчеданных руд (МЦКР) [7]. В Башкортостане имеется 3 крупных месторождения, основным продуктом которых является МЦКР, в их составе обнаруживается около 60 вредных примесей, в том числе и соли тяжелых металлов, такие как мышьяк, сурьма, ртуть, фтор и другие [7].

Целью данной работы являлось исследование морфометрических и оптических параметров лимфоцитов (площадь поверхности клетки, ядра, цитоплазмы, объем и оптическая плотность) периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды.

Материалы и методы

Влияние МЦКР на гематологические параметры проведено на 70 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 3–4 мес., массой $210,5 \pm 10,5$ г. Продолжительность опыта составила 60 дней. В зависимости от срока интоксикации МЦКР было сформировано 6 групп: контрольная и 5 опытных. В подопытных группах в течение 10, 20, 30, 45 и 60 суток крысам перорально вводили водную суспензию руды (доза 600 мг/кг массы тела) [8]. Все эксперименты были выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минздрава РФ, протокол № 5 от 13.09.2017.

Для содержания животных использовали стандартные клетки ($n=6$) со свободным доступом к воде и пище при средней температуре воздуха в виварии 24 ± 2 °C в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 и с Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях. Взятие периферической крови из хвостовой вены и эвтаназию животных путем декапитации проводили под эфирным наркозом [9].

Образец руды был предоставлен Учалинским горно-обогачительным комбинатом. Морфометрические параметры лимфоцитов определяли методом компьютерной морфометрии в мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, с помощью комплекса автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа

мазков на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). При просмотре мазков крови для подсчета лейкоцитарной формулы визуально определяли типы лейкоцитов, создавали базу их изображений и после сортировки осуществляли передачу данных в MS Excel. На основе подсчета в каждом образце площади двухсот клеток строили гистограммы распределения, которые позволили учитывать не только средние величины показателей, но и параметры распределения, а также соотношение долей клеток разного размера.

При анализе цитологических изображений изучали оптическую плотность цитоплазмы и ядра лимфоцитов. Для оценки параметров оптической плотности применяли распределение гистограммы яркости по объекту с помощью показателя удельной оптической плотности (УОП). УОП измерялась в трех спектральных диапазонах видеокамеры — синем (УОПс), зеленом (УОПз), красном (УОПк), окраска определялась цветом тех лучей, которые вещество поглощало. Суммарная оценка спектрального диапазона отражает степень функциональной активности клетки. Для определения интегральной оптической плотности цитоплазмы выполнялся расчет индекса оптической плотности (ИОП) и удельная суммарная оптической плотности (УСОП) — $(УСОП = УОПк + УОПз + УОПс)$, в усл. ед. Оптической плотности по каждой из трех компонентов спектра соответствовала своя область поглощения [10].

Количество и объем лимфоцитов крыс изучали на ветеринарном полуавтоматическом гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция). Средний объем лимфоцитов (MLV) и асимметрию распределения (As) лимфоцитов рассчитывали по гистограммам распределения, предоставляемых гематологическим анализатором [11]. На их основе составлялись интервальные вариационные ряды данных и рассчитывались средний объем лимфоцитов и As.

Полученные данные обрабатывались с использованием математического пакета Statistica 12 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости

различий выборки использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Рассчитывали: медиану распределения клеток по объему (Me), интерквартильные размахи (Q1; Q3) и асимметрию распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку связей осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Гистограммы распределения лимфоцитов крыс по площади, занимаемой клетками на стекле (SL), и объему (MLV) в исходном состоянии крыс на разных сроках эксперимента представлены на рис. 1.

Кривым распределения клеток по площади и объему в контроле и с 10-х суток эксперимента была свойственна островершинность (положительный эксцесс) и положительная As, проявляющаяся в сдвиге вершины распределения влево от ее центра вследствие наличия длинного «хвоста» в области больших величин показателей.

Исходя из сопоставления гистограмм SL и MLV отмечалось характерное совпадение этих кривых распределения. Во все сроки исследования максимум в гистограммах распределения по объему и площади приходился на 60 фл и мкм^2 , соответственно, за исключением 45-х суток. В контроле доля относительно мелких клеток (до 60 мкм^2 , фл) составляла 48 %, а средних (до 90 мкм^2 , фл) — 43 %, то есть в сумме на них приходилось более 90 % от всех циркулирующих клеток. Характер кривых распределения в первые сроки эксперимента изменился незначительно. На 30-е сутки, судя по гистограммам SL и MLV, происходил сдвиг вершины влево (As по площади в контроле составила $0,73 \pm 0,08$, на 30-е сутки — $2,99 \pm 0,10$; As по объему в контроле — $0,80 \pm 0,09$, на 30-е сутки — $0,85 \pm 0,08$ соответственно), обусловленный возрастанием в общей популяции доли более крупных клеток. Средняя площадь клеток статистически значимо не изменилась (Табл. 1), но при этом произошло достоверное возрастание объема клеток на 8 %.

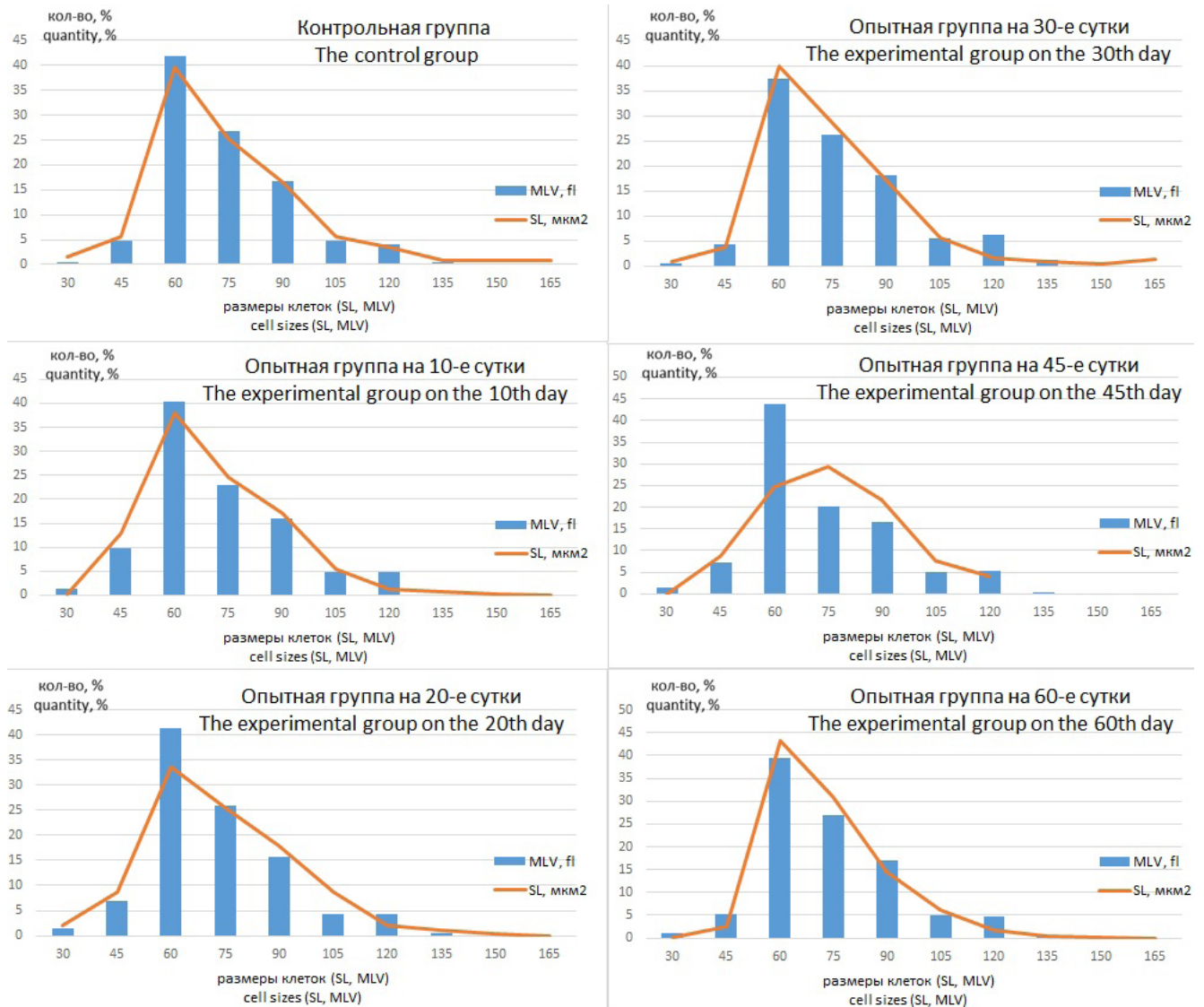


Рис. 1. Гистограммы распределения площади и объема лимфоцитов крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды

Примечание: MLV — объем лимфоцитов, SL — площадь лимфоцитов.

Fig.1. Histograms of the distribution of the square and volume of lymphocytes of rats exposed to copper-zinc pyrite ore

Note: MLV — square of lymphocytes, SL — volume of lymphocytes.

Таблица 1

Показатели лимфоцитов крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Количество лимфоцитов ($\times 10^9$ клеток/л)	10,45 (9,10; 12,50)	14,55 (10,85; 18,00)*	11,40 (10,50; 14,20)	12,20 (10,80; 14,60)	16,80 (9,80; 18,80)*	13,50 (10,20; 16,50) *
Средний объем лимфоцитов, фл	65 (55; 80)	60 (40; 80)*	65 (55; 70)	70 (65; 90)*	60 (60; 65)*■●	65,00 (65; 65) ●▲
Средняя площадь лимфоцитов, мкм ²	65,00 (52,00; 79,00)	64,00 (51,00; 76,00)	63,00 (49,00; 79,00)	63,00 (51,00; 78,00)	73,00 (60,00; 86,00) *△	62,00 (54,00; 74,00)
Средняя площадь цитоплазмы, мкм ²	20,00 (14,00; 27,00)	13,00 (9,00; 19,00)*	10,00 (5,00; 18,00)*△	14,00 (10,00; 25,00)*■	15,00 (10,00; 25,00)*■	13,00 (7,00; 20,00)*■
Средняя площадь ядра, мкм ²	44,00 (35,00; 53,00)	48,00 (37,00; 59,00)*	52,00 (40,00; 65,00)*△	47,00 (38,00; 55,00)*■	54,00 (44,00; 66,00)*△●	48,00 (42,00; 58,00)*
Ядерно-клеточное отношение	0,68 (0,62; 0,74)*	0,78 (0,69; 0,84) *	0,84 (0,74; 0,91)*△■	0,75 (0,64; 0,81)*■■	0,78 (0,68; 0,86)*■●	0,79 (0,69; 0,89) *■●
Ядерно-цитоплазматическое отношение	2,13 (1,62; 2,86)	3,54 (2,27; 5,44) *	5,12 (2,82; 10,33) *△	3,0 (1,81; 4,33) *△■	3,65 (2,08; 6,27) *■	3,72 (2,20; 7,80) *■●

Примечание: * — статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ($p < 0,05$); △ — к 10-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ■ — к 20-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ● — к 30-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ▲ — к 45-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$).

Table 1

Lymphocyte counts of rats exposed to copper-zinc pyrite ore, Me (Q1; Q3)

Indicators	Control group	Experimental group 10 days	Experimental group 20 days	Experimental group 30 days	Experimental group 45 days	Experimental group 60 days
Number of lymphocytes ($\times 10^9$ cells/l)	10.45 (9.10; 12.50)	14.55 (10.85; 18.00)*	11.40 (10.50; 14.20)	12.20 (10.80; 14.60)	16.80 (9.80; 18.80)*	13.50 (10.20; 16.50) *
Average volume of lymphocytes, fl	65 (55; 80)	60 (40; 80)*	65 (55; 70)	70 (65; 90)*	60 (60; 65)*■●	65.00 (65; 65) ●▲
The average area of lymphocytes, mm ²	65.00 (52.00; 79.00)	64.00 (51.00; 76.00)	63.00 (49.00; 79.00)	63.00 (51.00; 78.00)	73.00 (60.00; 86.00) *△	62.00 (54.00; 74.00)
The average area of the cytoplasm, microns ²	20.00 (14.00; 27.00)	13.00 (9.00; 19.00)*	10.00 (5.00; 18.00)*△	14.00 (10.00; 25.00)*■	15.00 (10.00; 25.00)*■	13.00 (7.00; 20.00)*■
Average core area, mm ²	44.00 (35.00; 53.00)	48.00 (37.00; 59.00)*	52.00 (40.00; 65.00)*△	47.00 (38.00; 55.00)*■	54.00 (44.00; 66.00)*△●	48.00 (42.00; 58.00)*
The nuclear-cellular relationship	0.68 (0.62; 0.74)*	0.78 (0.69; 0.84) *	0.84 (0.74; 0.91)*△■	0.75 (0.64; 0.81)*■■	0.78 (0.68; 0.86)*■●	0.79 (0.69; 0.89) *■●
The nuclear-cytoplasmic relationship	2.13 (1.62; 2.86)	3.54 (2.27; 5.44) *	5.12 (2.82; 10.33) *△	3.0 (1.81; 4.33) *△■	3.65 (2.08; 6.27) *■	3.72 (2.20; 7.80) *■●

Note: * — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the control group of rats ($p < 0.05$); △ — to the value of the 10-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ■ — to the value of the 20-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ● — to the value of the 30-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ▲ — to the value of the 45-day experimental group of rats ($p < 0.05$).

