

Учредитель и издатель: Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова"

Научный
рецензируемый
журнал

Издаётся с 2013 года

Выходит 4 раза в год

ЖУРНАЛ медико-биологических исследований

До 1 января 2017 года – «Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия "Медико-биологические науки"»

Свидетельство о регистрации ЭП № ФС77-89077
выдано 27 января 2025 года
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Подписной индекс журнала – 82797

Главный редактор **А.О. Марьяндышев**

Редакционная коллегия:

Ю.В. Агафонов (г. Архангельск, Россия),
Н.М. Антонова (София, Болгария),
Ю.В. Архипенко (Москва, Россия),
М.В. Балыкин (г. Ульяновск, Россия),
А.Н. Баранов (г. Архангельск, Россия),
Н.А. Бебякова (г. Архангельск, Россия),
М.М. Безруких (Москва, Россия),
Е.Р. Бойко (г. Сыктывкар, Россия),
М.И. Бочаров (г. Сыктывкар, Россия),
Р.В. Бузинов (г. Архангельск, Россия),
Ю.А. Владимиров (Москва, Россия),
А.Б. Гудков (г. Архангельск, Россия),
Л.К. Добродеева (г. Архангельск, Россия),
В.В. Зинчук (г. Гродно, Беларусь),
Л.И. Иржак (г. Сыктывкар, Россия),
М.Ф. Казанова (г. Колумбия, Южная Каролина, США),
И.С. Кожевникова (отв. ред.) (г. Архангельск, Россия),
В.И. Корчин (г. Ханты-Мансийск, Россия),
С.Г. Кривошеков (г. Новосибирск, Россия),
И.В. Кузнецова (отв. секретарь) (г. Архангельск, Россия),
Е.Б. Лысков (г. Евле, Швеция),
А.Л. Максимов (г. Магадан, Россия),
А.Ю. Мейгал (г. Петрозаводск, Россия),
А.А. Мельников (г. Ярославль, Россия),
И.А. Новикова (г. Архангельск, Россия),
С.В. Нотова (г. Оренбург, Россия),
М. Паасуке (г. Тарту, Эстония),
М.Н. Панков (зам. гл. ред.) (г. Архангельск, Россия),
Л.В. Поскотинова (зам. гл. ред.) (г. Архангельск, Россия),
А.С. Сарычев (г. Архангельск, Россия),
Л.В. Соколова (г. Архангельск, Россия),
А.Г. Соловьев (г. Архангельск, Россия),
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия),
С.Г. Суханов (г. Архангельск, Россия),
И.А. Тихомирова (г. Ярославль, Россия),
В.А. Ткачук (Москва, Россия),
В.И. Торшин (Москва, Россия),
Т. Ульрикс (Берлин, Германия),
В.Х. Хавинсон (Санкт-Петербург, Россия),
В.И. Циркин (г. Киров, Россия),
Л.С. Чутко (Санкт-Петербург, Россия),
А.В. Шабров (Санкт-Петербург, Россия),
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан),
С.Н. Шилов (г. Красноярск, Россия),
Л.С. Щёголева (г. Архангельск, Россия)

Том 13, № 1
2025

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Байгужин П.А., Сашенков С.Л. Реактивность нервной системы у студентов при когнитивной нагрузке на фоне умственного и физического утомления.....	5
Товмасын Л.А., Севрюкова Г.А. Особенности регионарного кровообращения у иностранных студентов на фоне локального холодового воздействия.....	17
Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Долгих О.В., Башилова Е.Н. Особенности организации интерстициального компонента мышечной ткани желчного пузыря морских свинок....	26
Кальсина В.В. Психофизиологические компоненты функциональной готовности спортсменов с поражением опорно-двигательного аппарата при разной направленности тренировочного процесса.....	35
Межевова И.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Гненная Н.В., Новикова И.А., Гончарова А.С., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Дмитрияди С.Н., Шапошников А.В. Цитостатическое действие нового вещества трополонового ряда на культуру рака кишечника SW620.....	44
Макарова О.А., Изатулина В.Г., Карабинская О.А. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе половозрелых самцов крыс при отравлении уксусной кислотой.....	54

СОДЕРЖАНИЕ

Индексируется в: Размещается в:



Редактор
М.Г. Аверина

Ведущий редактор
А.В. Крюкова

Переводчик
С.В. Бирюкова

Документовед
Е.В. Андреева

Верстка
Е.Б. Красновой

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций в области биологических, медико-биологических наук, клинической и профилактической медицины.

Адрес издателя:
163002, г. Архангельск, наб. Сев. Двины, д. 17
Тел.: +7 (8182) 21-61-99
E-mail: public@narfu.ru

Адрес редакции:
163002, г. Архангельск,
наб. Северной Двины, д. 17, ауд. 1336
Тел.: +7 (8182) 21-61-21
E-mail: vestnik@narfu.ru;
vestnik.med@narfu.ru

Выход в свет 17.03.2025.
Бумага писчая. Формат 84×108 1/16.
Усл. печ. л. 13,76. Уч.-изд. л. 10,99.
Тираж 250 экз. Заказ № 8835.

Адрес типографии:
Издательский дом
имени В.Н. Булатова САФУ
163060, г. Архангельск, ул. Урицкого, д. 56

Свободная цена

© САФУ имени М.В. Ломоносова, 2025

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ишекова Н.И., Ишеков А.Н., Горянная Н.А., Шаренкова Л.А. Гендерные особенности психофункционального состояния пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне реабилитации..... 63

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Мякишева Ю.В., Федосейкина И.В., Михайлюк Н.А. Оценка профессионального риска развития нарушений здоровья у работников нефтеперерабатывающего предприятия г. Самары... 72

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Левицкий С.Н., Гагарина Т.Ю., Давыдова Н.Г. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у ребенка, обусловленная редкой мутацией в гене *EDA* (клинический случай)..... 81

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Калашникова М.В., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Фактор фон Виллебранда как маркер воспаления и гемостаза (обзор)... 91

Леонова Е.А., Бахова А.А., Чередник И.Л., Кашина Ю.В., Арделян А.Н. Современные взгляды на нейропептид окситоцин. Часть 1. Структура, синтез, выведение, регуляция, ингибирование и метаболизм окситоцина. Окситоциновые рецепторы (обзор)..... 104

Шатыр Ю.А., Срослова Г.А., Назаров Н.О., Глушаков Р.И. Современные представления о регулировании активности тиреоидных гормонов и механизме их действия на клеточном уровне (обзор)..... 115

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Андреева А.В., Левицкий С.Н., Бебякова Н.А. К 110-летию со дня рождения выдающегося паразитолога профессора Елизаветы Владимировны Сороченковой..... 126

К сведению авторов..... 129

Founder and publisher: Federal State Autonomous Educational Institution
of Higher Education "Northern (Arctic) Federal University
named after M.V. Lomonosov"

Scientific
peer-reviewed
journal

Published since 2013

JOURNAL of Medical and Biological Research

Until January 1, 2017 – Vestnik of Northern (Arctic) Federal University
Series "Medical and Biological Sciences"

Issued quarterly

Registration certificate EL no. FS77-89077
issued on January 27, 2025 by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Subscriptional index of the journal – 82797

Vol. 13, no. 1
2025

CONTENTS

Editor in Chief **A.O. Maryandyshev**

Editorial Board:

Yu.V. Agafonov (Arkhangelsk, Russia),
N.M. Antonova (Sofia, Bulgaria),
Yu.V. Arkhipenko (Moscow, Russia),
M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia),
A.N. Baranov (Arkhangelsk, Russia),
N.A. Bebyakova (Arkhangelsk, Russia),
M.M. Bezrukikh (Moscow, Russia),
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia),
M.I. Bocharov (Syktyvkar, Russia),
R.V. Buzinov (Arkhangelsk, Russia),
Yu.A. Vladimirov (Moscow, Russia),
A.B. Gudkov (Arkhangelsk, Russia),
L.K. Dobrodeeva (Arkhangelsk, Russia),
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus),
L.I. Irzhak (Syktyvkar, Russia),
M.F. Casanova (Columbia, South Carolina, USA),
I.S. Kozhevnikova (Executive Editor) (Arkhangelsk, Russia),
V.I. Korchin (Khanty-Mansiysk, Russia),
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia),
I.V. Kuznetsova (Executive Secretary) (Arkhangelsk, Russia),
E.B. Lyskov (Gävle, Sweden),
A.L. Maksimov (Magadan, Russia),
A.Yu. Meygal (Petrozavodsk, Russia),
A.A. Melnikov (Yaroslavl, Russia),
I.A. Novikova (Arkhangelsk, Russia),
S.V. Notova (Orenburg, Russia),
M. Pääsuke (Tartu, Estonia),
M.N. Pankov (Deputy Editor in Chief) (Arkhangelsk, Russia),
L.V. Poskotinova (Deputy Editor in Chief) (Arkhangelsk, Russia),
A.S. Sarychev (Arkhangelsk, Russia),
L.V. Sokolova (Arkhangelsk, Russia),
A.G. Solovyov (Arkhangelsk, Russia),
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia),
S.G. Sukhanov (Arkhangelsk, Russia),
I.A. Tikhomirova (Yaroslavl, Russia),
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia),
V.I. Torshin (Moscow, Russia),
T. Ulrichs (Berlin, Germany),
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg, Russia),
V.I. Tsirkin (Kirov, Russia),
L.S. Chutko (St. Petersburg, Russia),
A.V. Shabrov (St. Petersburg, Russia),
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan),
S.N. Shilov (Krasnoyarsk, Russia),
L.S. Shchegoleva (Arkhangelsk, Russia)

BIOLOGICAL SCIENCES

- Baiguzhin P.A., Sashenkov S.L.** Reactivity of the Nervous System in Female Students Under Cognitive Load at Mental and Physical Fatigue..... 5
- Tovmasyan L.A., Sevriukova G.A.** Specific Features of Regional Blood Flow During Local Exposure to Cold in Foreign Students... 17
- Zashikhin A.L., Agafonov Yu.V., Dolgikh O.V., Bashilova E.N.** Organization of the Interstitial Component of Gallbladder Muscle Tissue in Guinea Pigs..... 26
- Kalsina V.V.** Psychophysiological Components of Functional Readiness of Athletes with Musculoskeletal Disorders Doing Various Types of Training..... 35
- Mezhevova I.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Gnennaya N.V., Novikova I.A., Goncharova A.S., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Tupaeva I.O., Krasnikova T.A., Dimitriadi S.N., Shaposhnikov A.V.** Cytostatic Effect of a New Tropolone Derivative on the SW620 Colon Cancer Cell Line..... 44
- Makarova O.A., Izatulin V.G., Karabinskaya O.A.** Morphofunctional Changes in the Thyroid Gland of Sexually Mature Male Rats in Acetic Acid Poisoning..... 54

CLINICAL MEDICINE

- Ishekova N.I., Ishekov A.N., Goryannaya N.A., Sharenkova L.A.** Sex-Related Characteristics of the Psychofunctional State of Patients After Hip Replacement During Rehabilitation..... 63

CONTENTS

Indexed in:



Included in:



Editor

M.G. Averina

Managing Editor

A.V. Kryukova

Translator

S.V. Biryukova

Document Manager

E.V. Andreyeva

Make-up by

E.B. Krasnova

The journal is included by the Higher Attestation Commission in the list of reviewed scientific journals publishing major scientific results of theses for academic degrees in the fields of biological and medical and biological sciences, as well as clinical and preventive medicine.