На 45-е сутки форма гистограммы распределения по объему, согласно средней величине и As ($0,77 \pm 0,06$), вернулась к исходному состоянию (в контроле), проявляясь в уменьшении «хвоста» распределения в области высоких значений. Но при этом было выявлено смещение вершины кривой SL в сторону больших величин (73 мкм^2) и симметричности гистограммы. Таким образом, вслед за изменением соотношения долей клеток по площади произошло увеличение среднего размера, при этом доля клеток среднего размера (75 и 90 мкм^2) составила более 50 % по сравнению с остальными сроками, в которых доля средних клеток не выходила за пределы 43 %. Следует отметить на этом сроке возросло количество лимфоцитов в циркуляции (Табл. 1).

Изучение внутриклеточных параметров — площадь ядра и цитоплазмы (Табл. 1) показало, что площадь, занимаемая ядром, достоверно увеличивалась по сравнению с контролем во все сроки эксперимента. Динамика площади цитоплазмы имела обратную тенденцию: начиная с 10-х суток произошло ее значимое уменьшение, и в последующие сроки средняя площадь цитоплазмы лимфоцитов оказалась достоверно ниже значений в контроле (на 10-е сутки уменьшилась на 35 %, на 20-е сутки — на 50 %, на 30-е сутки — на 30 %, на 45-е сутки — на 25 %, на 60-е сутки — на 35 % соответственно). При этом уменьшение площади цитоплазмы, как показывает сравнение ядерно-

цитоплазматического отношения, происходило на фоне увеличения доли, занимаемой ядром, при неизменной площади клетки. Исключение составляла картина на 45-е сутки, когда было зафиксировано максимальное значение общей поверхности клетки, обусловленное достоверным увеличением площади ядра по сравнению с контролем и предыдущими сроками исследования (на 10-е сутки увеличение произошло на 9 %, на 20-е сутки — на 18 %, на 30-е сутки — на 7 %, на 45-е сутки — на 23 %, на 60-е сутки — на 9 % соответственно).

Наибольшее статистически значимое изменение индекса поляризации, характеризующей степень эллиптичности объекта, распластанного на стекле, происходило на 30-е и 45-е сутки по сравнению с контролем (контроль — 0,09 (0,05; 0,15), на 30-е сутки — 0,14 (0,08; 0,23), на 45-е сутки — 0,14 (0,09; 0,22) при ($p < 0,05$)). В эти сроки клетки приобретали наименее симметричную форму с дальнейшим восстановлением до контрольных величин на 60-е сутки (0,09 (0,06; 0,14), при ($p < 0,05$)). Примечательно, что в эти сроки имели место различия между показателями площади и объема лимфоцитов (на 30-е сутки MLV составил 70 фл, SL — 63 мкм^2 ; на 45-е сутки MLV — 60 фл, SL — 73 мкм^2 ; на 60-е сутки MLV — 65 фл, SL — 62 мкм^2 соответственно).

Особый интерес представляет анализ параметров, характеризующих оптические свойства цитоплазмы и ядра (Табл. 2).

Таблица 2

Оптические показатели лимфоцитов крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, Me (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Интегральная оптическая плотность цитоплазмы, усл.ед.	0,39 (0,27; 0,51)	0,18 (0,13; 0,29)*	0,13 (0,06; 0,21)* Δ	0,31 (0,17; 0,49)* Δ ■	0,23 (0,13; 0,37) **■●	0,17 (0,08; 0,26) *●▲
Удельная суммарная оптическая плотность цитоплазмы, усл.ед.	1,20 (0,97; 1,48)	0,87* (0,75; 1,02)	0,82* (0,65; 1,03)	1,07* Δ ■ (0,82; 1,63)	1,04* Δ ■ (0,80; 1,30)	0,78* Δ ●▲ (0,62; 0,98)
Удельная оптическая плотность ядра по красной компоненте, усл.ед.	1,28 (1,07; 1,52)	0,92* (0,77; 1,15)	0,74 * Δ (0,60; 0,95)	1,05* Δ ■ (0,83; 1,29)	0,71 * Δ ● (0,63; 0,84)	0,74 * Δ ● (0,59; 0,84)

Окончание табл. 2

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Удельная оптическая плотность ядра по зеленой компоненте, усл.ед	1,74 (1,34;2,10)	0,82* (0,69; 1,00)	0,59 *△ (0,50;0,76)	1,34 *△■ (0,94;1,90)	0,56*△● (0,48;0,67)	0,71 *△■●▲ (0,58;0,86)
Удельная оптическая плотность ядра по синей компоненте, усл.ед	0,47 (0,33;0,61)	0,16 * (0,13;0,21)	0,11 *△ (0,08;0,15)	0,38 *△■ (0,18;0,58)	0,10 *△● (0,07;0,14)	0,15*■●▲ (0,12;0,19)

Примечание: * — статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ($p < 0,05$); △ — к 10-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ■ — к 20-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ● — к 30-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$); ▲ — к 45-дневной опытной группы крыс ($p < 0,05$).

Table 2

Optical parameters of lymphocytes of rats exposed to copper-zinc pyrite ore, Me (Q1; Q3)

Indicators	Control group	Experimental group 10 days	Experimental group 20 days	Experimental group 30 days	Experimental group 45 days	Experimental group 60 days
Integral optical density of the cytoplasm, conventional units	0.39 (0.27; 0.51)	0.18 (0.13; 0.29)*	0.13 (0.06; 0.21)*△	0.31 (0.17; 0.49)*△■	0.23 (0.13; 0.37) *■●	0.17 (0.08; 0.26) *●▲
The specific total optical density of the cytoplasm, conventional units	1.20 (0.97;1.48)	0.87* (0.75;1.02)	0.82* (0.65;1.03)	1.07*△■ (0.82;1.63)	1.04*△■ (0.80;1.30)	0.78*△●▲ (0.62;0.98)
Specific optical density of the core according to the red component, conventional units	1.28 (1.07;1.52)	0.92* (0.77; 1.15)	0.74 *△ (0.60;0.95)	1.05*△■ (0.83; 1.29)	0.71 *△● (0.63;0.84)	0.74 *△● (0.59;0.84)
Specific optical density of the core according to the green component, conventional units	1.74 (1.34;2.10)	0.82* (0.69; 1.00)	0.59 *△ (0.50;0.76)	1.34 *△■ (0.94;1.90)	0.56*△● (0.48;0.67)	0.71 *△■●▲ (0.58;0.86)
Specific optical density of the core according to the blue component, conventional units	0.47 (0.33;0.61)	0.16 * (0.13;0.21)	0.11 *△ (0.08;0.15)	0.38 *△■ (0.18;0.58)	0.10 *△● (0.07;0.14)	0.15*■●▲ (0.12;0.19)

Note: * — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the control group of rats ($p < 0.05$); △ — to the value of the 10-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ■ — to the value of the 20-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ● — to the value of the 30-day experimental group of rats ($p < 0.05$); ▲ — to the value of the 45-day experimental group of rats ($p < 0.05$).

Информативная ценность изучения оптических свойств заключается в том, что они отражают особенности протекания метаболизма в исследуемых клетках в норме и при патологических процессах. В результате исследования было выявлено снижение оптической плотности цитоплазмы во все сроки эксперимента по сравнению с контролем, свидетельствуя о снижении вязкости цитоплазмы (табл. 2). При этом установлена прямая корреляция суммарной оптической плотности цитоплазмы с ее площадью ($r = 0,57$ в контроле, $r = 0,56$ на 10-е сутки, $r = 0,52$ на 20-е сутки, $r = 0,69$ на 30-е сутки, $r = 0,59$ на 45-е сутки, $r = 0,77$ на 60-е сутки). Поскольку величина показателя преломления непосредственно зависит

от функционального состояния внутриклеточных структур, можно предположить, что наблюдаемые в ходе эксперимента уменьшение площади и оптической плотности цитоплазмы по сравнению с контролем обусловлено снижением ее функциональной активности под воздействием руды (на 10-е сутки площадь цитоплазмы уменьшилась на 35 % и удельная суммарная оптическая плотность цитоплазмы на 27,5 %; на 20-е сутки — на 50 % и 31,7 %; на 30-е сутки — на 30 % и 10,8 %; на 45-е сутки — на 25 % и 13,3 %; на 60-е сутки — на 35 % и 35 % соответственно по сравнению с контролем).

Во все сроки эксперимента обнаруженное нами увеличение размера ядра сочеталось со снижением

оптической плотности по всем спектральным диапазонам (Табл. 2), свидетельствуя о преобразовании внутриядерной структуры клетки.

Известно, что размеры и форма ядра определяются не столько количеством ДНК, сколько модификацией хроматина [12], при этом увеличение площади ядра обусловлено, главным образом, превращением гетерохроматина в эухроматин [13]. Учитывая, что переход гетерохроматина в более рыхлую форму эухроматина сопровождается повышением площади ядра и клетки, изменения оптических свойств ядра во все сроки исследования можно расценивать как отражение изменения плотности упаковки хроматина, то есть трансформации неактивного гетерохроматина в активный эухроматин. Соответственно, максимальная активность ядра приходилась на 45-е сутки, проявляясь в минимальной величине оптической плотности в наибольшем размере ядра и клетки в целом.

Проведенное исследование показало, что интоксикация организма крыс, возникающая при воздействии МЦКР, сопровождалась увеличением количества лимфоцитов, изменением их морфометрических и оптических параметров. Полученные данные соответствовали сведениям из литературных источников о том, что основную долю циркулирующих клеток составляют мелкие и средние лимфоциты [5]. Судя по форме гистограмм площади и объема клеток, на 30-е и 45-е сутки в популяции лимфоцитов происходило перераспределение в сторону увеличения доли более крупных клеток, сочетаясь на 45-е сутки с возрастанием их количества. Проанализировав морфометрические показатели, можно заключить, что значимое возрастание SL на 45-е сутки соответствовало наиболее выраженному увеличению размера ядра, при этом размер цитоплазмы значимо не отличался. Сопоставив этот факт с увеличением численности клеток в этот срок, можно допустить, что популяция лимфоцитов, поступающих в циркуляцию, пополнялась за счет клеток с увеличенным ядром. Согласно литературным источникам пополнение популяции клетками более крупного размера возможно за счет незрелых тимоцитов и естественных киллеров [4, 5, 14]. Аналогичные изменения состава популяции

лимфоцитов периферической крови под влиянием витамина А наблюдались у норок, у которых были выявлены большие гранулярные лимфоциты, относящиеся к естественным киллерам [15]. Внутрипопуляционная перестройка лимфоцитов и появление групп клеток с разной площадью и объемом, может свидетельствовать о развитии иммунной реакции организма на воздействие токсических веществ руды [1]. Уточнить информацию о характере наблюдаемых процессов позволило изучение внутриклеточных компонентов.

Динамичными и объективными показателями состояния клетки являются размер и оптическая плотность ядра [12]. Их динамика отражает не только модификацию хроматина, но и состояние цитоскелета, ядерной мембраны, осмолярность клетки [12, 16]. При активации клетки претерпевает конформационные превращения структурная упорядоченность хроматина, в результате которых изменяются его оптические свойства [17, 18]. В силу этого обнаруженное в эксперименте увеличение размера ядра, сочетающиеся со снижением его оптической плотности, может свидетельствовать об изменении под влиянием МЦКР степени конденсации хроматина и соответственно усилении матричной активности ДНК [12, 19].

Наряду с увеличением размера ядра под действием МЦКР руды происходило снижение оптической плотности и площади цитоплазмы. При этом выявилась положительная корреляция между этими показателями. Учитывая, что величина показателя преломления непосредственно зависит от концентрации химических компонентов внутриклеточного вещества и состояния клеточных органоидов, можно предположить, что при интоксикации рудой снижается функциональное состояние цитоплазматических структур и обменных процессов [20].

Выводы

Исходя из представлений о том, что морфометрические параметры объективно отражают функциональное состояние лимфоцитов, можно говорить о перестройке клеточных звеньев иммунной системы

под влиянием МЦКР. Выявленное увеличение размеров ядра и уменьшение его оптических свойств указывает на модификацию хроматина, а именно переход гетерохроматина в более рыхлую форму эухроматина, при этом оптическая плотность цитоплазмы и ее площадь в этот период уменьшается, что связано с ослаблением метаболической активности цитоплазмы. Следовательно, структурно-функциональные преобразования в популяции лимфоцитов, направленных на адаптацию организма к действию МЦКР, затрагивают ядерный аппарат, но не реализуются на уровне цитоплазматических процессов.

Библиографический список

1. Ватазин А.В., Василенко И.А., Валов А.Л., Метелин В.Б., Круглов Е.Е., Цалман А.Я. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. № 4. С. 18—25.
2. Погорелов В.М., Дягилева О.А., Луговская С.А., Козинец Г.И. Принципы и возможности стандартизации морфоцитохимической диагностики острых лейкозов // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 7. С. 20—22.
3. Шишина Р.Н., Рахманова Д.Ф., Потапова С.Г., Мукова Л.А., Красников А.В., Погорелов В.М. Морфометрическая характеристика лимфоцитов при апластической анемии // Гематология и трансфузиология: Медицина. 2009. Т. 54. № 2. С. 19—22.
4. Yoon J., Jo Y., Kim Mh., Kim K., Lee S., Kang Sj., Park Y. Identification of non-activated lymphocytes using three-dimensional refractive index tomography and machine learning // Sci Rep. 2017. Vol.7. № 1. P. 6654. doi: 10.1038/s41598-017-06311y
5. Давыдкин И.Л., Фёдорова О.И., Захарова Н.О., Селезнёв А.В. Компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови у больных пневмонией различного возраста // Влияние экологии на внутренние болезни. 2010. Т. 12. № 1. С. 1737—1741.
6. Ланичева А.Х., Семченко В.В., Сосновская Е.В., Шарафутдинова Л.А. Реорганизация лимфоцитарного профиля периферической крови у крыс в посттравматическом периоде // Медицинский вестник Башкортостана. 2023. Т. 18. № 3. С. 45—50.
7. Власова Н.В., Масыгутова Л.М., Аралбаев Х.Ф., Хайруллин Р.У., Иванова Р.Ш. Изменения гематологических показателей у работников горнодобывающей промышленности // Медицина труда и экология человека. 2020. Т. 3. № 23. С. 21—28. doi:10.24412/2411-3794-2020-10303
8. Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F. Changes in erythron of experimental rats under influence of pyrite ore. Conference Series: Earth and Environmental Science. Conference proceedings. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations; 2019 nov 13—14; Krasnoyarsk, Russia. Krasnoyarsk: 2020. p. 182—183. doi:10.1088/1755—1315/421/5/052026
9. Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г. Дизрегуляторные сдвиги в системе красной крови при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (экспериментальное исследование) // Медицина труда и промышленной экологии. 2021. Т. 61. № 4. С. 224—230. doi:10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230
10. Бондарь Т.П., Ишкова Н.М., Эльканова А.Б. Изучение денситометрических характеристик эозинофилов периферической крови при заболеваниях инфекционно-аллергической природы // Наука. Инновации. Технологии. 2011. № 74. С. 5—13.
11. Аюпова А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г., Самоходова О.В., Фазлыхметова М.Я. Взаимосвязи между количеством и параметрами распределения объемов лейкоцитов крыс при воздействии медно-цинковой колчеданной руды // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 3. С. 60—65. doi:10.17513/srno.32599
12. Арешидзе Д.А. Механизмы поддержания и изменений формы и размеров клеточного ядра (обзор) // Морфологические ведомости. 2022. № 3. С. 73—80. doi:10.20340/mv-mn.2022.30(3).670
13. Новодержкина Ю.К., Караштин В.В., Моруков Б.В. Морфометрические показатели лимфоцитов периферической крови в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Клиническая лабораторная диагностика. 1996. № 1. С. 40—41.
14. Семенов В.Ф., Мирошниченко И.В., Столпникова В.Н., Левашова Т.В. Возрастной иммунодефицит и его коррекция. Руководство по геронтологии / под ред. В.Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005.
15. Башиникова И.В., Узенбаева Л.Б., Илюха В.А. Лейкоциты крови и морфометрические параметры лимфоцитов при различных дозах витаминов А и Е у американских норков (neovison vison) // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2018. № 12. С. 125—132. doi:10.17076/eb906
16. Smetana K., Mikulenková D., Karban J., Trněný M. RNA Concentration and Content in the Nucleoli and Cytoplasmic Rim in Differentiating Lymphocytes of Patients Suffering from B Chronic Lymphocytic Leukaemia — a Cytochemical Note // Folia Biol (Praha). 2022, Vol. 68. № 1. P. 40—44.
17. Гаспарян С.А., Попова О.С., Василенко И.А., Хрипунова А.А., Метелин В.Б. Оценка фенотипа интерфазных ядер лимфоцитов методом количественного фазового имиджинга (Qpi) у пациенток с эндометриодными кистами яичников // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45. № 2. С. 109—117. doi:10.18786/2072-0505-2017-45-2-109-117
18. Сустретов А.С., Богуш В.В., Гусева О.С., Ильясов П.В., Лимарева Л.В. Сравнение методов модуляционной интерференционной микроскопии, ДНК-спектрометрии, ДНК-цитометрии и проточной цитофлуориметрии при оценке индуцированной фитогемагглютинином активности лимфоцитов крови человека // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49. № 6. С. 412—418. doi:10.18786/2072-0505-2021-49-054
19. Spagnol S.T., Armiger T.J., Dahl K.N. Mechanobiology of chromatin and the nuclear interior // Cell Mol Bioeng. 2016. № 2. P. 268—276. doi:10.1007/s12195-016-0444-9
20. Kim K., Guck J. The Relative Densities of Cytoplasm and Nuclear Compartments Are Robust against Strong Perturbation // Biophys J. 2020. Vol. 119. № 10. P. 1946—1957. doi: 10.1016/j.bpj.2020.08.044

References

1. Vatazin AV, Vasilenko IA, Valov AL, Metelin VB, Kруглов EE, Calman AYA. Vital computer morphometry of lymphocytes in

the diagnosis of acute renal allograft rejection. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2009;11(4):18—25. (In Russian).

2. Pogorelov VM, Dyagileva OA, Lugovskaya SA, Kozinec GI. Principles and possibilities of standardization of morphocytochemical diagnosis of acute leukemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006;7:20—22. (In Russian).

3. SHishina R.N., Rahmanova D.F., Potapova S.G., Mukova L.A., Krasnikov A.V., Pogorelov V.M. Morphometric characteristics of lymphocytes in aplastic anemia. *Gematologiya i transfuziologiya: Medicina*. 2009;54(2):19—22. (In Russian).

4. Yoon J, Jo Y, Kim MH, Kim K, Lee S, Kang SJ, Park Y. Identification of non-activated lymphocytes using three-dimensional refractive index tomography and machine learning. *Sci Rep*. 2017;7(1):6654. doi: 10.1038/s41598-017-06311y

5. Davydkin IL, Fyodorova OI, Zaharova NO, Seleznyov AV. Computer morphometry of peripheral blood lymphocytes in patients with pneumonia of various ages. *Vliyanie ekologii na vnutrennie bolezni*. 2010. P. 1737—1741. (In Russian).

6. Lanicheva AH, Semchenko VV, Sosnovskaya EV, SHarafutdinova LA. Reorganization of the peripheral blood lymphocytic profile in rats in the posttraumatic period. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2023;18(3):45—50. (In Russian).

7. Vlasova NV, Masyagutova LM, Aralbaev HF, Hajrullin RU, Ivanova RSH. Changes in hematological parameters in mining workers. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2020;3(23):21—28. doi: 10.24412/2411-3794-2020-10303. (In Russian).

8. Ziyakaeva KR, Kayumova AF. Changes in erythron of experimental rats under influence of pyrite ore. Conference Series: Earth and Environmental Science. Conference proceedings. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations; 2019 nov 13—14; Krasnoyarsk, Russia. Krasnoyarsk: 2020. p. 182—183. doi:10.1088/1755-1315/421/5/052026. (In Russian).

9. Ziyakaeva KR, Kayumova AF, SHamratova VG. Dysregulatory shifts in the red blood system during prolonged intoxication with copper-zinc pyrite ore (experimental study). *Medicina truda i promyshlennoj ekologii*. 2021;61(4):224—230. (In Russian). doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230

10. Bondar' TP, Ishkova NM, El'kanova AB. The study of the densitometric characteristics of peripheral blood eosinophils in diseases of an infectious and allergic nature. *Science. Innovation. Technologies*. 2011;74:5—13. (In Russian).

11. Ayupova AR, Ziyakaeva KR, Kayumova AF, SHamratova VG, Samohodova OV, Fazlyahmetova MYA. The relationship between the

number and parameters of the distribution of volumes of rat leukocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2023;3:60—65. (In Russian). doi: 10.17513/spno.32599

12. Areshidze DA. Mechanisms of maintenance and changes in the shape and size of the cell nucleus (review). *Morfologicheskie vedomosti*. 2022;3:73—80. (In Russian).

13. Novoderzhkina YUK, Karashtin VV, Morukov BV. Morphometric parameters of peripheral blood lymphocytes in conditions of 120-day antiorthostatic hypokinesia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1996;1:40—41. (In Russian).

14. Semenov VF, Miroshnichenko IV, Stolpnikova VN, Levashova TV. Age-related immunodeficiency and its correction. A Guide to Gerontology. SHabalina VN, editor. Moscow: Citadel'-trejd: 2005. (In Russian).

15. Baishnikova IV, Uzenbaeva LB, Ilyuha VA. Blood leukocytes and morphometric parameters of lymphocytes at different doses of vitamins A and E in American mink (neovison vison). *Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;(12):125—132. (In Russian). doi: 10.17076/eb906

16. Smetana K, Mikulenkova D, Karban J, Trněný M. RNA Concentration and Content in the Nucleoli and Cytoplasmic Rim in Differentiating Lymphocytes of Patients Suffering from B Chronic Lymphocytic Leukaemia — a Cytochemical Note. *Folia Biol (Praha)*. 2022;68(1):40—44.

17. Gasparyan SA, Popova OS, Vasilenko IA, Hripunova AA, Metelin VB. Assessment of the phenotype of interphase nuclei of lymphocytes by quantitative phase imaging (Qpi) in patients with ovarian endometrioid cysts. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2017;45(2):109—117. (In Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-109-117

18. Sustretov AS, Bogush VV, Guseva OS, Il'yasov PV, Limareva LV. Comparison of methods of modulation interference microscopy, DNA spectrometry, DNA cytometry and flow cytometry in the assessment of phytohemagglutinin-induced activity of human blood lymphocytes. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2021;49(6):412—418. (In Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-054

19. Spagnol ST, Armiger TJ, Dahl KN. Mechanobiology of chromatin and the nuclear interior. *Cell Mol Bioeng*. 2016;9(2):268—276. doi: 10.1007/s12195-016-0444-9.

20. Kim K, Guck J. The Relative Densities of Cytoplasm and Nuclear Compartments Are Robust against Strong Perturbation. *Biophys J*. 2020;119(10):1946—1957. doi: 10.1016/j.bpj.2020.08.044.