Publisher's address:

nab. Severnoy Dviny 17, Arkhangelsk, 163002

Phone: +7 (8182) 21-61-99

E-mail: public@narfu.ru

Editorial office address:

nab. Severnoy Dviny 17, room 1336,

Arkhangelsk, 163002

Phone: +7 (8182) 21-61-21

E-mail: vestnik@narfu.ru;

vestnik.med@narfu.ru

Publication date 17.03.2025.

Writing paper. Format 84×108 1/16.

Conv. printer's sh. 13.76.

Acad. publ. sh. 10.99.

Circulation 250 copies. Order no. 8835.

Printer's address:

NArFU Publishing House named after V.N. Bulatov

ul. Uritskogo 56, Arkhangelsk, 163060

Free price

© NArFU named after M.V. Lomonosov, 2025

PREVENTIVE MEDICINE

- Myakisheva Yu.V., Fedoseikina I.V., Mikhailyuk N.A. Assessment of the Occupational Risk of Developing Health Conditions in Workers of Kuibyshev Oil Refinery..... 72

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- Levitskiy S.N., Gagarina T.Yu., Davydova N.G. Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in a Child Due to a Rare Mutation in the EDA Gene (a Clinical Case)..... 81

REVIEW ARTICLES

- Kalashnikova M.V., Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Von Willebrand Factor as a Marker of Inflammation and Haemostasis (Review)..... 91
- Leonova E.A., Bakhova A.A., Cherednik I.L., Kashina Yu.V., Ardelyan A.N. Modern Views on the Neuropeptide Oxytocin. Part I. Oxytocin Structure, Synthesis, Excretion, Regulation, Inhibition and Metabolism. Oxytocin Receptors (Review)..... 104
- Shatyr Yu.A., Sroslova G.A., Nazarov N.O., Glushakov R.I. Current Ideas About the Regulation of the Activity of Thyroid Hormones and the Mechanism of Their Action at the Cellular Level (Review)..... 115

ACADEMIC LIFE

- Andreeva A.V., Levitskiy S.N., Bebyakova N.A. To the 110th Birthday Anniversary of Outstanding Parasitologist, Professor Elizaveta V. Sorochenkova..... 126
- Information for Authors..... 129



Научная статья
УДК 612.8:159.91
DOI: 10.37482/2687-1491-Z224

Реактивность нервной системы студенток при когнитивной нагрузке на фоне умственного и физического утомления

Павел Азифович Байгужин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5092-0943>
Сергей Львович Сашенков** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>

*Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)
(Челябинск, Россия)

**Южно-Уральский государственный медицинский университет
(Челябинск, Россия)

Аннотация. Соблюдение условно специфических требований учебно-профессиональной деятельности запускает у студентов компенсаторные механизмы, активность которых отражает высокую цену адаптации организма к условиям образовательной среды. **Цель работы** – выявить и сравнить показатели функционального состояния нервной системы у студенток, занимающихся и не занимающихся спортом, при выполнении когнитивной пробы на фоне утомления. **Материалы и методы.** В исследовании добровольно (на основании информированного согласия) приняли участие 23 студентки Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета (13 неспортсменок) и Уральского государственного университета физической культуры (10 гимнасток). Обследование проводилось в межсессионный период (предсоревновательный период у студенток-спортсменок) во второй половине дня на фоне умственного утомления у неспортсменок, умственного и физического утомления у спортсменок. Оценка функционального состояния центральной нервной системы осуществлялась по сенсомоторным показателям; автономной нервной системы – по показателям спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. В качестве когнитивной нагрузки использовалось задание, ориентированное на восприятие, обработку и переработку слабоструктурированной информации. **Результаты.** Дополнительная интеллектуальная нагрузка у студенток, не занимающихся спортом, вызывает следующие эффекты: со стороны центральной нервной системы – при стабильных продуктивности труда и точности сенсомоторных реакций отмечается развитие торможения нервных процессов, а со стороны автономной нервной системы – повышение парасимпатической активности. В группе спортсменок относительно низкая продуктивность при выполнении тестов характеризуется стабильной точностью сенсомоторных реакций на фоне снижения суммы времени тормозных реакций и повышением активности симпатического отдела автономной нервной системы.

Ключевые слова: реактивность, автономная нервная система, центральная нервная система, студентки, умственное утомление, физическое утомление, вариабельность сердечного ритма, умственная нагрузка

© Байгужин П.А., Сашенков С.Л., 2025

Ответственный за переписку: Павел Азифович Байгужин, адрес: 454080, г. Челябинск, просп. Ленина, д. 76; e-mail: baiguzhinpa@susu.ru

Для цитирования: Байгузин, П. А. Реактивность нервной системы студенток при когнитивной нагрузке на фоне умственного и физического утомления / П. А. Байгузин, С. Л. Сашенков // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 5-16. – DOI 10.37482/2687-1491-Z224.

Original article

Reactivity of the Nervous System in Female Students Under Cognitive Load at Mental and Physical Fatigue

Pavel A. Baiguzhin* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5092-0943>
Sergey L. Sashenkov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>

*South Ural State University (National Research University)
(Chelyabinsk, Russia)

**South-Urals State Medical University
(Chelyabinsk, Russia)

Abstract. The specific requirements of educational and professional settings trigger compensatory mechanisms in students, being a high cost of adaptation. The **purpose** of this study was to examine the physiological responses of female students (athletes and non-athletes) to cognitive testing under fatigue conditions, with particular focus on the functional parameters of the nervous system. **Materials and methods.** The sample included 23 female students from South-Ural State Humanitarian Pedagogical University (13 non-athletes) and the Urals State University of Physical Culture (10 gymnasts). All subjects provided their informed consent to participate in the study. For non-athletes, examinations were performed during the semester in the afternoons under mental fatigue conditions. For athletes, examinations were performed during the pre-competition period in the afternoons under both mental and physical fatigue conditions. Sensorimotor parameters were used for the functional assessment of the central nervous system. Autonomic nervous system activity was evaluated through spectral analysis of heart rate variability. Weakly structured data was used as a model of cognitive load. **Results.** For non-athletes, stable performance and accurate sensorimotor reactions were recorded, coupled with increased inhibition and enhanced activity of the parasympathetic nervous system. For athletes, relatively low performance and accurate sensorimotor reactions were recorded, accompanied by reduced inhibitory reaction times and increased activity of the sympathetic nervous system.

Keywords: reactivity, autonomic nervous system, central nervous system, female students, mental fatigue, physical fatigue, heart rate variability, cognitive load

For citation: Baiguzhin P.A., Sashenkov S.L. Reactivity of the Nervous System in Female Students Under Cognitive Load at Mental and Physical Fatigue. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 5–16. DOI: 10.37482/2687-1491-Z224

Corresponding author: Pavel Baiguzhin, address: prosp. Lenina 76, Chelyabinsk, 454080, Russia; e-mail: baiguzhinpa@susu.ru

Очевидно, что выполнение условно специфических требований учебно-профессиональной деятельности запускает у студентов компенсаторные механизмы, активность которых отражает высокую цену адаптации организма к условиям образовательной среды.

Утомление определяется как функциональное состояние человека, проявляющееся в неспецифических изменениях физиологических функций, ряде субъективных ощущений, объединенных ощущением усталости, в результате выполнения интенсивной или длительной работы. При этом субъективно утомление выражается как усталость, которая не всегда синхронизируется с изменениями, протекающими в организме. Такая десинхронизация обусловлена степенью проявления качеств и свойств мотивационно-потребностной и волевой сфер личности [1]. Показано, что высокая умственная работоспособность в большей мере зависит от влияния внешних факторов [2], определяющих исходное состояние биоэлектрической активности головного мозга, чем от индивидуально-типологических особенностей организма [3].

Известно, что уровень физической или умственной работоспособности обусловлен спецификой деятельности, в основе которой различная скорость развития утомления, выраженного в снижении производительности работы. Продуктивность работы определяется степенью нарушений контроля со стороны центральной нервной системы (ЦНС), выражающихся в снижении точности, выносливости, а также силовых, скоростных характеристик на фоне повышения дискоординации и аритмичности движения.

Так, причиной утомления у спортсменов являются угнетение деятельности нервных центров и изменения внутренней среды организма вследствие кислородной недостаточности с дальнейшим развитием гипоксемии, снижением рН крови из-за увеличения содержания лактата [4]. Характер развития утомления у спортсменов зависит от ряда индивидуально-типологических параметров, половозрастных

особенностей и, конечно, квалификации (стажа) и специализации.

При умственном утомлении фиксируются снижение функциональной подвижности нервных процессов и развитие охранительного торможения, дефицит внутреннего координационного торможения в коре головного мозга, нарушение дифференцировок, ухудшение способности к образованию сложных доминант, снижение показателей когнитивных процессов: восприятия, памяти, внимания. Нейрофизиологи и нейропсихологи трактуют умственный труд как результат наиболее сложных комбинаций нервных процессов и гистохимических изменений в нейронах корково-подкорковых образований [5]. При этом системность работы мозга при умственном труде высока, обширна и включает большее количество систем и подсистем, чем при выполнении физических задач [6]. Безусловно, учет психофизиологических параметров, в частности нейродинамических характеристик нервной системы, детерминирующих темпераментальные особенности, в организации форм и методов обучения существенно повышает результативность студентов [7].

Анализ результатов исследований, проведенных за последние 10 лет, показал, что у студентов – представителей умственного труда к концу учебного дня признаки умственного утомления отмечаются в 80 % случаев [8, 9]. Наблюдаются повышение активности парасимпатического и снижение активности симпатического отделов автономной нервной системы (АНС) в регуляции сердечной деятельности [8]. Показано, что умственная работа, наряду с объективными параметрами утомления, вызывает снижение и субъективных показателей – ухудшаются самочувствие и активность [10].

В настоящий момент малоизученными остаются вопросы динамики умственной работоспособности у отдельных групп обучающихся, таких как магистранты, студенты заочной формы обучения, аспиранты [11]. В данном контексте практический интерес вызывают также данные о характере и особенностях развития

утомления, вызванного сочетанной нагрузкой, например физической тренировкой после учебного дня. Не менее значимы результаты изучения физиологических и психофизиологических реакций организма в ответ на дополнительную умственную нагрузку на фоне утомления, которое вызвано физической нагрузкой.