Ответственный за переписку: Никитина Альбина Рашитовна — ассистент кафедры нормальной физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3*, Email: nikitina.albinar@gmail.com

Никитина А.Р. SPIN 5421-8308, ORCID 0000-0001-8186-8204

Зиякаева К.Р. SPIN 3834-5307, ORCID 0000-0002-3923-2736

Каюмова А.Ф. SPIN 3949-6591, ORCID 0000-0003-1983-1392

Шамратова В.Г. SPIN 7073-4431, ORCID 0000-0002-7633-4264

Corresponding author: Nikitina Albina Rashitovna — assistant of the Department of Normal Physiology of the Bashkir State Medical University, 450008, Lenin St., 3, Ufa, Russia, Email: nikitina.albinar@gmail.com

Nikitina A.R. ORCID 0000-0001-8186-8204

Ziyakayeva K.R. ORCID 0000-0002-3923-2736

Kayumova A.F. ORCID 0000-0003-1983-1392

Shamratova V.G. ORCID 0000-0002-7633-4264

БОЛЕЗНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ THERAPEUTIC DISEASES

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-116-123
EDN GTYRAJ

CASE REPORT
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease

Grigory E. Roytberg^{1, 2} , Alla A. Gritzay² , Alina Sh. Davydova^{1, 2} , Natalia A. Bulanova^{1, 2}  

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Joint Stock Company «Medicina», Moscow, Russian Federation

 bulanovanatalia@outlook.com

Abstract: The article presents a case report of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease is frequently underdiagnosed due to the absence of clinical signs, a nonspecific X-ray picture, as well as the difficulties of using molecular genetic diagnostic tests in primary health care setting. Some patients especially those with underlying respiratory diseases, are at increased risk of developing nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Identification of patients at risk is essential to allow for prompt testing and diagnosis and appropriate management to prevent disease progression.

Key words: nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, diagnosis, nontuberculous mycobacteria, computed tomography, case report

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Roytberg G.E. — consulting and management of the patient, the head of the project; Gritzay A.A. — consulting and management of the patient, writing of the text; Davydova A. Sh. — material collection and management, consulting and management of the patient, writing of the text; Bulanova N.A. — writing of the text. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

© Roytberg G.E., Gritzay A.A., Davydova A.Sh., Bulanova N.A., 2025



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

Consent for publication. The patient provided informed voluntary consent for personal data processing and publication.

Received 25.07.2024. Accepted 25.09.2024.

For citation: Roytberg GE, Gritzay AA, Davydova ASH, Bulanova NA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):116—123. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-116-123. EDN GTYRAJ

Introduction

Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* constitute a large group of non-tuberculous mycobacteria (NTM). Representatives of this group are found in water, soil, food products, are opportunistic bacteria, and can live on body surfaces or secretions without causing disease [1–4]. The NTM group includes about 200 species and subspecies of microorganisms, the most common and significant representatives of slow-growing NTM are *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *Mycobacterium kansasii*, and fast-growing NTM are *Mycobacterium abscessus*.

Mycobacteriosis of the lungs is an infectious disease caused by NTM in patients with chronic respiratory disease and impaired immunological reactivity [5]. In addition to lung infection, NMTB can cause damage to the skin, lymph nodes, gastrointestinal tract and other organs and systems.

The prevalence of infection with different types of NTMB is unknown, since mycobacterioses are not subject to official statistical reporting, and there are no registries of patients with mycobacteriosis in the Russian Federation and other countries. According to the few published studies, the prevalence of non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis (NTML) in different countries ranges from 3.2 to 29 per 100,000 people [1, 2]. At the same time, the 5-year and 10-year survival rates of patients with NTMB caused by MAS are 23.9% and 46.5%, respectively [6]. There is a trend towards an increase in the incidence of NTML worldwide, which may reflect both a true increase in the incidence of NTML due to the widespread distribution of NTML in the environment against the background of an increasing incidence of chronic bronchopulmonary diseases, the use of immunosuppressive agents, including inhaled corticosteroids, and better detection of NTML due to more advanced diagnostic tools [3]. The increase in

prevalence and incidence is observed mainly due to elderly patients and women. In the United States, the overall annual incidence of NTML from 2008 to 2015 increased from 3.1 to 4.7 per 100,000 person-years, among women the increase was from 4.2 to 6.7 per 100,000 person-years [4]. For individuals aged 65 years and older, the annual incidence increased from 12.7 to 18.4 per 100,000 person-years.

The clinical symptoms of NTML is non-specific, mainly manifested by symptoms of a chronic respiratory disease, against which it occurs and depends on the type of a specific pathogen [5]. In some patients, clinical symptoms may be absent.

The absence of characteristic clinical symptoms often leads to a delayed diagnosis of NTML. According to published data, 88% of patients were observed by a general practitioner or pulmonologist for 2.3 ± 2.3 years before the diagnosis of NTML was confirmed for various chronic lung diseases [7]. Of these, 55.6% of patients were registered with a phthisiatrician and received anti-tuberculosis therapy for disseminated, fibrous-cavernous, focal pulmonary tuberculosis.

Given the difficulties in diagnosis and the increase in the incidence of NTML in recent decades, we present a clinical observation of this disease caused by *Mycobacterium avium* in an 80-year-old patient with no previous chronic lung diseases.

Clinical case

Patient R., born in 1944, from St. Petersburg. Body mass index is 19.8 kg/m². Worked as an engineer, retired by age, had no occupational hazards, denies bad habits. Heredity for bronchopulmonary pathology is not burdened. History of ischemic heart disease, chronic gastroduodenitis, bilateral chronic sensorineural hearing loss on the left of grade III, on the right — grade IV.

Denies previous pneumonia, tuberculosis and contacts with tuberculosis patients.

According to the patient, in June 2022, during a routine medical examination, changes in the fluorogram of the chest organs were first detected, which she cannot report. At the time of the examination, she had no complaints. In July 2022, chest X-ray revealed infiltration on the left in C4 and a round formation of 26 * 23 mm against its background. Upon further examination in August 2022, a computed tomography (CT) scan of the chest organs revealed bronchiectasis C4, C5 on the right, bilateral bronchiolitis. During examination at the tuberculosis dispensary in St. Petersburg, no data on the tuberculosis etiology of changes in the chest organs were found. She was consulted at the oncology dispensary; no data on the oncological process in the lungs were found.

From July 2022 to August 2023, she was observed by therapists and pulmonologists in various healthcare institutions in St. Petersburg with the diagnosis: Bronchiectatic pulmonary disease, exacerbation. Bronchiolitis of both lungs. Infiltrates of both lungs. Tracheobronchial dyskinesia stage 1. Chronic bronchitis with an obstructive component, mucopurulent, sluggish exacerbation. Pneumofibrosis.

The clinical manifestations of the disease first appeared in September 2022 in the form of complaints of a rare cough with viscous sputum.

CT scans of the chest organs were performed repeatedly, where various dynamics were noted: migration of compaction areas, changes in their size and shape, changes in the shape and number of dilated bronchi. In general, the dynamics are negative, with a slow increase in the severity of bronchiectasis, the number and size of compaction areas (Table 1, Fig. 1–3).

Laboratory test results from August 2023: DNA *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis complex* — not detected. Microbiological examination of sputum on dense nutrient media for *Mycobacterium tuberculosis* — no growth. *Mycobacterium tuberculosis* DNA — not detected. Received courses of antibacterial (Table 2), bronchodilator and mucolytic therapy. Inhalations of thiamphenicol acetylcysteine (fluimucil antibiotic) 500 mg per day, budesonide 2 mg per day, ambroxol 45 mg 1–2 times a day were performed, acetylcysteine 600 mg was taken orally, tiotropium bromide 5 mcg / dose, 1 dose per day was used.

Table 1

Description of the chest computed tomography results of patient R. from August 2022 to March 2024

Date	Computed tomography results
16.08.2022	Bronchiolitis in C2, C4-C5, C8 of the right lung, C3-C5, C6, C8, C10 of the left lung. Cylindrical and varicose Ц bronchiectasis in C4-C5 of the right lung. Pulmonary fibrosis of the basal regions.
02.09.2022	CT- signs of bilateral zones of diffuse infiltrative changes, peribronchial foci of the lower lobe of the right lung, bronchiectasis of the right and left lungs. In comparison to 08/16/2022, there is a regression of changes in the type of «frosted glass» in the lower lobe of the left lung, bronchiolitis in C4-C5, C6 of the right lung.
20.06.2023	Peribronchial foci and rounded infiltrates by type of consolidation in the right lung polysegmental, in the left lung in C3-C5, C6, C8, C10. In comparison to 09/02/2022 — multidirectional dynamics in the form of the appearance of infiltrates in C8 and C6 on the right, a decrease in the size of infiltrates in C3-C5, C6 on the left.
27.12.2023	CT-signs of bilateral zones of diffuse infiltrative changes with predominant lesions of the basal segments, bronchiectasis of the right and left lungs. Chronic bronchitis. In comparison to 07/20/2023, an increase in the size of previously determined infiltration sites and the appearance of multiple new foci of consolidation on both sides is noted. A slight increase in the diameter of the right and left pulmonary arteries.
25.03.2024	CT-signs of bilateral zones of diffuse infiltrative changes with predominant lesions of the basal segments, bronchiectasis of the right and left lungs. Chronic bronchitis. In comparison to 12/27/2023 — diverse dynamics in the form of the appearance of a new infiltration site in the lower lobe of the right lung and a decrease in the size of some foci.

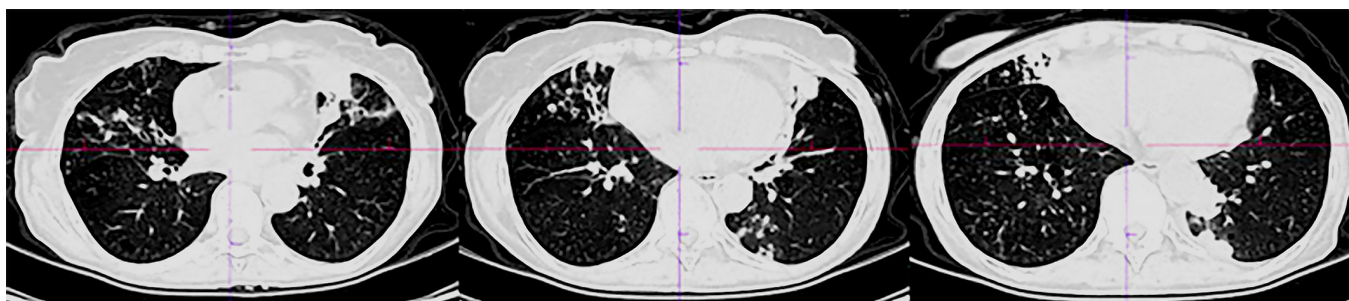


Fig.1. Computed tomography of the chest organs of patient R dated 09/02/2022

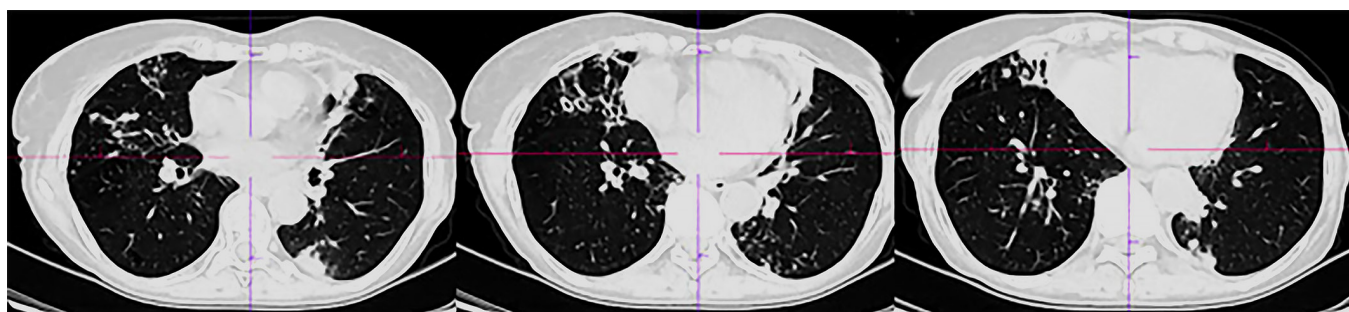


Fig.2. Computed tomography of the chest organs of patient R dated 06/20/2023

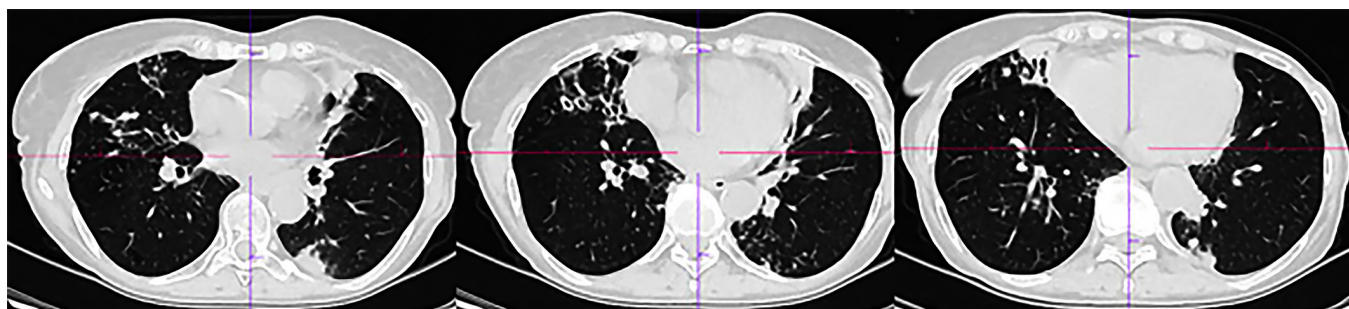


Fig.3. Computed tomography of the chest organs of patient R dated 03/25/2024

Table 2

Antibacterial therapy from July 2022 to September 2023

Date	The drug and the dosage regimen	Duration
July 2022	Clarithromycin 500 mg 2 times a day orally	for 7 days
August 2022	Ceftriaxone 1000 mg 1 time per day intramuscularly, then:	for 7 days
	Moxifloxacin 400 mg 1 time per day orally	for 14 days
August 2023	Levofloxacin 500 mg 1 time per day, then:	for 10 days
	Levofloxacin 500 mg every other day	for 30 days

During the last long course of antibacterial therapy with levofloxacin in August 2023, severe side effects were observed: diarrhea, anorexia, nausea, general weakness, hearing loss, frequent episodes of dizziness. During the period of illness, weight loss of 6 kg was noted.

In September 2023, due to the lack of a positive effect from the therapy, a bronchoscopy was performed. Endoscopic signs of bronchial mucosa atrophy, tracheobronchitis of grade 3 inflammation intensity were revealed. Bronchoalveolar lavage was performed.

In the bronchoalveolar lavage fluid, no growth of bacterial flora was detected during culture, cells with signs of atypia, fungal cells and mycelium, or DNA of *Mycobacterium tuberculosis*. DNA of NTM was detected during a qualitative study. Culture for mycobacteria: growth of NTM was obtained. Result of NTM identification: *Mycobacterium avium*. The study was conducted twice. Result of drug susceptibility testing: clarithromycin R, amikacin S, moxifloxacin R, linezolid R.

Based on the examination results, the patient was diagnosed with focal infiltrative pulmonary mycobacteriosis, *Micobacterium avium*+ with sensitivity to amikacin. Due to the presence of bilateral hearing loss of grade III–IV, the patient and relatives categorically refused treatment with amikacin due to the side ototoxic effect of the drug. The patient was prescribed azithromycin 500 mg once a day for 10 days. The course of treatment with azithromycin also did not lead to an improvement in the clinical manifestations of the disease and positive dynamics according to CT of the lungs dated 12/27/2023. In April 2024, she contacted the JSC Meditsina clinic to determine further diagnostic and treatment tactics. At the time of the visit, the patient was bothered by a slight cough with mucous sputum and general weakness. An additional examination was carried out, including esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, mammography, MRI of the pelvic organs, and a consultation with a gynecologist to exclude an oncological process. According to diagnostic studies, no oncological pathology was detected. Laboratory test results: CRP 7.95 mg / l; antibodies to HIV, HbsAg, anti-HCV — negative. Humoral immunity indicators:

total immunoglobulins of class G, M, A (IgG, IgM, IgA) within the reference values. Cellular immunity indicators: decreased cellular immunity indicators, mainly due to regulatory T-lymphocytes (T-helper-T-suppressor system); B-lymphocytes (CD-19), insufficient activity of T-suppressors (increase in CD-4/CD-8 index to 3.48).

Given the low efficiency and presence of pronounced side effects of previous courses of antibacterial therapy, the high risk of ototoxicity and the unknown effect of amikacin, the torpid nature of the disease, the patient was advised to refrain from further antibacterial therapy. Recommendations were given for diet therapy to eliminate nutritional deficiencies, symptomatic treatment (mucolytic, bronchodilator therapy), therapy for intestinal dysbacteriosis, dynamic monitoring was recommended after 3 months. When contacting the clinic doctors after 2 months, the patient noted a significant improvement in her health, regression of cough, weakness, sweating, increased tolerance to physical activity, as well as improved appetite and normalization of stool, weight gain of 3 kg. During physical examination, there are no clinical manifestations of respiratory failure. When studying the function of external respiration, all indicators are normal.

Discussion

Researchers described a certain morphotype of a patient with NTML — relatively healthy women with a low body mass index, no fat deposits, pathology of the skeletal system in the form of scoliosis and funnel chest [5]. In the present clinical case, there are also characteristics of this morphotype — a female patient with a low body mass index, who can be considered relatively healthy for her age. The characteristic features of NTML are the absence of clinical manifestations of the disease in the patient and a long period (one year and three months) from the moment of detection of changes on the chest X-ray to the diagnosis of NTML. Tuberculosis in the patient was excluded, but testing for NTML was not performed.

The diagnosis of NTML is based on the clinical symptoms of the lung disease, the presence of focal or cavitory changes on the X-ray, detection of multifocal bronchiectasis in combination with multiple small foci on CT, and microbiological criteria: two or more positive sputum cultures for NTML from different samples or at least one positive culture for NTML of bronchoalveolar lavage fluid or bronchial washings [5]. In the presented clinical case, the diagnosis was confirmed by examining the bronchoalveolar lavage fluid, NTM DNA was detected, mycobacterium culture yielded NTM growth, and the NTM type was identified. Radiographic changes in NTML are similar to the manifestations of many chronic lung diseases. However, clinical and radiographic syndromes that are highly specific for non-tuberculous mycobacteriosis have been described. Thus, the bronchiectatic disseminated form of NTML is characterized by isolated lesions of the middle lobe and lingual segments of the lungs and a combination of multiple foci and bronchiectasis (Lady Windermere syndrome) [8].

To determine the tactics of patient management, assess the risk and benefit of the prescribed treatment, it is necessary to evaluate the patient's condition and the radiographic picture in dynamics, laboratory markers of inflammatory activity. The need for conservative etiotropic treatment in the form of prescribing multicomponent antibacterial therapy is one of the main controversial issues to which there is no unambiguous answer.

The effectiveness of etiotropic therapy for NTML associated with MAC is 68.1 % (69 % for regimens containing macrolides and 58.5 % for aminoglycoside-containing regimens) [9]. There are published data indicating that multicomponent antibacterial therapy does not prevent complications such as hemoptysis, respiratory infections, development of chronic respiratory failure and does not affect the life expectancy of patients with NTML infected with MAC [10]. Elderly and senile age, concomitant diseases, adverse reactions to the use of antibacterial drugs are factors in favor of dynamic observation [5].

In the present clinical case, in an elderly patient with minimally expressed symptoms that do not reduce

her quality of life, with concomitant ischemic heart disease, without clear negative dynamics according to chest CT, the need for and benefit of antibacterial treatment are questionable.

Conclusion

It is quite difficult to diagnose NTML at the early stages of the disease due to the absence of pathognomonic symptoms, non-specificity of the X-ray picture, and difficulties in using modern molecular genetic diagnostic methods at the primary health care stage. Long-term course, frequent exacerbations, ineffective treatment of chronic respiratory diseases are signs of possible NTML. Such patients constitute a risk group for NTML, they must be examined for NTMB for early diagnosis and timely treatment.

References / Библиографический список

1. Izumi K, Morimoto K, Hasegawa N, Uchimura K, Kawatsu L, Ato M, Mitarai S. Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;3:341—347. doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-366OC
2. Thomson RM; NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis*. 2010;10:1576—83. doi: 10.3201/eid1610.091201
3. Griffith DE, Aksamit TR. Managing mycobacterium avium complex lung disease with a little help from my friend. *Chest*. 2021;4:1372—1381. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.031
4. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large U.S. managed care health plan, 2008—2015. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;2:178—185. doi: 10.1513/AnnalsATS.201804-236OC
5. Nontuberculous mycobacterioses of the lungs. A draft of clinical guidelines. 2023. Russian Respiratory Society. Moscow society of phthisiatricians. <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Access from 20.07.2024. [In Russian.] [Микобактериоз органов дыхания. Проект клинических рекомендаций. 2023. Российское Респираторное Общество. Московское общество фтизиатров. <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Доступ от 20.07.2024].
6. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):575—583. doi: 10.1164/rccm.201107-1203OC.
7. Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, Kovalevskaya MN, Kasimtseva SA, Amansakhedov RB, Chernousova LN, Ergeshov AE, Shmeleva NM. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs —

diagnostic possibilities in the practice of the pulmonologist. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):31—36. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000306. [In Russian.] [Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., М.Н. Ковалевская, С.А. Касимцева, Р.Б. Амансахедов, Л.Н. Черноусова, А.Э. Эргешов, Н.М. Шмелева. Нетуберкулезный микобактериоз легких — возможности диагностики в практике пульмонолога // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 11. С. 31—36. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000306].

8. Ushkov A, Azarov A, Archakova L. Disseminated lung damage with non-tuberculous mycobacteriosis (lady Windermere syndrome). *Medical alliance*. 2020;8(1):75—79. doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-75-79. [In Russian.] [Ушков А.Д., Азаров А.А., Арчакова Л.И. Диссеминированное поражение легких при нетуберкулезном микобактериозе (синдром леди Уиндер-

мир) // Медицинский альянс. 2020. Т. 8. № 1. С. 75—79. doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-75-79].

9. Nasiri MJ, Ebrahimi G, Arefzadeh S, Zamani S, Nikpor Z, Mirsaeidi M. Antibiotic therapy success rate in pulmonary Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;3:263—273. doi: 10.1080/14787210.2020.1720650.

10. Ushiki A, Tanaka S, Yamanaka M, Akahane J, Ikuyama Y, Komatsu M., Sonehara K, Ichiyama T, Wada Y, Tateishi K, Kitaguchi Y, Hanaoka M. Effect of multidrug therapy on the prognosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Sci Rep*. 2024;14:4438. doi: 10.1038/s41598-024-55135-0.

Нетуберкулезный микобактериоз легких

Г.Е. Ройтберг^{1,2} , А.А. Грицай² , А.Ш. Давыдова^{1,2} , Н.А. Буланова^{1,2}  

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

² Акционерное общество «Медицина», г. Москва, Российская Федерация
✉ bulanovanatalia@outlook.com

Аннотация: В статье представлен клинический случай нетуберкулезного микобактериоза легких. Диагностика нетуберкулезного микобактериоза легких на ранних этапах заболевания затруднена в связи с отсутствием патогномичных симптомов, неспецифичностью рентгенологической картины, а также трудностями применения современных молекулярно-генетических методов диагностики на этапе первичного звена здравоохранения. Признаками возможного присоединения нетуберкулезного микобактериоза легких являются неэффективность лечения хронических заболеваний легких, их длительное течение, частые обострения. Пациенты с этими признаками составляют группу риска нетуберкулезного микобактериоза и нуждаются в обследовании на наличие нетуберкулезных микобактерий.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз легких, диагностика, нетуберкулезные микобактерии, компьютерная томография, клинический случай

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовую помощь на проведение исследования, за авторство, за написание этой статьи а также ее публикацию.

Вклад авторов. Ройтберг Г.Е. — консультирование и ведение пациента в отделениях, руководитель работы, написание текста, предоставление фотографий, сбор материала. Грицай А.А. — консультирование и ведение пациента в отделениях, написание текста. Давыдова А.Ш. — сбор и обработка материала, консультирование и ведение пациента в отделениях, написание текста. Буланова Н.А. — написание текста. Все авторы осуществили значительный вклад в идею статьи, сбор материала и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Пациент предоставил добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и публикацию.

Поступила 25.07.2024. Принята 25.09.2024.