В отечественной литературе подобные исследования немногочисленны и проводятся в рамках концепции «двойной карьеры» [12]. Так, анализ психофизиологических характеристик студентов-спортсменов, обучающихся по стандартному учебному плану, выявил у них к концу учебного года значительные негативные сдвиги функционального уровня ЦНС и адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы на фоне совершенствования общего уровня саморегуляции [13]. Оценка временных параметров сенсомоторных реакций продемонстрировала относительно сниженный уровень функционального состояния ЦНС у студенток-спортсменок. Наличие ошибочных действий в ходе реализации психомоторных функций на фоне преобладания процессов торможения указывает на рост энтропии и развитие состояния утомления у студенток, сочетающих учебную и спортивную деятельность [12].

Работы зарубежных авторов, в которых изучены эффекты взаимодействия физического и умственного труда, достаточно многочисленны [14–16]. Исследователи в рамках нейрофизиологической теории утомления предполагают, что усталость, вызванная физической работой, может более эффективно устраняться во время отвлекающих периодов когнитивной деятельности, чем при пассивном отдыхе [16].

Следует отметить, что изучение механизмов утомления (равно как и восстановления) выходит далеко за рамки физиологии. Многоаспектность данного феномена оправдывает интерес со стороны целого ряда научных дисциплин.

Цель работы – выявить и сравнить показатели функционального состояния нервной системы у студенток (спортсменок и неспортсменок) при выполнении когнитивной пробы на фоне утомления.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 23 девушки, давшие добровольное информированное согласие. Испытуемые были разделены на группы: 1) студентки Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета (направление подготовки «Биология»), не занимающиеся спортом ($n = 13$; возраст $20,6 \pm 1,1$ года); 2) студентки Уральского государственного университета физической культуры, занимающиеся спортивной гимнастикой и имеющие квалификации кандидат в мастера спорта и мастер спорта ($n = 10$; возраст $19,8 \pm 1,4$ года). Всем участницам было рекомендовано в течение 24 ч до начала эксперимента воздерживаться от приема психоактивных веществ (алкоголя, кофеина), от приема пищи – в течение 2 ч. Критерием включения в выборку являлось отсутствие сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний на момент обследования; критерием исключения – предменструальная фаза овариально-менструального цикла (информация получена со слов испытуемых).

Обследование неспортсменок проводилось в межсессионный период (март) во второй половине дня (16–17 ч.) на фоне умственного утомления (после 8-часовых учебных аудиторных занятий: лекционных, практических); обследование спортсменок проходило в аналогичных условиях, но после дополнительной физической нагрузки – тренировочного занятия (предсоревновательный период подготовки). Эксперимент соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации (редакция 2013 года).

В качестве когнитивной пробы использовалась модель интеллектуальной нагрузки – задание, ориентированное на восприятие, обработку и переработку слабоструктурированной информации. В основе предложенной модели лежит комбинаторика букв – процедура составления слов по элементарным правилам словообразования. Каждая буква алфавита имеет свою ценность, выраженную в баллах (например, «А» – 1 балл, «Б» – 3 балла и т. п.). Оценка осуществлялась по следующим пока-

зателям: количество составленных слов; количество ошибок (в т. ч. повторов и несуществующих слов); количество баллов, рассчитанных из букв, составляющих новое слово; продуктивность работы (отношение количества баллов ко времени выполнения когнитивной пробы). В рамках обследования когнитивная проба была применена дважды: первый этап (10 мин) – задание выполнялось по инструкции, второй (10 мин) – аналогично, но с предложением испытуемым дополнительной релевантной информации, учет которой позволял увеличить количество баллов, а значит, и продуктивность работы [17].

Функциональное состояние ЦНС, в частности свойства нервных процессов, оценивалось с помощью тестов «Простая зрительно-моторная реакция» – ПЗМР (показатели: среднее время реакции, мс; среднеквадратичное отклонение времени реакции, мс; коэффициент точности Уиппла, у. е.) и «Реакция на движущийся объект» – РДО (показатели: среднее время реакции, мс; среднеквадратичное отклонение времени реакции, мс; число точных реакций, опережений и запаздываний; сумма времени опережений и запаздываний, мс; баланс торможения и возбуждения, %), реализованных на сертифицированном аппаратно-программном комплексе «НС-Психотест» («Нейрософт», г. Иваново, Россия). Функциональное состояние АНС, в т. ч. и вегетативная регуляция деятельности организма при выполнении когнитивной пробы, оценивалось по результатам спектрального анализа variability ритма сердца (эпоха – 300 с) с вычислением ряда показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); общей мощности спектра (TP, мс²); высокочастотного и низкочастотного компонентов мощности спектра (HF и LF, мс²); очень низкочастотного компонента мощности спектра (VLF, мс²), их относительных величин (%HF и %LF), в т. ч. выраженных в нормализованных единицах (HF_{norm} и LF_{norm}), а также их соотношения (LF/HF, у. е.). Регистрация ЭКГ проводилась во втором стандартном отведении на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр-8» («Нейрософт»,

г. Иваново, Россия) в положении сидя. Анализу подвергались эпохи ритмограммы с 5-й по 10-ю минуту (вторая половина первого этапа когнитивной пробы) и с 15-й по 20-ю минуту (вторая половина второго этапа когнитивной пробы).

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS Statistics 23.0. Для проверки статистической значимости полученных результатов использовались непараметрический Z-критерий Уилкоксона (внутригрупповые сравнения) и U-критерий Манна–Уитни (межгрупповые сравнения). Критический уровень значимости (p) при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05. Результаты в таблицах представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей, соответствующих 25-му и 75-му центилю, – $Me [Q_1; Q_3]$.

Результаты. При выполнении когнитивной пробы установлена относительно низкая продуктивность работы в группе спортсменок ($U = 20$; $Z = -2,79$; $p = 0,005$) при сравнительно малой вариабельности значений этого показателя (табл. 1, см. с. 10). Инструкция выполнения второго этапа тестирования предусматривала решение задачи с релевантной информацией, что выражено в практически одинаковом объеме выполненной работы у студенток сравниваемых групп.

При этом в группе спортсменок низкое качество работы выражено в меньшем количестве набранных баллов ($U = 22$; $Z = -1,67$; $p = 0,008$) на фоне сравнительно большего числа ошибочных действий ($U = 38,5$; $Z = -1,66$; $p = 0,096$). Когнитивные механизмы, обеспечивающие результативность решения комбинаторных задач, у спортсменок, пребывающих в состоянии утомления, вызванного физической нагрузкой, реализуются неэффективно.

В результате предварительного обследования были выявлены межгрупповые различия медианных значений среднеквадратичного отклонения времени реакции в тесте ПЗМР ($U = 32$; $Z = -2,050$; $p = 0,041$), указывающие на относительно низкую стабильность (высокую вариабельность) сенсомоторных реакций в группе

Таблица 1

Умственная работоспособность студенток, занимающихся и не занимающихся спортом, после выполнения этапов когнитивной пробы, $Me [Q_1; Q_3]$
 Mental performance in female students engaged and not engaged in sports, after completing the stages of the cognitive test, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель	Первый этап		Второй этап	
	Неспортсменки	Спортсменки	Неспортсменки	Спортсменки
Количество слов	43,0 [37,0; 47,0]	26,0 ⁺⁺ [24,0; 37,0]	41,0* [37,0; 51,0]	38,0** [32,0; 42,3]
Количество ошибок	2,0 [0; 7,0]	1,5 [1,0; 5,0]	1,0 [0; 2,0]	4,0 [3,0; 6,5]
Количество баллов	208,0 [153,0; 247,0]	126,5 ⁺⁺ [118,6; 174,8]	234,0** [201,0; 272,0]	189,0 ^{++*} [148,8; 197,3]
Продуктивность работы, у. е.	32,9 [16,5; 40,5]	11,3 ⁺⁺ [9,8; 16,3]	39,6** [30,1; 53,2]	21,7 ^{+++*} [15,1; 31,3]

Примечание. Установлены статистически значимые различия: *, ** – внутригрупповые при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ соответственно; ++ – межгрупповые при $p \leq 0,01$.

спортсменок (табл. 2). Данную особенность следует рассматривать как признак развития утомления, вызванного физической нагрузкой (тренировкой). После выполнения когнитивной пробы рассматриваемый показатель в сравниваемых группах стабилизировался.

У студенток, не занимающихся спортом, после когнитивной пробы наблюдалось снижение коэффициента точности Уиппла ($Z = -1,801$; $p = 0,07$), что отражает активацию механизмов мобилизации когнитивных функций. В группе спортсменок при сохранении среднего времени реакции снижалась вариабельность временных характеристик (размах) сенсомоторных реакций, что применительно к тесту ПЗМР может свидетельствовать о повышении концентрации внимания.

Однако анализ данных теста РДО выявил ряд особенностей, указывающих на признаки энергодефицитного состояния у студенток-неспортсменок. Изменение показателей после нагрузки говорит о том, что в сравниваемых группах число точных реакций имело тенденцию к увеличению. На это указывает снижение медиан среднеквадратичного отклонения

времени реакции: на 17,9 % у спортсменок и на 10,5 % – у неспортсменок ($p > 0,05$). Кроме того, количество запаздывающих реакций, характеризующих тормозные процессы, в группе неспортсменок после выполнения когнитивной пробы увеличилось вдвое, что сопровождалось также повышением суммы времени запаздываний на 57,6 % на фоне снижения суммы времени опережений на 38,4 % (см. табл. 2). В группе спортсменок при сохраняющемся числе запаздываний, напротив, отмечалось снижение суммы времени исследуемых реакций на 33,2 %. Таким образом, у неспортсменок наблюдалась неуравновешенность процессов в сторону преобладания торможения, на что указывает изменение баланса торможения и возбуждения ($Z = -2,411$; $p = 0,016$).

При оценке изменения функционального состояния АНС акцент был сделан на межгрупповых различиях показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у студенток сравниваемых групп до нагрузки (табл. 3, см. с. 12). На данном этапе медиана ТР была в 2 раза меньше в группе студенток-

Таблица 2

**Психофизиологические показатели студенток, занимающихся и не занимающихся спортом,
до и после выполнения когнитивной пробы, $Me [Q_1; Q_3]$
Psychophysiological parameters of female students engaged and not engaged in sports,
before and after the cognitive test, $Me [Q_1; Q_3]$**

Показатель	Тестирование до нагрузки		Тестирование после нагрузки	
	Неспортсменки	Спортсменки	Неспортсменки	Спортсменки
<i>Простая зрительно-моторная реакция</i>				
Среднее время реакции, мс	207,07 [197,07; 210,23]	204,63 [199,64; 207,75]	216,60 [195,62; 222,67]	205,80 [199,93; 210,47]
Среднеквадратичное отклонение времени реакции, мс	32,99 [27,41; 40,16]	45,83 ⁺ [33,25; 51,84]	36,05 [27,55; 43,56]	38,62 [29,37; 43,29]
Коэффициент точности Уиппла, у. е.	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [0,95; 1,00]	0,97 [0,94; 1,00]	1,00 [0,94; 1,00]
<i>Реакция на движущийся объект</i>				
Среднее время реакции, мс	-7,0 [-24,0; 12,0]	8,0 [-12,3; 21,5]	4,0 [-15,0; 27,0]	8,0 [0,8; 18,0]
Среднеквадратичное отклонение времени реакции, мс	57,0 [48,0; 126,0]	58,5 [50,0; 67,0]	51,0 [45,0; 140,0]	48,0 [40,8; 55,8]
Число точных реакций	16,0 [15,0; 20,0]	15,5 [15,0; 18,0]	17,0 [15,0; 20,0]	17,5 [16,0; 21,0]
Число опережений	6,0 [5,0; 10,0]	6,0 [3,3; 8,8]	4,0 [3,0; 6,0]	5,0 [3,3; 6,0]
Число запаздываний	4,0 [3,0; 10,0]	7,5 [5,3; 8,8]	8,0 [4,0; 10,0]	7,0 [3,5; 8,0]
Сумма времени опережений, мс	-472,0 [-960,0; -375,0]	-419,5 [-769,5; -235,8]	-291,0 [-940,0; -202,0]	-346,5 [-374,0; -206,8]
Сумма времени запаздываний, мс	309,0 [195,0; 710,0]	699,5 [352,8; 854,3]	487,0 [299,0; 952,0]	467,0 [283,5; 664,8]
Баланс торможения и возбуждения, %	-25,0 [-50,0; 29,0]	3,50 [-23,5; 39,0]	29,0* [-14,0; 58,0]	12,5 [-28,3; 37,3]

Примечание. Установлены статистически значимые различия: * – внутригрупповые при $p \leq 0,05$; + – межгрупповые при $p \leq 0,05$.

спортсменок, чем в группе сравнения ($U = 33$, $Z = -1,985$; $p = 0,047$). Зафиксированы относительно высокие абсолютные значения VLF у студенток-неспортсменок ($U = 34$, $Z = -1,923$; $p = 0,055$). Выявленные особенности указывают на специфику утомления у лиц сравниваемых групп.

Анализ межгрупповых различий исследуемых показателей после выполнения когнитивной пробы выявил ряд особенностей – изменений в механизмах регуляции АНС студентов (см. табл. 3). Так, HF у неспортсменок превышал в 2,5 раза таковой показатель у спортсменок ($U = 29$, $Z = -2,233$;

Таблица 3

Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у студенток, занимающихся и не занимающихся спортом, до и после выполнения когнитивной пробы, $Me [Q_1; Q_3]$
 Spectral analysis parameters of heart rate variability in female students engaged and not engaged in sports, before and after the cognitive test, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель	Тестирование до нагрузки		Тестирование после нагрузки	
	Неспортсменки	Спортсменки	Неспортсменки	Спортсменки
TP, мс ²	4250,0 [2870,0; 7042,0]	2025,0 ⁺ [1417,5; 2828,8]	3474,0 [2313,0; 4928,0]	3350,0 [1900,0; 3814,0]
HF, мс ²	1004,0 [360,0; 1920,0]	519,0 [519,0; 344,0]	1170,0 [686,0; 2120,0]	470,5 ⁺ [197,3; 893,8]
LF, мс ²	1104,0 [846,0; 1593,0]	814,0 [500,8; 978,8]	887,0 [822,0; 1241,0]	1297,5 [768,3; 1729,0]
VLF, мс ²	1979,0 [786,0; 2897,0]	535,5 ⁺ [487,0; 1023,5]	1590,0 [937,0; 1982,0]	1102,0 [854,3; 1384,5]
HF _{norm} , у. е.	45,2 [35,4; 51,6]	43,1 [23,1; 52,8]	58,0** [48,3; 72,0]	26,9*** [17,9; 35,4]
LF _{norm} , у. е.	54,8 [48,4; 64,6]	56,9 [47,2; 76,9]	42,0** [28,0; 51,7]	73,2*** [64,7; 82,1]
LF/HF	1,2 [0,9; 1,8]	1,3 [0,9; 3,4]	0,7** [0,40; 1,1]	2,8*** [1,8; 4,6]
%HF	23,8 [19,8; 34,1]	26,0 [13,1; 37,2]	36,0** [30,4; 43,0]	14,5*** [10,6; 24,3]
%LF	29,9 [25,3; 39,1]	37,1 [28,3; 47,1]	28,0 [19,0; 29,6]	44,7** [31,2; 45,2]
%VLF	34,4 [27,4; 49,1]	33,4 [23,5; 44,5]	35,4 [29,6; 49,1]	43,1 [29,8; 47,3]
ЧСС, уд/мин	73,0 [69,0; 82,0]	81,4 [72,8; 90,4]	67,0** [63,0; 76,0]	83,5 ⁺ [72,1; 90,6]

Примечание. Установлены статистически значимые различия: *, ** – внутригрупповые при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ соответственно; +, ++ – межгрупповые при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,005$ соответственно.

$p = 0,026$); выраженная ваготоническая реакция у студенток первой группы отражалась в изменении ряда показателей (HF_{norm}, %HF, ЧСС) и отличалась, например, в соотношении LF/HF ($U = 14$, $Z = -3,163$; $p = 0,002$).

Оценка внутригрупповых различий, отражающих степень влияния интеллектуальной нагрузки на регуляторные механизмы АНС, позволила установить специфичность вегетативных реакций у студенток сравниваемых

групп, пребывающих в состоянии сниженной работоспособности, вызванном умственной (неспортсменки) и сочетанной (спортсменки) нагрузкой.

Так, у неспортсменок в 1,7 раза снизился показатель LF/HF ($Z = -3,040$; $p = 0,002$) на фоне увеличения HF_{norm} ($Z = -2,760$; $p = 0,006$), %HF ($Z = -2,341$; $p = 0,019$) и снижения LF_{norm} ($Z = -2,760$; $p = 0,006$). У спортсменок, напротив, наблюдался противоположный эффект –

снизились %HF ($Z = -2,701$; $p = 0,007$) и HF_{norm} ($Z = -2,191$; $p = 0,028$) на фоне повышения LF_{norm} ($Z = -2,191$; $p = 0,028$). На правах тенденции отмечался также прирост абсолютного и относительного вклада в общую мощность спектра гуморально-метаболического компонента: VLF – в 2 раза ($Z = -1,682$; $p = 0,093$); %VLF – на 29,0 % ($Z = -1,682$; $p = 0,093$).

Обсуждение. Таким образом, характеризуя изменение исследуемых показателей функционального состояния ЦНС и АНС, можно заключить, что дополнительная интеллектуальная нагрузка для сравниваемых групп студенток вызывает следующие эффекты: со стороны ЦНС у студенток, не занимающихся спортом, при стабильной точности сенсомоторных реакций отмечается развитие торможения нервных процессов, а со стороны АНС – повышение парасимпатической активности. При этом качество работы и ее продуктивность в целом удовлетворительные. В группе спортсменок относительно низкая продуктивность при выполнении когнитивной пробы характеризуется оптимальными показателями функционального состояния ЦНС (стабильная точность сенсомоторных реакций на фоне снижения суммы времени тормозных реакций), а реактивность АНС – повышением симпатической активности регуляторных механизмов.

На фоне умственного утомления использование релевантной информации как способа активации когнитивной деятельности дает кратковременный эффект повышения качественно-количественных показателей умственной работоспособности (рост объема и продуктивности при увеличении количества ошибок). Нейродинамические эффекты, выраженные в повышении инертности нервных процессов, параллельно развивают гипердаптивное состояние АНС с включением в механизм регуляции сердечного ритма гуморально-метаболического компонента, парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.

При выполнении гимнастических упражнений утомление развивается вследствие снижения пропускной способности мозга и функционального состояния мышц (уменьшаются их сила и возбудимость, снижаются скорости сокращения и расслабления) [4]. Особенности гимнастических упражнений, многократного повторения их связок, наглядно отражают эффекты сочетания профессионально значимых физических и когнитивных задач. Одновременное решение физических и когнитивных задач рассматривается как неблагоприятный фактор с точки зрения эффективности деятельности, что проявляется в снижении показателей координации на фоне повышения утомляемости и производительности труда [15].

Полученные нами данные указывают на возможность применения когнитивной деятельности как способа сокращения времени восстановления после утомления, вызванного физической нагрузкой.

В целом мы солидарны с мнением А.А. Артеменкова о том, что нормирование физиологической активности студентов, ее соотношение с зонами активности [2], подбор вариантов сочетания физической и умственной нагрузок позволяют минимизировать риски возникновения неблагоприятных функциональных состояний, приводящих к перенапряжению, переутомлению и дезадаптации.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Установлена различная по степени реактивность ЦНС и АНС, выраженная в эффектах от выполнения дополнительной интеллектуальной работы на фоне умственного утомления, вызванного воздействием учебной нагрузки у студенток, не занимающихся спортом, и утомления, вызванного сочетанным воздействием учебной и тренировочной, – у студенток-спортсменок.

2. Для оценки реактивности АНС и ЦНС в указанных условиях целесообразно использо-

вать нормализованные и относительные показатели спектрального анализа variability сердечного ритма, суммы времени опережающих и запаздывающих реакций, а также интегральный показатель «баланс торможения и возбуждения» в тесте РДО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Байгужин П.А., Наумова К.А. Реактивность автономной нервной системы у лиц с различной мотивацией к выполнению функциональной нагрузки // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14, № 2. С. 96–107.
2. Артеменков А.А. Работоспособность и утомление у лиц умственного труда: понятие о зонах активности человека // Медицина труда и экология человека. 2020. № 1(21). С. 20–35.
3. Яценко М.В., Кайгородова Н.З. Индивидуальные особенности устойчивых и неустойчивых параметров ЭЭГ в контексте их взаимосвязи с показателями умственной работоспособности // Психолог. 2017. № 2. С. 9–18. <https://doi.org/10.7256/2409-8701.2017.2.22372>
4. Солодков А.С. Особенности утомления и восстановления спортсменов // Уч. зап. ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2013. № 6(100). С. 131–143.
5. Uyas K.S., Stratton T.D., Soares N.S. Sources of Medical Student Stress // Educ. Health (Abingdon). 2017. Vol. 30, № 3. P. 232–235. https://doi.org/10.4103/efh.efh_54_16
6. Barrett M., Georgoff P., Matusko N., Leininger L., Reddy R.M., Sandhu G., Hughes D.T. The Effects of Feedback Fatigue and Sex Disparities in Medical Student Feedback Assessed Using a Minute Feedback System // J. Surg. Educ. 2018. Vol. 75, № 5. P. 1245–1249. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2018.02.019>
7. Ильин Е.П. Типологические особенности проявления свойств нервной системы // Психология спорта в терминах, понятиях, междисциплинарных связях. М.: Нац. гос. ун-т физ. культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, 1996. 450 с.
8. Частоедова И.А., Спицин А.П., Новожилова Ю.А. Особенности проявлений умственного утомления у студентов младших курсов медицинского вуза // Вят. мед. вестн. 2019. № 4(64). С. 26–30.
9. Куулар А.С. Исследование умственной работоспособности студентов Тувинского государственного университета // Вестн. Тувин. гос. ун-та. № 2 Естеств. и с.-х. науки. 2015. № 2(25). С. 44–48.
10. Пучкова А.Н., Ткаченко О.Н., Дорохов В.Б. Экспериментальная модель исследования умственного утомления и адаптивной функции дневного сна для восстановления работоспособности // Эксперим. психология. 2013. Т. 6, № 1. С. 48–60.
11. Жукова О.В., Поцелуев Н.Ю., Шульц К.В., Нагорняк А.С., Швед О.И. Гигиеническая оценка работоспособности студентов при различных режимах обучения // Азимут науч. исследований: педагогика и психология. 2021. Т. 10, № 3(36). С. 317–320. <https://doi.org/10.26140/anip-2021-1003-0080>
12. Байгужин П.А., Макунина О.А., Шибкова Д.З. Нейродинамические маркеры в прогнозе психофизиологической надежности организма у молодежи, реализующей учебную и спортивную деятельность // Ресурсы жизнеспособности и стрессоустойчивости соврем. человека: психол., психофизиол., нейробиол., пед. аспекты. Челябинск: Полиграф-Мастер, 2021. С. 4–19.
13. Макунина О.А., Харина И.Ф. Психофизиологические характеристики студентов-спортсменов в условиях «двойной карьеры» // Психология. Психофизиология. 2022. Т. 15, № 4. С. 94–105.
14. Singh S., Aghazadeh F., Ray T.G. Interaction of Physical and Mental Work // Int. J. Occup. Saf. Ergon. 2002. Vol. 8, № 4. P. 451–463. <https://doi.org/10.1080/10803548.2002.11076547>
15. Mixer S., Mathiassen S.E., Jahncke H., Hygge S., Lyskov E., Hallman D.M., Lewis C. Effects of Combining Occupationally Relevant Physical and Cognitive Tasks. A Systematic Review // Ann. Work Expo. Health. 2023. Vol. 67, № 3. P. 303–319. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxac082>