Для цитирования: Roytberg G.E., Gritzay A.A., Davydova A. Sh., Bulanova N.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 116—123. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-116-123. EDN GTYRAJ

Corresponding author: Bulanova Natalia Alexandrovna — MD, PhD, associate professor of the Department of internal medicine, family medicine and nuclear medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 117513, Ostrovityanova str., 1, bld.6, Moscow, Russian Federation; E-mail: bulanovanatalia@outlook.com

Roytberg G.E. ORCID 0000-0003-0514-9114

Gritzay A.A. ORCID 0009-0006-4102-6276

Davydova A. Sh. ORCID 0000-0002-5738-0740

Bulanova N.A. ORCID 0000-0001-7559-7030

Ответственный за переписку: Буланова Наталия Александровна, д.м.н, доцент, доцент кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6., E-mail: bulanovanatalia@outlook.com

Ройтберг Г.Е. SPIN 1032-9122, ORCID 0000-0003-0514-9114

Грицай А.А. ORCID 0009-0006-4102-6276

Давыдова А.Ш. SPIN 5217-8213, ORCID 0000-0002-5738-0740

Буланова Н.А. SPIN1306-8984, ORCID 0000-0001-7559-7030



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134
EDN GWEQFC

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе акушерской патологии

А.Б. Казумова  , Н.В. Самбунова 

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация
 aglaya.kazumowa@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Осложнения беременности и родов являются актуальной проблемой в акушерской практике. Изучение случаев повторных потерь плода, мертворождения, задержки внутриутробного развития и преэклампсии приводит к открытию новых аспектов этой патологии. Особый интерес представляет синдром Апшоу — Шульмана (USS) — редкая врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), вызванная мутациями в гене ADAMTS13. Этот ген кодирует металлопротеиназу, способную расщеплять фактор фон Виллебранда (vWF), что имеет важное значение для процессов свертывания крови. *Цель исследования* — обозначить звенья патогенеза клинических проявлений и выделить текущие тенденции ведения пациенток, страдающих репродуктивной недостаточностью в ассоциации с синдромом Апшоу — Шульмана. Заболевание, вызванное задержкой ультравысокомолекулярных мультивмеров vWF в кровеносном русле, приводит к микротромбозу сосудов. Последние исследования, в которых принимали участие беременные женщины, показали, что неоднородность проявлений усложняет диагностику данной патологии. Заболевание возникает внезапно и связано с повышенным риском смерти как матери, так и плода. В рамках исследования были поставлены следующие задачи: анализ актуальности диагностики генетического дефекта ADAMTS13 при синдроме Апшоу — Шульмана, определение практичности и эффективности технологий терапии возникающих акушерских осложнений. Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной методам диагностики и лечения врожденной тромбоцитопенической пурпуры, а также профилактике осложнений беременности и родов. Были изучены новейшие публикации в специализированных медицинских изданиях. В данном обзоре освещены основные механизмы развития и прогрессирования синдрома, текущие направления ведения женщин с синдромом Апшоу — Шульмана и методы терапии ассоциированной репродуктивной несостоятельности, а также представлены современные группы фармакологических препаратов выбора. *Выводы.* Установлено, что в 30 %

© Казумова А.Б., Самбунова Н.В., 2025



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

случаев фактическое лечение первой линии остается неэффективным. Однако правильная стратегия лечения пациенток с повышенным риском невынашивания беременности может значительно снизить частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, вызванных генетическими дефектами системы гемостаза. Беременность с синдромом Апшоу—Шульмана становится одним из главных векторов исследований в области акушерства, поэтому важно провести дальнейшие высококачественные ассоциативные исследования для разработки инновационных терапевтических методов и возможностей в будущем.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Апшоу—Шульмана, фактор фон Виллебранда, ADAMTS13, сосудистый микротромбоз, беременность, плацента

Информация о финансировании. Авторы не получали никакой финансовой поддержки.

Вклад авторов: Казумова А.Б. — обзор литературы, написание текста; Самбунова Н.В. — подготовка и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов — авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 19.03.2024. Принята 25.04.2024.

Для цитирования: Казумова А.Б., Самбунова Н.В. Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе акушерской патологии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 124—134. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134. EDN GWEQFC

Inherited disorders of hemostasis in the pathogenesis of obstetric pathology

Aglaya B. Kazumova^{id}✉, Natalya V. Samburova^{id}

Sechenov University, Moscow, Russian Federation

✉ aglaya.kazumowa@yandex.ru

Abstract. Relevance. Complications of pregnancy and childbirth are a pressing issue in obstetric practice. The study of cases of repeated fetal loss, stillbirth, intrauterine growth retardation and preeclampsia leads to the discovery of new aspects of this pathology. Of particular interest is Upshaw—Shulman syndrome (USS), a rare congenital form of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) caused by mutations in the ADAMTS13 gene. This gene encodes a metalloproteinase capable of cleaving von Willebrand factor (vWF), which is important for blood clotting processes. The aim of the study is to identify the links in the pathogenesis of clinical manifestations and highlight current trends in the identification of patients suffering from reproductive insufficiency in association with Upshaw—Shulman syndrome. The disease caused by the delay of ultrahigh molecular weight vWF multimers in the bloodstream leads to vascular microthrombosis. Recent studies involving pregnant women have shown that the heterogeneity of manifestations complicates the diagnosis of this pathology. The disease occurs suddenly and is associated with an increased risk of death of both mother and fetus. As part of the study, the following tasks were set: to analyze the relevance of

the diagnosis of the ADAMTS13 genetic defect in Upshaw—Shulman syndrome, to determine the practicality and effectiveness of technologies for the treatment of emerging obstetric complications. A review of modern Russian and foreign literature, mainly in English, devoted to the methods of diagnosis and treatment of congenital thrombocytopenic purpura, as well as the prevention of complications of pregnancy and childbirth, was conducted. The latest publications in specialized medical journals were studied. This review highlights the main mechanisms of development and progression of the syndrome, current directions of management of women with Upshaw—Shulman syndrome and methods of therapy for associated reproductive failure, as well as modern groups of pharmacological drugs of choice. *Conclusion.* It was found that in 30 % of cases, the actual first-line treatment remains ineffective. However, the correct treatment strategy for patients with an increased risk of miscarriage can significantly reduce the incidence of maternal and perinatal morbidity and mortality caused by genetic defects in the hemostasis system. Pregnancy with Upshaw—Shulman syndrome is becoming one of the main vectors of research in the field of obstetrics, so it is important to conduct further high-quality associative research to develop innovative therapeutic methods and opportunities in the future.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw—Shulman syndrome, von Willebrand factor, ADAMTS13, vascular microthrombosis, pregnancy, placenta

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Kazumova A.B. — literature review, text writing; Samburova N.V. — preparing and editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement — the authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 19.03.2024. Accepted 25.04.2024.

For citation. Kazumova AB, Samburova NV. Inherited disorders of hemostasis in the pathogenesis of obstetric pathology. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):124—134. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134. EDN GWEQFC

Введение

Уровень ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13) в организме контролируется чрезвычайно тщательно, поскольку нехватка металлопротеиназы ADAMTS13 может привести к возникновению тромбоцитопении и гемолитической анемии, вызывая различные клинические осложнения, включая тромбоз [1]. Тромбоцитопеническая пурпура считается редким, но смертельным заболеванием, характеризующимся своим агрессивным ходом. Причина этой патологии — дефект в металлопротеиназе ADAMTS13, отвечающей за расщепление фактора фон Виллебранда (vWF). ADAMTS13 — критически важный фермент, который синтезируется

в звездчатых клетках печени (перисинусоидальных липоцитах Ито) [2].

Синдром Апшоу — Шульмана представляет собой врожденную форму тромбоцитопенической пурпуры, проявляющуюся под воздействием мутаций в гене ADAMTS13 [3]. Исследования с участием беременных женщин показали, что недостаточность ADAMTS13 может привести к увеличению случаев микротромбоза сосудов из-за задержки ультравысокомолекулярных мультивмеров vWF в кровеносном русле [4]. Эта патология может возникнуть внезапно и увеличить риск смерти как матери, так и плода [5]. Подчеркивается важность регулярного мониторинга уровня ADAMTS13 для предупреждения рецидивов, ведь профилактика

играет ключевую роль в предотвращении материнской и внутриутробной смертности [1, 2, 6].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Половина женщин, страдающих от ТТР, беременны или проходят послеродовой период, согласно эпидемиологическим данным на 2023 год. Недавний межотраслевой метаанализ показал, что распространенность этого заболевания составляет 13 случаев на 1 миллион человек в Российской Федерации и 19 случаев на 1 миллион человек в Соединенных Штатах Америки [7, 8].

Патогенетический механизм ТТР может быть вызван дефицитом протеазы, обусловленным мутацией гена ADAMTS13 (синдром Апшоу — Шульмана), или выработкой специфических ингибирующих аутоантител, что связано с иммунной аутоагрессией.

Строение ADAMTS13

ADAMTS13 — это важный белок, относящийся к семейству цинковых протеиназ и экспрессируемый в различных типах клеток, включая печеночные звездчатые клетки, тромбоциты, подоциты почек и нейроны головного мозга. Его наличие в плацентарном кровообращении может стать триггером для образования аутоантител у матери и привести к осложнениям беременности. Низкий уровень ADAMTS13 (<10 %) в сочетании с аутоантителами — частое проявление этого состояния. Генетическая форма заболевания также широко распространена [9–11].

ADAMTS13 имеет несколько белковых доменов [10, 12, 13]:

- сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию, фолдинг и стабильность конформации ADAMTS13, взаимодействуя с мембранными фосфолипидами и белковыми компонентами внутри клеток;
- активный сайт VWF-A2, который расщепляет vWF в домене A2;
- спейсерный домен, который распознает vWF, увеличивая сродство ADAMTS13 к vWF;

- дезинтегриноподобный домен, который обеспечивает низкоаффинное связывание;
- повторы TSP1 дезинтегрин, которые опосредуют взаимодействия между белками внеклеточного матрикса;
- домен, богатый цистеином, который отвечает за прикрепление, например, к интегринам различных клеточных мембран;
- домены CUB, которые принимают участие в белок-белковых взаимодействиях с активными доменами и участвуют в секреции белка ADAMTS13.

Множество разнообразных мутаций в протеазе ADAMTS13 обнаруживается во всех ее доменах, вызывая синдром Апшоу — Шульмана путем нарушения секреции ADAMTS13 [14]. Существует более 120 известных мутаций, которые могут изменить активность этой протеазы, а также множество однонуклеотидных полиморфизмов. При некоторых из этих мутаций активность ADAMTS13 сохраняется на остаточном уровне, что приводит к более позднему началу заболевания. Научное сообщество также предполагает, что некоторые полиморфизмы взаимодействуют между собой, влияя на общую активность этой протеазы [12, 14]. Важнейшая и, вероятно, единственная функция ADAMTS13 заключается в разрушении мультимеров vWF [10].

Патогенез тромботической тромбоцитопенической пурпуры

В условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса физиологическая функция мультимерного vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу [9, 15, 16]. Множественные места связывания мультимерного vWF с Ib-рецепторами тромбоцитов обеспечивают значительное увеличение силы взаимодействия между ними, хотя аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам крайне низкая [4]. То есть слабая способность связывания с тромбоцитами и отсутствие гемостатической активности характерны исключительно для низкомолекулярных фрагментов vWF, циркулирующих в системном кровотоке.

Мультимерные «ленты» vWF фиксируются на поверхности мембран эндотелиальных клеток благодаря одновременной секреции из телец Weibel-Palade Р-селектина и vWF. Таким образом, при полном отсутствии ADAMTS13 vWF постоянно находится в сверхкрупной мультимерной необработанной форме и микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ультравысокомолекулярными комплексами vWF, которые привлекают на свою поверхность все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы [4, 9, 16]. Исследования

показали, что образование шизоцитов и фрагментация эритроцитов могут возникать вследствие микроангиопатии [11].

Ишемические повреждения, проявляющиеся такими первыми клиническими признаками USS, как острая микроангиопатия, отличающаяся тяжелой тромбоцитопенией [4, 11], микроангиопатической гемолитической анемией и сосудистыми микротромбами, играют ключевую роль в патогенезе акушерской патологии, так как плацента, как один из органов, подверженных воздействию этого состояния, также может быть повреждена [17, 18] (Рис. 1).