16. Mathiassen S.E., Hallman D.M., Lyskov E., Hygge S. Can Cognitive Activities During Breaks in Repetitive Manual Work Accelerate Recovery from Fatigue? A Controlled Experiment // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 11. Art. № e112090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112090>

17. Байгузин П.А. Изменения функционального состояния нервной системы при обработке релевантной информации // Уч. зап. Крым. федер. ун-та им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2022. Т. 8, № 4. С. 3–12.

References

1. Baiguzhin P.A., Naumova K.A. Reactivity of the Autonomic Nervous System in Persons with Different Levels of Motivation for Exercise. *Psychol. Psychophysiol.*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 96–107 (in Russ.).

2. Artemenkov A.A. Efficiency and Deplicence in Persons of Mental Work: The Concept About Zones of Human Activity. *Occup. Health Hum. Ecol.*, 2020, no. 1, pp. 20–35 (in Russ.).

3. Yatsenko M.V., Kaygorodova N.Z. Individual'nye osobennosti ustoychivykh i neustoychivykh parametrov EEG v kontekste ikh vzaimosvyazi s pokazatelyami umstvennoy rabotosposobnosti [Individual Characteristics of Stable and Unstable EEG Parameters in the Context of Their Relationship with the Parameters of Cognitive Performance]. *Psikholog*, 2017, no. 2, pp. 9–18. <https://doi.org/10.7256/2409-8701.2017.2.22372>

4. Solodkov A.S. Osobennosti utomleniya i vosstanovleniya sportsmenov [Features of Fatigue and Restoration of the Athletes]. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*, 2013, no. 6, pp. 131–143.

5. Vyas K.S., Stratton T.D., Soares N.S. Sources of Medical Student Stress. *Educ. Health (Abingdon)*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 232–235. https://doi.org/10.4103/efh.efh_54_16

6. Barrett M., Georgoff P., Matusko N., Leininger L., Reddy R.M., Sandhu G., Hughes D.T. The Effects of Feedback Fatigue and Sex Disparities in Medical Student Feedback Assessed Using a Minute Feedback System. *J. Surg. Educ.*, 2018, vol. 75, no. 5, pp. 1245–1249. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2018.02.019>

7. Il'in E.P. Tipologicheskie osobennosti proyavleniya svoystv nervnoy sistemy [Typological Features of Manifestation of Properties of the Nervous System]. *Psikhologiya sporta v terminakh, ponyatiyakh, mezhdistsiplinarnykh svyazyakh* [Sport Psychology in Terms, Concepts and Interdisciplinary Connections]. Moscow, 1996. 450 p.

8. Chastodova I.A., Spitsin A.P., Novozhilova Yu.A. Osobennosti proyavleniy umstvennogo utomleniya u studentov mladshikh kursov meditsinskogo vuza [Peculiarities of Manifestation of Mental Fatigue in Junior Students of Medical University]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2019, no. 4, pp. 26–30.

9. Kuular A.S. Issledovanie umstvennoy rabotosposobnosti studentov Tuvinskogo gosudarstvennogo universiteta [Study of Students' Mental Health in the Tuvan State University]. *Vestnik Tuvinskogo gosudarstvennogo universiteta. No. 2 Estestvennye i sel'skokhozyaystvennye nauki*, 2015, no. 2, pp. 44–48.

10. Puchkova A.N., Tkachenko O.N., Dorokhov V.B. Eksperimental'naya model' issledovaniya umstvennogo utomleniya i adaptivnoy funktsii dnevnogo sna dlya vosstanovleniya rabotosposobnosti [Experimental Model Aimed to Study Mental Fatigue and Adaptive Function of a Daytime Nap for Restoration of Operational Capability]. *Eksperimental'naya psikhologiya*, 2013, vol. 6, no. 1, pp. 48–60.

11. Zhukova O.V., Potseluev N.Yu., Shul'ts K.V., Nagorniyak A.S., Shved O.I. Gigienicheskaya otsenka rabotosposobnosti studentov pri razlichnykh rezhimakh obucheniya [Hygienic Assessment of the Performance of Students at Different Modes of Training]. *Azimuth nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 317–320. <https://doi.org/10.26140/anip-2021-1003-0080>

12. Bayguzhin P.A., Makunina O.A., Shibkova D.Z. Neyrodinamicheskie markery v prognoze psikhofiziologicheskoy nadezhnosti organizma u molodezhi, realizuyushchey uchebnuyu i sportivnuyu deyatelnost' [Neurodynamic Markers in Predicting the Body's Psychophysiological Reliability in Young People Engaged in Educational and Sports Activities]. *Resursy zhiznesposobnosti i stressoustoychivosti sovremennogo cheloveka: psikhologicheskie, psikhofiziologicheskie, neyrobiologicheskie, pedagogicheskie aspekty* [Resources of Viability and Stress Resistance of a Modern Person: Psychological, Psychophysiological, Neurobiological, and Pedagogical Aspects]. Chelyabinsk, 2021, pp. 4–19.

13. Makunina O.A., Kharina I.F. Psychophysiological Characteristics of University Students in Dual Career Conditions. *Psychol. Psychophysiol.*, 2022, vol. 15, pp. 94–105 (in Russ.).

14. Singh S., Aghazadeh F., Ray T.G. Interaction of Physical and Mental Work. *Int. J. Occup. Saf. Ergon.*, 2002, vol. 8, no. 4, pp. 451–463. <https://doi.org/10.1080/10803548.2002.11076547>

15. Mixter S., Mathiassen S.E., Jahncke H., Hygge S., Lyskov E., Hallman D.M., Lewis C. Effects of Combining Occupationally Relevant Physical and Cognitive Tasks. A Systematic Review. *Ann. Work Expo. Health*, 2023, vol. 67, no. 3, pp. 303–319. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxac082>

16. Mathiassen S.E., Hallman D.M., Lyskov E., Hygge S. Can Cognitive Activities During Breaks in Repetitive Manual Work Accelerate Recovery from Fatigue? A Controlled Experiment. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11. Art. no. e112090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112090>

17. Bayguzhin P.A. Izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya nervnoy sistemy pri obrabotke relevantnoy informatsii [Changes in the Functional State of the Nervous System During the Processing of Relevant Information]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*, 2022, vol. 8, no. 4, pp. 3–12.

*Поступила в редакцию 10.10.2023 / Одобрена после рецензирования 27.07.2024 / Принята к публикации 01.11.2024.
Submitted 10 October 2023 / Approved after reviewing 27 July 2024 / Accepted for publication 1 November 2024.*



Научная статья
УДК 612.15
DOI: 10.37482/2687-1491-Z223

Особенности регионарного кровообращения у иностранных студентов на фоне локального холодового воздействия

Лаура Андреевна Товмасыан* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3571-9694>
Галина Александровна Севрюкова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3523>

*Волгоградский государственный медицинский университет
(Волгоград, Россия)

Аннотация. Физиологическая адаптация к резко континентальному климату Волгоградской области обуславливает успешную социокультурную адаптацию иностранных студентов. Первой в реакцию адаптации включается система кровообращения, определяя терморегуляцию и гомеостаз. **Цель** работы – оценка показателей регионарного кровообращения на участке «предплечье–кисть» у иностранных студентов на фоне локального холодового воздействия с помощью реовазографии верхних конечностей. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие индийские студенты Волгоградского государственного медицинского университета в возрасте 19–21 года ($n = 36$; средний возраст – $20,1 \pm 1,3$ года). Реограммы верхних конечностей регистрировались на приборе «Рео-Спектр 2» («Нейрософт», г. Иваново, Россия) в состоянии покоя, на фоне локального холодового воздействия на кисть левой руки и в период восстановления (1, 3, 5-я минуты). **Результаты.** Выявленная асимметрия кровообращения характеризуется снижением тонуса крупных артерий справа и преобладающим влиянием сосудистого компонента на компенсаторное повышение венозного тонуса. Сосудистая реактивность на фоне локального холодового воздействия может варьировать за счет несовершенности защитно-компенсаторных реакций. Холодовой сосудосуживающий эффект в большей степени реализовывался через активацию центральным контуром сердечной деятельности (констрикторная сосудистая реакция в сегменте «предплечье»), тогда как вазодилатация сосудов в сегменте «кисть» достигалась через срочную адаптивную реакцию сосудистого гладкомышечного компонента. В сегменте «кисть» кратковременное снижение тонуса сосудистой стенки прекапилляров в ответ на холодовое воздействие сменялось приспособительными реакциями кровотока в 1-ю минуту восстановления, что свидетельствует о возможном поступлении крови из артерий в вены через артериоло-венулярные анастомозы, минуя капиллярную сеть. Облегчение венозного оттока из региона к 5-й минуте восстановления отмечалось только справа, тогда как слева не обнаружено значимой дилатации сосудов, соотношенной с резервом сосудистого сопротивления холодовому воздействию. Авторами предложен индекс реактивности сосудов и определены показатели реовазографии, которые можно использовать как информативные критерии индивидуально-типологических различий адаптивной реакции организма иностранных студентов на холодовое воздействие.

© Товмасыан Л.А., Севрюкова Г.А., 2025

Ответственный за переписку: Галина Александровна Севрюкова, *адрес:* 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; *e-mail:* sevrykova2012@yandex.ru

Ключевые слова: реовазография верхних конечностей, регионарное кровообращение, сегмент «пред-плечье–кисть», холодовая проба, адаптация иностранных студентов

Для цитирования: Товмасын, Л. А. Особенности регионарного кровообращения у иностранных студентов на фоне локального холодового воздействия / Л. А. Товмасын, Г. А. Севрюкова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 17-25. – DOI 10.37482/2687-1491-Z223.

Original article

Specific Features of Regional Blood Flow During Local Exposure to Cold in Foreign Students

Laura A. Tovmasyan* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3571-9694>
Galina A. Sevriukova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3523>

*Volgograd State Medical University
(Volgograd, Russia)

Abstract. Physiological adaptation to the distinctly continental climate of the Volgograd Region underlies successful sociocultural adaptation of foreign students. The first to be activated in an adaptative response is the circulatory system, determining thermoregulation and homeostasis. The **purpose** of this research was to study the parameters of regional blood flow in the forearm–hand segment in foreign students in response to local cold stress using rheovasography of the upper limbs. **Materials and methods.** The study involved 36 Indian students of Volgograd State Medical University aged 19–21 years (mean age 20.1 ± 1.3 years). Rheograms of the upper limbs were recorded at rest, during local cold exposure of the left hand, and during the recovery period (1st, 3rd and 5th minutes) using Reo-Spektr 2 complex (Neurosoft, Ivanovo, Russia). **Results.** The identified blood flow asymmetry is characterized by a decreased tone of large arteries on the right and a predominant influence of the vascular component on the compensatory increase in the venous tone. Vascular reactivity at local cold exposure can vary due to the imperfection of protective and compensatory reactions. Cold-induced vasoconstriction was mostly realized through the activation of cardiac activity by the central circuit (vasoconstrictor response in the forearm segment), while vasodilation in the hand segment was achieved through an adaptive reaction of the vascular smooth muscle component. In the hand segment, a short-term decrease in the tone of the vascular wall of the precapillaries during local exposure to cold was followed by adaptive reactions of the blood flow in the 1st minute of recovery, indicating a possible flow of blood from the arteries into the veins through arteriovenous anastomoses, bypassing the capillary network. Improved venous outflow from the region by the 5th minute of recovery was recorded only on the right, while no significant vascular dilatation was detected on the left. The authors proposed a vascular reactivity index and determined rheovasography parameters that can be used as informative criteria for individual typological differences in the body's adaptive response to cold exposure in foreign students.

Keywords: rheovasography of the upper extremities, regional blood flow, forearm–hand segment, cold test, adaptation of foreign students

Corresponding author: Galina Sevriukova, address: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: sevryukova2012@yandex.ru

For citation: Tovmasyan L.A., Sevriukova G.A. Specific Features of Regional Blood Flow During Local Exposure to Cold in Foreign Students. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 17–25. DOI: 10.37482/2687-1491-Z223

Доля экспорта образовательных услуг российских высших учебных заведений растет от года к году¹. На данный момент достаточное внимание уделяется вопросам успешной долговременной социокультурной адаптации иностранных студентов, приезжающих в Россию для обучения, однако не учитывается, что ей предшествует срочная акклиматизация к климатогеографическим условиям региона проживания, эффективность которой зависит от физиологической адаптации жизнеобеспечивающих систем [1–4].

Волгоградская область характеризуется резко континентальным климатом, сезонным температурным перепадом от $-20,0 \pm 15,2$ °С зимой до $35,0 \pm 15,7$ °С летом. Суточные колебания температуры в осенне-весенний период могут достигать 8–12 °С и являются нежелательными для организма [5–7], особенно для иностранных студентов [8], приезжающих из стран с теплым климатом. Известно, что одной из первых в реакцию адаптации целостного организма включается система кровообращения, которая обеспечивает метаболические запросы организма, участвует в кислород-транспортном каскаде, реализует температурный гомеостаз [9, 10].

В связи с этим целью исследования явилась оценка показателей регионарного кровообращения на участке «предплечье–кисть» у иностранных студентов на фоне локального холодового воздействия с помощью реовазографии (РВГ) верхних конечностей.

Материалы и методы. В эксперименте участвовали юноши, прибывшие из Индии и ставшие студентами Волгоградского государственного медицинского университета ($n = 36$; средний возраст – $20,1 \pm 1,3$ года). Все они дали

добровольное информированное согласие. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года) и было одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (протокол № 2022/154 от 03.11.2022). Эксперимент проводился в осенний период в помещении с комфортной температурой (19–22 °С) в первой половине дня. При проведении РВГ («Рео-Спектр 2», «Нейрософт», г. Иваново, Россия) применялась технология продольного наложения ленточных электродов из электропроводящей ткани, смоченных физиологическим раствором. Проксимальный электрод накладывался в области локтевой ямки, «общий» электрод – на лучезапястный сустав, дистальный электрод – в области основания пальцев кисти левой руки вокруг тыльно-ладонной поверхности.

Регистрация показателей РВГ на участке «предплечье–кисть» выполнялась трижды: до локального холодового воздействия (фон), во время него, на 1, 3 и 5-й минутах восстановительного периода (ВП). Обследуемые находились в положении сидя, в состоянии спокойного бодрствования. Локальное холодовое воздействие достигалось путем погружения кисти левой руки в холодную воду (4 °С) на 4 мин [5].

Анализ реовазограммы включал левостороннее и правостороннее сопоставление показателей в динамике, а также симметричное сравнение – сопоставление степени отклонения показателей с использованием предложенного нами индекса реактивности сосудов (у. е.): $ИРС = \ln (B/ХП)$, где B – показатели РВГ, полученные на 1, 3 и 5-й минутах ВП (B_1, B_3, B_5 соответственно); $ХП$ – показатель РВГ, полученный

¹Минобрнауки России разрабатывает механизмы по увеличению численности иностранных студентов в России // М-во науки и высш. образования Рос. Федерации: [офиц. сайт]. URL: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/84114/> (дата обращения: 02.12.2024).

во время холодовой пробы; знаки « \leftrightarrow » и « \rightarrow » показывают направленность изменений – уменьшение или увеличение исследуемого параметра кровотока).

Исследовались амплитудно-частотный показатель (у. е.): $АПЧ = RI/T_{кардио}$ (RI – реографический индекс, у. е.; $T_{кардио}$ – длительность кардиоцикла, с); модуль упругости (%): $МУ = \alpha/T_{кардио}$ (α – время восходящей части волны, с); индекс быстрого наполнения, характеризующий тонус крупных артерий (%): $ИБН = A_{сист}/A_{арт}$ ($A_{арт}$ – амплитуда артериальной составляющей волны, Ом; $A_{сист}$ – амплитуда волны, соответствующая наиболее выраженному пику первой производной, Ом); дикротический индекс (%): $ДИК = A_{инц}/A_{арт}$ ($A_{инц}$ – амплитуда реограммы на уровне инцизуры, Ом); соотношение «притока-оттока» (у. е.): $П-О = \alpha/T_{кат}$ ($T_{кат}$ – длительность катакроды, с); показатель венозного оттока (ПВО, %). ИРС рассчитывался по АПЧ, ИБН, ДИК, ПВО с определением разницы показателей (dX, у. е.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета IBM SPSS, v. 26.0. В большинстве случаев распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения, в связи с этим в работе для сравнения двух связанных выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона (медиана, первый и третий квартили – $Me [Q_1; Q_3]$), для сравнения множества связанных выборок – ранговый дисперсионный анализ Фрийдмана с поправкой Бонферрони, т. к. исследование включало 5 этапов. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Фоновые показатели РВГ на участке «предплечье–кисть» у индийских студентов находились в пределах физиологической нормы. Сравнительный анализ фоновых данных справа и слева позволил выявить значимые различия тонуса и эластичности сосудов в сегменте «предплечье», а именно сниженный тонус артериального русла и повышенный венозный тонус справа по показателям МУ (слева – 11,09 [10,3; 13,5] %; справа – 11,00 [7,23; 11,3] %; $p = 0,005$),

ИБН (слева – 40,5 [35,4 43,8] %; справа – 50,0 [38,5; 52,2] %; $p = 0,009$), П-О (слева – 0,123 [0,11; 0,154] у. е.; справа – 0,116 [0,079; 0,133] у. е.; $p = 0,009$). Данный факт не противоречит асимметричности функционирования парных органов и участков организма [11] и определяется преобладающей регуляцией сосудистого тонуса одним из отделов вегетативной нервной системы (симпатическим, парасимпатическим). По нашему мнению, полученные результаты, с одной стороны, требуют проведения дальнейших исследований, с другой – возможно, характеризуют функциональную асимметрию кровоснабжения верхних конечностей, обусловленную доминирующим участием одной из рук в повседневной жизни.

При локальном холодовом воздействии на кисть левой руки отмечалось изменение показателей кровотока на участке «предплечье–кисть» как слева, так и справа. По АЧП, характеризующему интенсивность артериального кровотока, установлены однонаправленные реакции к 5-й минуте ВП. В сегменте «предплечье» справа отмечалось повышение АЧП_{Б5} (1,486 [0,775; 1,756] у. е.) относительно АЧП_{ХП} (1,243 [1,204; 2,129] у. е.; $p = 0,043$), АЧП_{Б3} (1,324 [1,095; 1,69] у. е.; $p = 0,002$) и слева – аналогичное изменение показателей на уровне тенденции ($p = 0,052$); в сегменте «кисть» также фиксировалось повышение АПЧ к 5-й минуте ВП после локальной холодовой стимуляции: справа АПЧ_{Б5} (1,502 [1,171; 2,265] у. е.) был больше АПЧ_{ХП} (1,204 [0,645; 1,929] у. е.; $p = 0,0001$), АПЧ_{Б1} (1,175 [1,043; 2,097] у. е.; $p = 0,0001$) и слева АПЧ_{Б5} (1,068 [0,904; 1,449] у. е.) превышал АПЧ_{Б1} (0,971 [0,736; 1,061] у. е.; $p = 0,001$), АПЧ_{Б3} (1,054 [0,936; 1,33] у. е.; $p = 0,043$).

Интересными для понимания функциональных возможностей системы кровообращения оказались результаты сравнения ИРС, рассчитанных по сегменту «кисть». При локальном холодовом воздействии на кисть левой руки выявлены адекватные зональные сосудистые ответы (относительно фоновых показателей РВГ), а именно справа – отсутствие реакции (АПЧ в среднем изменился с 1,319 у. е. (АПЧ_{фон}) до 1,31 у. е. (АПЧ_{ХП})) и

слева – снижение АЧП в среднем с 1,159 у. е. ($АЧП_{фон}$) до 1,04 у. е. ($АЧП_{ХП}$) за счет уменьшения длительности кардиоциклов и повышения частоты сердечных сокращений.