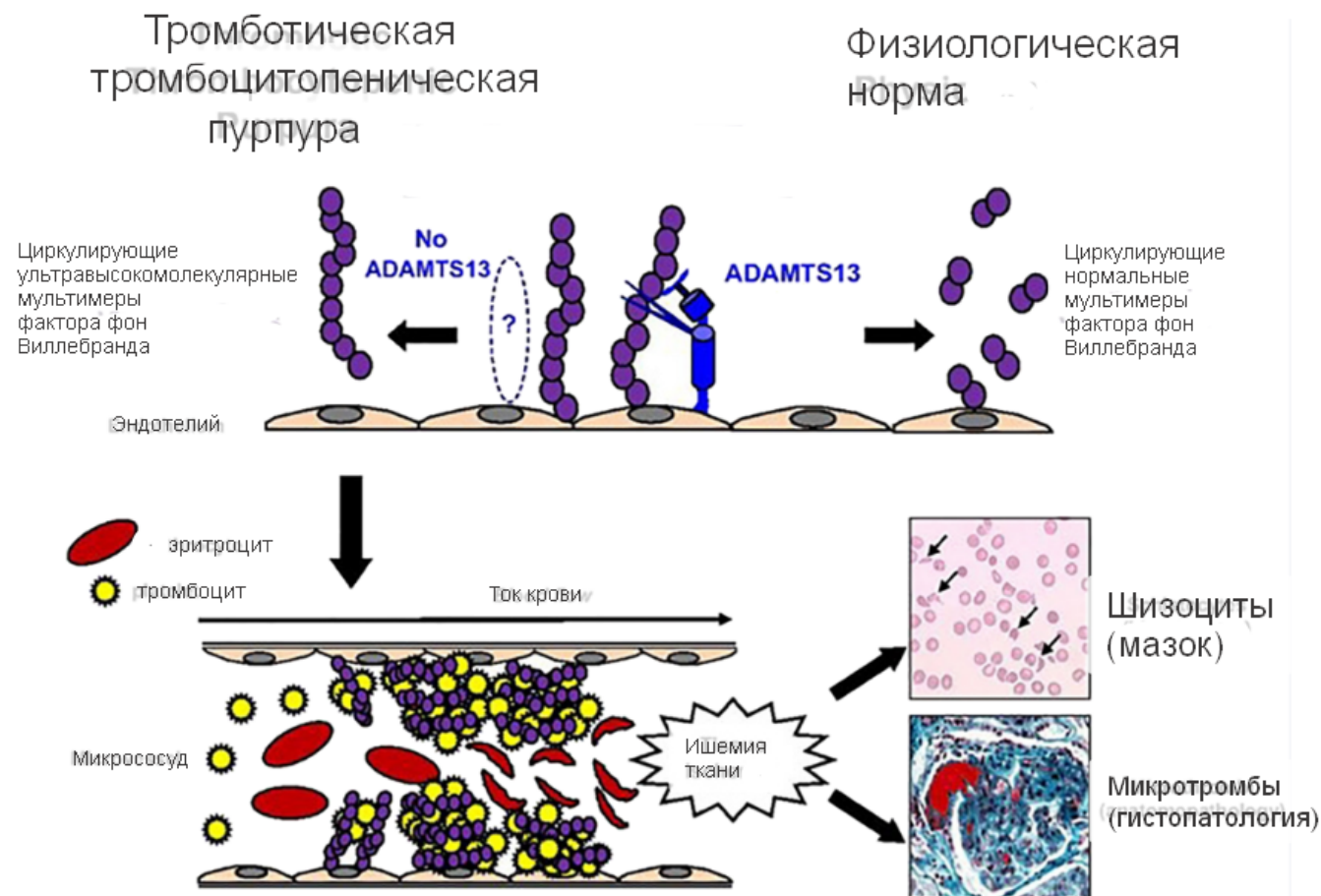


Рис. 1. Патогенез и клинические признаки тромботической тромбоцитопенической пурпуры ([3], с изменениями)

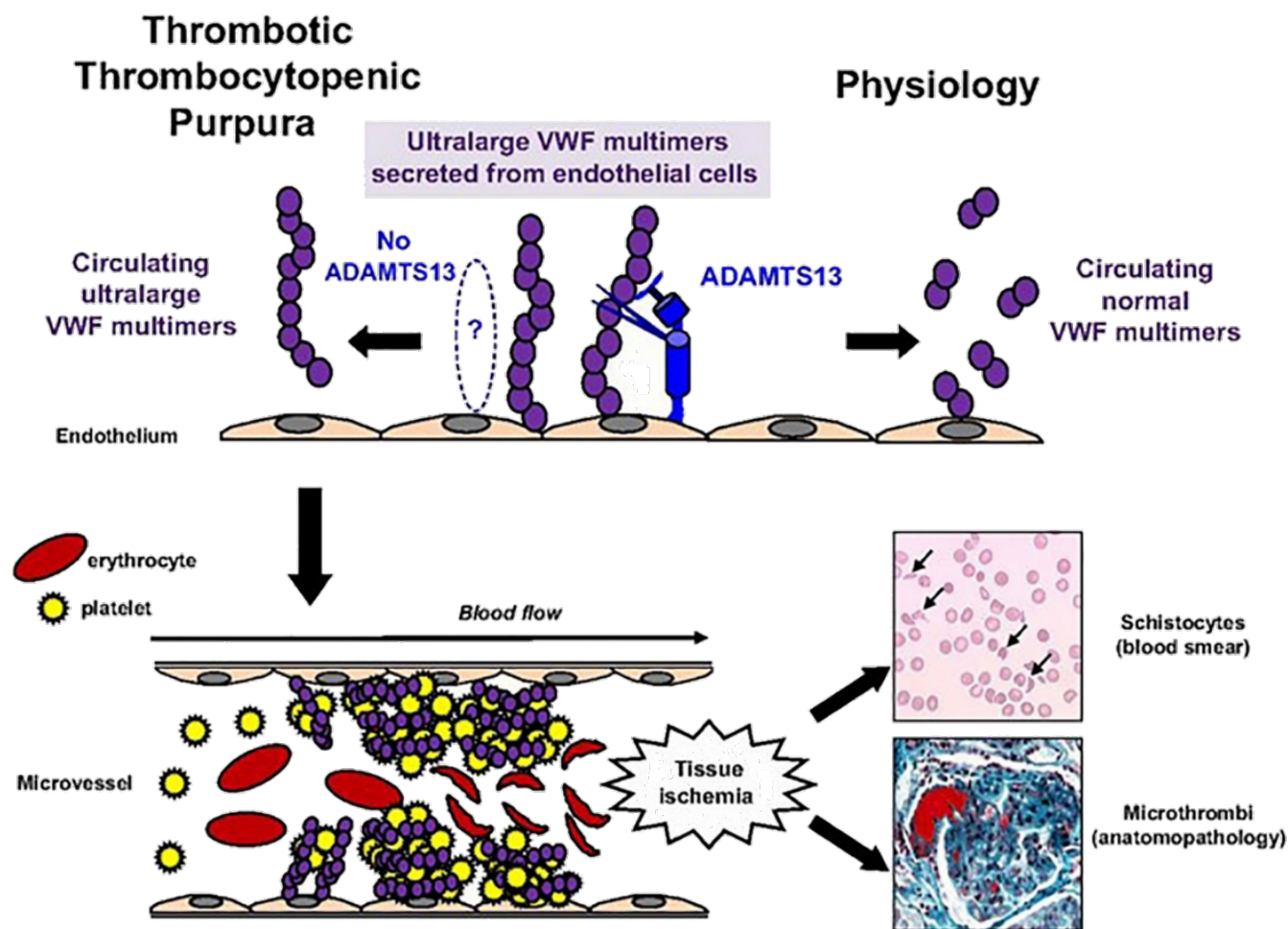


Fig.1. Pathogenesis and clinical signs of thrombotic thrombocytopenic purpura ([3], modified)

Гистопатологическое исследование плаценты может предоставить важные сведения о процессе тромбоза сосудов и характерной микроангиопатии при ТТР [19, 20]. При использовании стандартного окрашивания гематоксилином и эозином гистопатология плаценты выявляет обтурационные изменения в кровотоке, чаще всего связанные с внутривенным тромбозом, который приводит к ишемическому некрозу ворсинок, образованию дистрофических диспротенинозов с отложениями фибриноида и участками межворсиновых кровоизлияний [18, 20, 21] (Рис. 2).

Анализ результатов гистохимических и иммуногистохимических методов, проведенных

с применением трихромного окрашивания Массона и антител к цитокератинам (СТК) AE1/AE3, бета-хорионическому гонадотропину человека (β -ХГЧ) и гликопротеину CD31, позволил выявить высокую степень опасности данного состояния. Патология характеризуется наличием многочисленных инфарктов плаценты, представляющих угрозу как для здоровья плода, так и для матери. Существует вероятность развития осложнений, таких как преэклампсия, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения (HELLP-синдром). Гибель плода может произойти из-за индуцированной гипоксии [18, 20, 21].

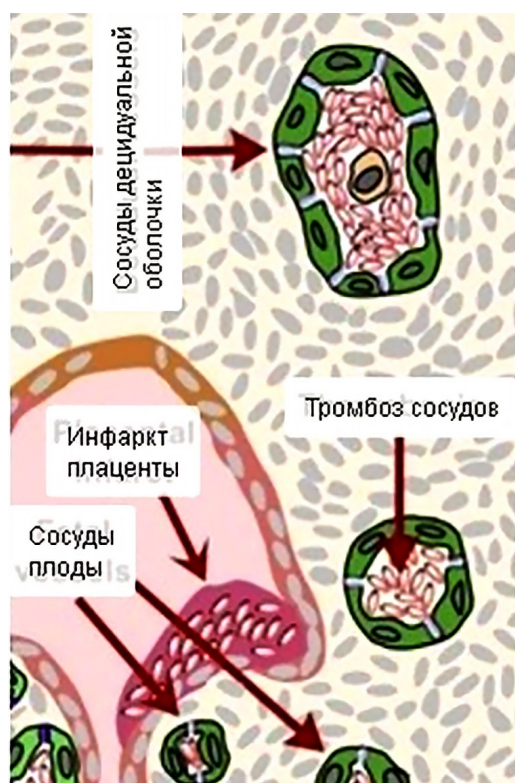


Рис. 2. Гистопатология плаценты ([20], с изменениями)

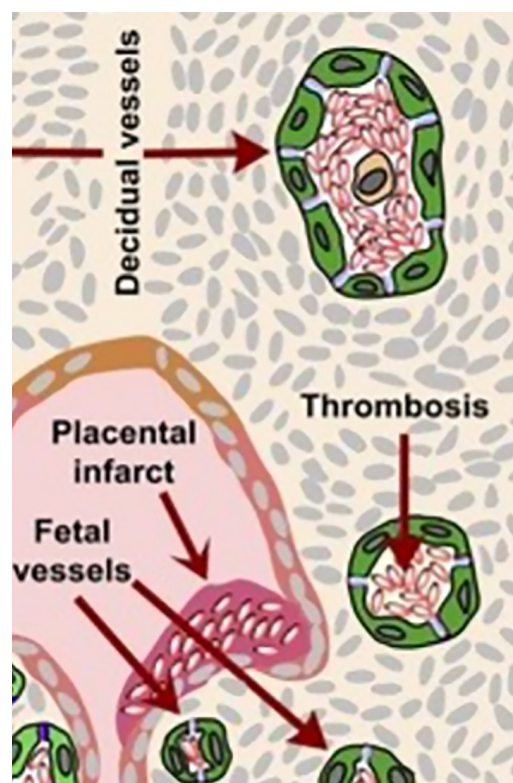


Fig. 2. Histopathology of the placenta ([20], modified)

В доступной публикации описано, что патогистологический анализ образцов плацент женщин с ТТР выявил тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистых стенок в ворсинках хориона и децидуальной оболочке, что указывает на нарушение кровоснабжения плода и матери, наблюдался синдром тромботического и микрососудистого повреждения [18, 20, 21].

В результате проведенного в Италии исследования было обнаружено, что патолого-гистологический анализ образцов плацент женщин с ТТР показал наличие синдрома тромботического и микрососудистого повреждения, что свидетельствует о нарушении кровоснабжения как у плода, так и у матери. В ворсинках хориона и децидуальной оболочке наблюдались тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистых стенок. Анализ гистологических изменений в плацентах женщин с ТТР выявил наличие подострого тромбоза и обширных инфарктов паренхимы с интервиллозитом в ворсинках

хориона. Эти изменения указывают на сосудистую мальперфузию плода (FVM) или материнскую сосудистую мальперфузию (MVM). Важно отметить, что плаценты контрольных женщин не демонстрировали гистологических изменений [18, 20, 21].