При симметричном сравнении ИРС, рассчитанных по АЧП ($ИРС_{АЧП}$), установлена следующая динамика реактивности сосудов слева В1–В3–В5 относительно ХП: $-0,197$; $+0,1032$; $+0,0021$ у. е., свидетельствующая о продолжающейся констрикторной реакции в 1-ю минуту ВП и реакции вазодилатации к 3–5-й минутам. Отсутствие непосредственного холодового воздействия на кисть правой руки позволило установить сопряженную нарастающую реакцию вазодилатации сосудов справа к 5-й минуте ВП: $+0,216$; $+0,408$; $+0,371$ у. е. (рис. 1). Следует обратить особое внимание на то, что различия

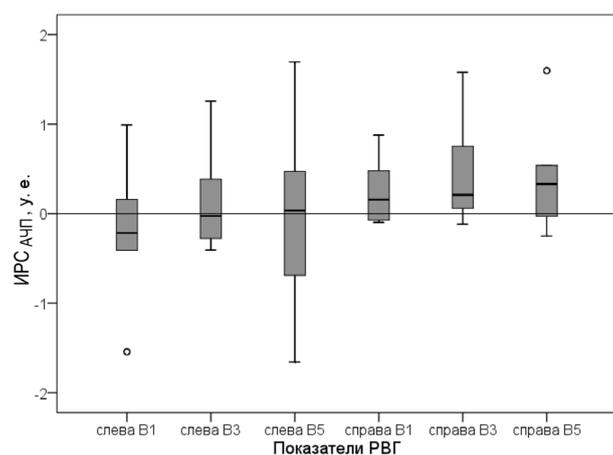


Рис. 1. Сосудистая реактивность по интенсивности артериального кровотока на разных минутах ВП после холодового воздействия у индийских студентов (столбец с чертой – медиана и квартили, усики – минимальное и максимальное значения, точки – выбросы)

Fig. 1. Vascular reactivity in Indian students according to the intensity of arterial blood flow in different minutes of the recovery period after cold exposure (column with a line – median and quartiles, whiskers – minimum and maximum values, dots – outliers)

$ИРС_{АЧП}$ (dX) на 3-й минуте ВП по отношению к 1-й и на 5-й минуте ВП по отношению к 1-й как слева ($АЧП_{В3-В1} = 0,300$ у. е.; $АЧП_{В5-В1} = 0,194$ у. е.), так и справа ($АЧП_{В3-В1} = 0,192$ у. е.; $АЧП_{В5-В1} = 0,154$ у. е.) не имеют значимых раз-

личий ($p_{В3-В1} = 0,37$; $p_{В5-В1} = 0,5$), что свидетельствует о внутригрупповой неоднородности сосудистых реакций на холодовое воздействие в сегменте «кисть» (широкий межквартильный диапазон: справа $dX_{В3-В1} - [0,036; 0,272]$ у. е.; $dX_{В5-В1} - [0,029; 0,479]$ у. е.; слева $dX_{В3-В1} - [0,034; 0,275]$ у. е.; $dX_{В5-В1} - [0,114; 0,439]$ у. е.) и возможности использования вариабельности АЧП для определения информативных критериев индивидуально-типологических различий адаптивной реакции.

Оценка ИБН позволила установить повышение уровня тонуса крупных артерий на фоне локального холодового воздействия слева как в сегменте «предплечье» (ИБН снизился к 1-й ($ИБН_{В1} = 44,4 [24,2; 56,8] \%$; $p = 0,007$) и 3-й ($ИБН_{В3} = 40,5 [37,07; 45,6] \%$; $p = 0,007$) минутам ВП относительно $ИБН_{ХП} = 45,9 [40,9; 48,8] \%$), так и в сегменте «кисть» (ИБН снизился к 1-й минуте ($ИБН_{В1} = 40,6 [35,2; 53,1] \%$; $p = 0,001$) относительно $ИБН_{ХП} = 45,9 [43,7; 55,0] \%$). С правой стороны однотипные реакции отмечены только в сегменте «кисть» (ИБН снизился к 1-й ($ИБН_{В1} = 37,8 [29,4; 47,7] \%$; $p = 0,001$) и 3-й ($ИБН_{В3} = 41,5 [33,1; 46,4] \%$; $p = 0,002$) минутам относительно $ИБН_{ХП} = 44,3 [40,1; 52,7] \%$).

Сопоставление симметричных ИРС, рассчитанных по ИБН, не выявило значимых различий и не противоречит пониманию того, что у испытуемых достаточно выражены эластические свойства амортизирующих сосудов (аорты и прилегающих к ней крупных сосудов), обуславливающие сосудистое ремоделирование в фазе быстрого изгнания крови левым желудочком сердца.

Анализ кровотока на участке «предплечье–кисть» по ДИК позволил выявить в целом однонаправленные зональные сосудистые реакции. После локального холодового воздействия на кисть левой руки установлено значимое повышение тонуса сосудов в сегменте «предплечье» на 1–3-й минутах ВП: слева $ДИК_{В1} = 70,5 [28,6; 82,1] \%$, $ДИК_{ХП} = 26,6 [8,94; 28,2] \%$ ($p = 0,001$) и справа $ДИК_{В3} = 37,3 [27,8; 44,9] \%$, $ДИК_{ХП} = 26,7 [14,7; 31,3] \%$ ($p = 0,002$). Однако слева в сегменте «кисть» кратковременное снижение тонуса сосудистой стенки прекапилляров при

холодовом воздействии по сравнению с фоновыми значениями ($\text{ДИК}_{\text{ХП}} = 27,1 [16,3; 41,2] \%$, $\text{ДИК}_{\text{фон}} = 28,7 [23,8; 38,2] \%$; $p = 0,007$) сменялось приспособительными изменениями кровоснабжения в период восстановления – повышением $\text{ДИК}_{\text{В1}}$ ($36,0 [14,0; 76,8] \%$) относительно $\text{ДИК}_{\text{ХП}}$ ($27,1 [16,3; 41,2] \%$; $p = 0,001$). Это возможно при поступлении крови из артерий в вены через артериоло-венулярные анастомозы, минуя капиллярную сеть [12, 13]. Справа в сегменте «кисть» установлено сопряженное нарастание ДИК к 1-й минуте ВП относительно холодной пробы ($\text{ДИК}_{\text{В1}} = 37,4 [31,2; 67,9] \%$; $\text{ДИК}_{\text{ХП}} = 31,1 [24,3; 41,4] \%$; $p = 0,043$).

Симметричный анализ реактивности прекапилляров в сегменте «кисть» по их сосудистому тону (ИРС_{ДИК}) позволил выявить на 1-й минуте ВП проявление гипертонуса в большей степени слева по сравнению с таковым показателем справа (слева ИРС_{ДИК} = +0,641 у. е.; справа ИРС_{ДИК} = +0,062 у. е.; $p = 0,018$). При этом отсутствие значимости различий степени снижения тонуса прекапилляров к 5-й минуте ВП свидетельствует об экономически целесообразной для организма тактике центральных регулирующих влияний, т. е. идентичный командный паттерн получают эффекторы как левой, так и правой сторон. Разница значений ИРС_{ДИК}, обусловленная широким межквартильным диапазоном, слева ($dX_{\text{В5-В1}} - [-0,91; -0,315]$ у. е.) по отношению к таковому показателю справа ($dX_{\text{В5-В1}} - [-0,887; 0,099]$ у. е.) к 5-й минуте ВП не имела значимых различий ($p_{\text{В5-В1}} = 0,24$) и позволяет нам отнести ДИК к одному из переменных показателей РВГ.

Анализ динамики состояния венозного оттока из исследуемого участка на фоне локальной холодной стимуляции показал, с одной стороны, отсутствие пресистолической волны на реограмме, свидетельствующее о нормальном тоне вен у молодых индийских студентов, а с другой – затруднение венозного оттока в соответствии с возможностями констрикторной иннервации вен. ПВО повышался на фоне холодной пробы независимо от сегмента и латеральной зональности (сегмент «предплечье»: справа $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 8,0 [1,0; 20,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{фон}} = 2,0 [1,0; 3,0] \%$

($p = 0,001$); слева $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 8,0 [2,0; 28,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{фон}} = 2,0 [1,0; 5,0] \%$ ($p = 0,04$); сегмент «кисть»: справа $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 11,0 [5,0; 18,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{фон}} = 5,0 [3,0; 8,0] \%$ ($p = 0,004$); слева $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 5,0 [2,0; 13,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{фон}} = 2,0 [1,0; 4,0] \%$ ($p = 0,04$). При этом облегчение венозного оттока из региона к 5-й минуте ВП отмечалось только справа (сегмент «предплечье»: $\text{ПВО}_{\text{В5}} = 4,0 [1,0; 8,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 8,0 [1,0; 20,0] \%$ ($p = 0,011$); сегмент «кисть»: $\text{ПВО}_{\text{В5}} = 5,0 [2,0; 6,0] \%$, $\text{ПВО}_{\text{ХП}} = 11,0 [5,0; 18,0] \%$ ($p = 0,001$), тогда как слева не обнаружено значимой дилатации сосудов скелетных мышц, соотношенной с резервом сопротивления холодному воздействию.

Ответная сосудистая реакция находит свое подтверждение при симметричном сравнении ИРС, рассчитанных по ПВО: в сегменте «кисть» слева $\text{ИРС}_{\text{ПВО}} = -0,182 [-0,287; 0,03]$ у. е.; справа $\text{ИРС}_{\text{ПВО}} = 0,81 [-1,09; -0,32]$ у. е. Однако значимые латеральные различия отмечались лишь на 5-й минуте ВП ($p = 0,07$) (рис. 2).

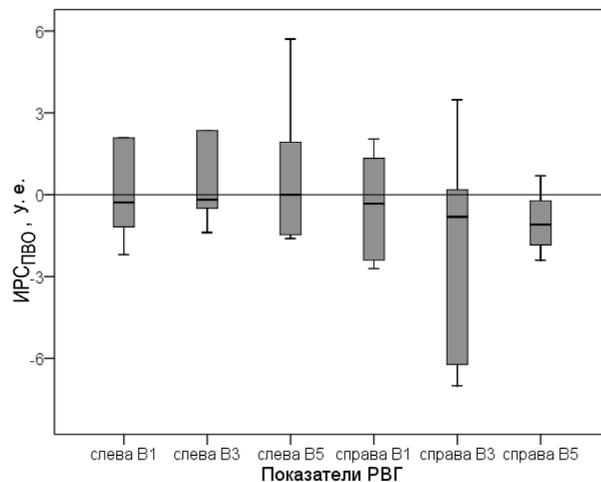


Рис. 2. Сосудистая реактивность по состоянию венозного оттока на разных минутах ВП после холодного воздействия у индийских студентов (столбец с чертой – медиана и квартили, усики – минимальное и максимальное значения, точки – выбросы)

Fig. 2. Vascular reactivity in Indian students according to the state of the venous outflow in different minutes of the recovery period after cold exposure (column with a line – median and quartiles, whiskers – minimum and maximum values, dots – outliers)

Обсуждение. Обобщение полученных данных РВГ позволило увидеть, что сосудистая реактивность на участке «предплечье–кисть» у индийских студентов на фоне локального холодового воздействия может варьировать за счет несовершенности защитно-компенсаторных реакций, ответные реакции проявляются в виде внутригрупповой неоднородности на холодовую стимуляцию периферических термочувствительных рецепторов кожи. Холодовой сосудосуживающий эффект в большей степени реализовывался через активацию центральным контуром сердечной деятельности (констрикторная сосудистая реакция в сегменте «предплечье»), тогда как вазодилатация сосудов в сегменте «кисть» достигалась через срочную адаптивную реакцию сосудистого гладкомышечного компонента.