В паренхиме ворсинок хориона было проанализировано количество клеток Хофбауэра, которые являются фетальными макрофагами, для определения уровня воспаления плаценты. Однако не было обнаружено признаков воспалительных изменений [12, 20, 21].

Лечение и ведение пациенток с тромботической тромбоцитопенической пурпурой

Публикации, оценивающие вероятность развития ТТР, указывают на сепсис, неоплазию, прием антикоагулянтных препаратов, трансплантацию органов и беременность как на основные факторы риска [1–3, 6, 17–19]. Физиологические и имму-

нологические изменения в период беременности могут быть причиной уникальных проявлений ТТР, исследования в этой области требуют междисциплинарного подхода и участия специалистов различных областей — акушеров, гематологов, анестезиологов, врачей-лаборантов и неонатологов [1–3, 6, 17–19].

У женщин, рожавших редко, риск осложнений при акушерской форме ТТР значительно выше из-за уровня эстрадиола, который превышает показатели у тех, кто часто рождает [22]. Беременность и послеродовой период с точки зрения физиологии характеризуются как состояния прокоагуляции, что может способствовать возникновению острой ТТР. В период беременности изменения в системе гемостаза могут привести к гиперкоагуляции, однако эти изменения обычно нормализуются примерно через шесть недель после родов. В последние недели беременности наблюдается значительное увеличение концентрации vWF, в то время как уровень ADAMTS13 снижается начиная со второго триместра и восстанавливается только через несколько недель после родов. Важную роль в этом процессе играет эстрогенный контроль протеазы [1–3, 6, 17–19].

Осложнения, такие как задержка роста плода, преждевременные роды, гибель плода и инсульт у матери, часто возникают у пациенток и могут быть тяжелыми для женщины. Частота рецидивов в таких случаях достигает 100 % [5, 23, 24].

Важно оборудовать больницы современными технологиями для точного диагноза патологии ADAMTS13, так как это может спасти жизнь пациентке и ее ребенку [25]. Интеграция тестов на тропонин и D-димер в диагностический комплекс, а также определение активности ЛДГ и шизоцитов в периферической крови необходимы для оценки ишемии при ТТР. Разработка простого руководства с алгоритмом дифференциальной диагностики была бы полезной для врачей. Однако ошибки в определении патологий ADAMTS13 могут привести к задержкам в принятии терапевтических решений, что особенно опасно для беременных [1–3, 6, 17–19, 25].

Лечение первой линии включает в себя при-
менение плазмафереза и введение свежей или

замороженной плазмы на основе клинических данных.

Для профилактики тромбоза необходимо использовать терапию низкомолекулярным гепарином (LMWH) во всех случаях. При риске кровотечения рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы [3, 26, 27].

Иммunosupрессия играет ключевую роль в лечении и достигается за счет применения глюкокортикостероидных препаратов или конкурентного ингибирования аутоантител к ADAMTS13 с помощью ритуксимаба в качестве начального этапа терапии [26–29].

Моноклональное антитело каплацизумаб, выделяемое из плазмы лам, предотвращает связывание vWF с тромбоцитами. Этот препарат специально одобрен для лечения ТТР на ранних стадиях еще только при введении методов фармакологической коррекции в практику терапии. Доказано, что каплацизумаб значительно ускоряет восстановление уровня тромбоцитов и уменьшает вероятность обострения [26, 28].

Муколитик N-ацетилцистеин способен разрушить дисульфидные связи в vWF, что приводит к уменьшению размера мультимеров, снижению протромботического потенциала и способности тромбоцитов к фактор-зависимой коагрегации. Однако на данный момент фармацевтические испытания проводились только на животных [26, 28].

При рассмотрении хирургического лечения была оценена возможность спленэктомии для пациентов с хроническим рецидивом. Усовершенствованные методики хирургических вмешательств, особенно лапароскопическая, значительно снижают риск возникновения осложнений, хотя ранее спленэктомия сопровождалась повышенным риском побочных эффектов [26, 28–30].

Для эффективного контроля состояния важно, чтобы врач учитывал уровень ADAMTS13 и реакцию пациентки на лечение. Интеграция телемедицинских методов диагностики и использование многопрофильного подхода становятся необходимыми для тщательного и постоянного акушерского ведения. Врач-неонатолог для оценки состояния новоро-

жденного является необходимым звеном в течение третьего триместра беременности [26, 28].

Ключевое значение имеет наблюдение за последующими беременностями и ежемесячный мониторинг уровней ADAMTS13 для выявления возможных рецидивов [1, 2, 6, 18, 26, 28].

В современной ситуации возникают проблемы с определением последовательности действий при определении метода терапии, недостаточно информации для выбора наиболее оптимального подхода в лечении. Необходимость в междисциплинарных рекомендациях и новаторских методах становится все более актуальной, несмотря на ограничения в доступе к качественным данным о последних [1, 2, 6, 18, 26, 28].

Выводы

Для успешного исхода важно, чтобы акушеры и гинекологи были осведомлены о редком и смертельном заболевании, связанном с синдромом Апшоу — Шульмана — тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Правильная постановка диагноза, основанная на анализе ADAMTS13 и проведении соответствующих тестов, играет определяющую роль. Для предотвращения ошибок в диагностике настоятельно рекомендуется использование междисциплинарных подходов. Важен акцент на профилактике, включая контроль уровня ADAMTS13 в сыворотке крови при планировании беременности.

Необходимо учитывать, что при ТТР могут возникнуть долгосрочные осложнения, такие как ишемические инсульты, вторичные гипертензии, когнитивные отклонения, ишемическая болезнь сердца и ухудшение качества жизни.

В ближайшие годы беременность с синдромом Апшоу — Шульмана станет одним из ведущих направлений исследований в области акушерства. Для формирования терапевтических перспектив и определения новых методов лечения необходимо провести дальнейшие ассоциативные высококачественные исследования в будущем.

References/Библиографический список

1. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D, Boisseau P, Veyradier A, Horovitz J, Coppo P, Combe C. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:1—8. doi: 10.1186/s12884-015-0557-5
2. Galstyan GM, Shmakov RG, Klebanova EE, Troitskaya VV, Dvirnyk VN, Surin VL, Pshenichnikova OS, Pozdnyakova YM, Polushkina ES, Gaponova TV, Mamleeva SY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(1):42—61. (in Russian). [Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Позднякова Ю.М., Полушкина Е.С., Гапонова Т.В., Мамлеева С.Ю., Пырегов А.В., Розачевский О.В., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? // Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67, вып. 1. С. 42—61. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61]
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(21):2836—46. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857
4. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(10):1181—8. doi: 10.1182/blood-2017-04-636431
5. Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, SM, Malato A, Rosendaal FR, Peyvandi F. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:1—8. doi: 10.1186/s13023-014-0193-6
6. Kentouche K, Voigt A, Schleussner E, Schneppenheim R, Budde U, Beck JF, Stefanska-Windyga E, Windyga J. Pregnancy in Upshaw — Schulman syndrome. *Hämostaseologie*. 2013;33(02):144—8. doi: 10.5482/HAMO-13-04-0025
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology*. 2016;3(5):e237—45. doi: 10.1016/S2352-3026 (16) 30018-7
8. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States — analysis of national mortality data, 1968—1991. *American journal of hematology*. 1995;50(2):84—90. doi: 10.1002/ajh.2830500203

9. Grigoreva KN, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tsbizova VI, Tretyakova MV, Blinov DV, Pankratyeva LL, Gashimova NR, Yakubova FE, Antonova AS, Gris JC. Prognostic value of von Willebrand factor in clinical practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):588—99. (in Russian). [Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Цибизова В.И., Третьякова М.В., Блинов Д.В., Панкратьева Л.Л., Гашимова Н.Р., Якубова Ф.Э., Антонова А.С., Гри Ж., Элалами И., Макацария А.Д. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022. Т. 16, вып 5. С. 588—599. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.363]
10. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, Noris M, Veyradier A, Scully MA, Remuzzi G, Coppo P, Liesner R, Donadelli R, Loirat C. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(2):440—8. doi: 10.1182/blood-2012-01-403113
11. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2010;91:1—9. doi: 10.1007/s12185-009-0476-1
12. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, Greinacher A, Deckmyn H, De Meyer SF, Coppo P, Veyradier A. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(2):378—88. doi: 10.1111/jth.13922
13. South K, Luken BM, Crawley JT, Phillips R, Thomas M, Collins RF, Deforche L, Vanhoorelbeke K, Lane DA. Conformational activation of ADAMTS13. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(52):18578—83. doi: 10.1073/pnas.1411979112
14. Plaimauer B, Fuhrmann J, Mohr G, Wernhart W, Bruno K, Ferrari S, Konetschny C, Antoine G, Rieger M, Scheiflinger F. Modulation of ADAMTS13 secretion and specific activity by a combination of common amino acid polymorphisms and a missense mutation. *Blood*. 2006;107(1):118—25. doi: 10.1182/blood-2005-06-2482
15. Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2003;1(2):243—55. doi: 10.1586/14779072.1.2.243
16. South K, Lane DA. ADAMTS 13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(1):6—18. doi: 10.1111/jth.13898
17. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1653—62. doi: 10.1056/NEJMra1813013
18. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(2):211—9. doi: 10.1182/blood-2014-02-553131
19. Taleghani MM, von Krogh AS, Fujimura Y, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, Quist-Paulsen P, Schneppenheim R, Lämmle B, Hovinga JK. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hämostaseologie*. 2013;33(02):138—43. doi: 10.5482/HAMO-13-04-0026
20. Yamamoto T, Fujimura Y, Emoto Y, Kuriu Y, Iino M, Matoba R. Autopsy case of sudden maternal death from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(1):351—4. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01941.x
21. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy hypertension*. 2018;12:29—34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007
22. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, Salviú MJ, Woods AI, Meschengieser SS, Lazzari MA. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(12):1320—6. doi: 10.1160/TH03-11-0683
23. Tanaka H, Tenkumo C, Mori N, Kokame K, Fujimura Y, Hata T. Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw–Schulman syndrome) during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(1):247—9. doi: 10.1111/jog.12125
24. von Krogh AS, Hovinga JA, Tjønnfjord GE, Ringen IM, Lämmle B, Waage A, Quist-Paulsen P. The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(06):1180—3. doi: 10.1160/TH13-08-0713
25. Mitrانovici MI, Pușcașiu L, Oală IE, Petre I, Craina ML, AR, Vasile K, Chiorean DM, Sabău AH, Turdean SG, Cotoi OS. A race against the clock: a case report and literature review concerning the importance of ADAMTS13 testing in diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Diagnostics*. 2022;12(7):1559. doi: 10.3390/diagnostics12071559
26. Nonaka T, Yamaguchi M, Nishijima K, Moriyama M, Takakuwa K, Enomoto T. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw–Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(5):1892—7. doi: 10.1111/jog.14737

27. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiware M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(11):2929—41. doi: 10.1111/jth.15064

28. Joly BS, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(9):1398—400. doi: 10.1007/s00134-016-4662-3

29. Kaneda Y, Kitagawa J, Yamaguchi K, Matsumoto T, Nakamura N, Nakamura H, Ninomiya S, Kanemura N, Kasahara S, Hara T, Shimizu M, Tsurumi H. Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy refractory to plasma exchange and rituximab. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(3):209—212. (Japanese). doi: 10.11406/rinketsu.60.209

30. Umemura A, Sasaki A, Nitta H, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical journal of gastroenterology*. 2013;6:420—3. doi: 10.1007/s12328-013-0419-5

Ответственный за переписку: Казумова Аглая Борисовна — студент 4 курса, Институт стоматологии им. Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: aglaya.kazumowa@yandex.ru

Казумова А.Б. ORCID 0009-0003-6481-6017

Самбурова Н.В. SPIN 9084-7676, ORCID 0000-0002-4564-8439

Corresponding author: Kazumova Aglaya Borisovna — 4th year student, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health care of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russian Federation. E-mail: aglaya.kazumowa@yandex.ru

Kazumova A.B. ORCID 0009-0003-6481-6017

Samburova N.V. ORCID 0000-0002-4564-8439