Выявленная асимметрия кровоснабжения на участке «предплечье–кисть», характеризующаяся снижением интегрального тонуса крупных артерий справа в пределах физиологической нормы и компенсаторным повышением венозного тонуса, обусловлена преобладающим влиянием сосудистого компонента, т. к. длительность кардиоцикла и сердечный выброс тождественны как для левой, так для правой сторон, а также возможным доминирующим участием одной из рук в повседневной жизни.

Совокупность адаптивных изменений в ответ на локальное холодовое воздействие на контралатеральной стороне характеризовалась схожими однонаправленными реакциями. Однако значимость различий показателей изменения кровоснабжения в восстановительный период в большей степени выявлена на стороне

непосредственной холодовой стимуляции. При этом слева в сегменте «кисть» регистрировались срочные специфичные реакции: кратковременное снижение тонуса сосудистой стенки прекапилляров в момент холодового воздействия сменялось приспособительными реакциями кровотока в 1-ю минуту ВП, что свидетельствует о возможном поступлении крови из артерий в вены через артериоло-веноулярные анастомозы, минуя капиллярную сеть.

Выявлено затруднение венозного оттока независимо от сегмента и латеральной зональности, но в соответствии с возможностями констрикторной иннервации вен. При этом облегчение венозного оттока из региона к 5-й минуте ВП отмечалось только справа, тогда как слева не обнаружено значимой дилатации сосудов, соотношенной с резервом сосудистого сопротивления холодовой стимуляции.

Определены вариабельные показатели системы кровообращения по данным РВГ верхних конечностей на участке «предплечье–кисть» (АПЧ, ДИК и ПВО), которые могут использоваться как информативные критерии для установления индивидуально-типологических различий адаптивной реакции организма иностранных студентов на холодовое воздействие.

Локальное холодовое воздействие на терморепторы кожи приводит к выраженным изменениям периферической гемодинамики, что следует учитывать при разработке рекомендаций по оптимизации функциональных резервов организма иностранных студентов из теплых стран в процессе их адаптации к новым климатическим условиям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Нарутдинов Д.А., Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Разгулин С.А., Потехина Н.Н. Оценка риска здоровью по показателям холодового воздействия на территориях региона с различными типами климата // Медицина труда и экология человека. 2021. № 3(27). С. 109–123. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10308>
2. Гудков А.Б., Попова О.Н., Пащенко А.В. Физиологические реакции человека на локальное холодовое воздействие. Архангельск: Сев. гос. мед. ун-т, 2012. 145 с.

3. Fedotova V.A. International Students' Adaptation in Russia: Its Varying Due to the Student's Culture of Origin // Bull. Kemerovo State Univ. 2021. Vol. 23, № 4. P. 995–1004. <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2021-23-4-995-1004>

4. Khomushku O.M., Kukhta M.S., Raitina M.Yu. Socio-Cultural Adaptation of Tuvan Students in Educational Environment of Tomsk // J. S. Fed. Univ. Humanit. Soc. Sci. 2020. Vol. 13, № 7. P. 1137–1143. <https://doi.org/10.17516/1997-1370-0631>

5. Аверьянова И.В. Ответные реакции кардиогемодинамики при локальном холодовом воздействии у жителей приморской и континентальной зон Магаданской области // Экология человека. 2021. № 10. С. 29–36. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>

6. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Стратегия адаптивных перестроек функциональных систем укорененных европеоидов – уроженцев различных поколений Северо-Востока России // Экология человека. 2023. Т. 30, № 4. С. 259–273. <https://doi.org/10.17816/humeco321856>

7. Коробицына Е.В. Физиологические реакции сердечно-сосудистой системы на локальное охлаждение кожи кисти и стопы: дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2023. 138 с.

8. Ibrahim Y.M., Bondarenko D.S. The Problem of Adaptation of Foreign Students to Study at a Medical University in Russia // Молодеж. инновац. вестн. 2023. Т. 12, № S2. С. 650–654.

9. Son J.-Y., Liu J.C., Bell M.L. Temperature-Related Mortality: A Systematic Review and Investigation of Effect Modifiers // Environ. Res. Lett. 2019. Vol. 14, № 7. Art. № 073004. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ab1cdb>

10. Коробицына Е.В., Гудков А.Б., Попова О.Н., Щербина Ю.Ф. Особенности сократимости миокарда у лиц юношеского возраста при холодовом воздействии на стопу // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 4. С. 459–462. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z084>

11. Кулакова Т.Б., Никольский В.С. Изменение региональной вегетативной реактивности у лиц с асимметрией артериального давления // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2012. № 1. С. 82–83.

12. Логинова Н.К., Гусева И.Е. Реовазография и ультразвуковая доплерография сосудов пальца кисти // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т. 3, № 2(12). С. 76–78.

13. Максимов А.Л., Харин А.В. Состояние микроциркуляции при локальном холодовом воздействии и влияние тренировок с респирацией // Морфология. 2018. Т. 153, № 2. С. 31–36.

References

1. Narutdinov D.A., Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Razgulin S.A., Potekhina N.N. Health Risk Assessment by Cold Exposure Indicators in Area with Different Climate Types. *Occup. Health Hum. Ecol.*, 2021, no. 3, pp. 109–123 (in Russ.). <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10308>

2. Gudkov A.B., Popova O.N., Pashchenko A.V. *Fiziologicheskie reaktsii cheloveka na lokal'noe kholodovoe vozdeystvie* [Human Physiological Responses to Local Cooling]. Arkhangelsk, 2012. 145 p.

3. Fedotova V.A. International Students' Adaptation in Russia: Its Varying Due to the Student's Culture of Origin. *Bull. Kemerovo State Univ.*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 995–1004. <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2021-23-4-995-1004>

4. Khomushku O.M., Kukhta M.S., Raitina M.Yu. Socio-Cultural Adaptation of Tuvan Students in Educational Environment of Tomsk. *J. Sib. Fed. Univ. Humanit. Soc. Sci.*, 2020, vol. 13, no. 7, pp. 1137–1143. <https://doi.org/10.17516/1997-1370-0631>

5. Aver'yanova I.V. Cardiohemodynamic Response to Local Cold Exposure Among Men from Coastal and Inland Zones of the Magadan Region. *Ekologiya cheloveka*, 2021, no. 10, pp. 29–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>

6. Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Adaptation of Functional Systems in Different Generations of Caucasians in the North-East of Russia. *Ekologiya cheloveka*, 2023, vol. 30, no. 4, pp. 259–273 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/humeco321856>

7. Korobitsyna E.V. *Fiziologicheskie reaktsii serdechno-sosudistoy sistemy na lokal'noe okhlazhdenie kozhi kisti i stopy* [Physiological Responses of the Cardiovascular System to Local Cooling of the Skin of the Hand and Foot: Diss.]. Arkhangelsk, 2023. 138 p.

8. Ibrahim Y.M., Bondarenko D.S. The Problem of Adaptation of Foreign Students to Study at a Medical University in Russia. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*, 2023, vol. 12, no. S2, pp. 650–654.

9. Son J.-Y., Liu J.C., Bell M.L. Temperature-Related Mortality: A Systematic Review and Investigation of Effect Modifiers. *Environ. Res. Lett.*, 2019, vol. 14, no. 7. Art. no. 073004. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ab1cdb>

10. Korobitsyna E.V., Gudkov A.B., Popova O.N., Shcherbina Yu.F. Myocardial Contractility in Young People During Cold Exposure of the Foot. *J. Med. Biol. Res.*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 459–462. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z084>

11. Kulakova T.B., Nikol'skiy V.S. Izmenenie regional'noy vegetativnoy reaktivnosti u lits s asimmetriy arterial'nogo davleniya [Change of the Regional Vegetative Reactivity at Persons with Asymmetry of Arterial Pressure]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 2012, no. 1, pp. 82–83.

12. Loginova N.K., Guseva I.E. Reovazografiya i ul'trazvukovaya dopplerografiya sosudov pal'tsa kisti [Reovasography and Ultrasound Dopplerography of Finger]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 76–78.

13. Maksimov A.L., Kharin A.V. Sostoyanie mikrotsirkulyatsii pri lokal'nom kholodovom vozdeystvii i vliyanie trenirovok s rerespiratsiy [The Characteristics of Microcirculation During Local Exposure to Cold and the Effect of Rebreathing Training]. *Morfologiya*, 2018, vol. 153, no. 2, pp. 31–36.

Поступила в редакцию 22.03.2024 / Одобрена после рецензирования 17.06.2024 / Принята к публикации 01.11.2024.
Submitted 22 March 2024 / Approved after reviewing 17 June 2024 / Accepted for publication 1 November 2024.



Научная статья

УДК 611.366.018.6

DOI: 10.37482/2687-1491-Z225

Особенности организации интерстициального компонента мышечной ткани желчного пузыря морских свинок

Андрей Леонидович Зашихин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6387-9719>

Юрий Витальевич Агафонов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-9293>

Ольга Васильевна Долгих* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2855-3160>

Елена Николаевна Башилова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Интерстициальные клетки Кахаля (ИКК), а также ИКК-подобные клетки были описаны различными авторами в мышечной ткани предсердий и бронхов, поджелудочной и молочной желез, мочеточнике и плаценте. Предполагается, что данные клетки имеют значительное влияние на регуляцию спонтанной ритмической деятельности гладких миоцитов (ГМ) внутренних органов. Вопрос о четких цитологических дефинициях этих клеток остается открытым. **Цель** исследования – выявление ИКК в различных отделах мышечной оболочки желчного пузыря и анализ соотношения ИКК, ГМ и ИКК-подобных клеток – телоцитов (ТЦ) в указанных зонах. **Материалы и методы.** Изучены фрагменты мышечной оболочки стенки шейки, тела и дна желчного пузыря, взятые от 5 морских свинок. Все животные содержались в специальном помещении в условиях стандартного пищевого режима. Проведено иммуноцитохимическое исследование на c-kit-рецептор тирозинкиназы (CD117). Для оценки количественного соотношения ГМ, ИКК и ТЦ был использован метод анализа изолированных клеток, полученных оригинальным методом прицельной клеточной диссоциации, позволяющий идентифицировать морфологические характеристики клеток. **Результаты.** В составе ГМ стенки желчного пузыря на светооптическом уровне удалось идентифицировать клеточные элементы, существенно отличающиеся по своей морфологии от классических миоцитов. Количественный анализ свидетельствует о том, что соотношение ГМ, ИКК и ТЦ варьирует в различных отделах желчного пузыря. Отсутствие специфических маркеров для идентификации ТЦ указывает на неоднородность их популяции или способность дифференцироваться в другие клеточные типы. Можно констатировать отсутствие четких представлений о структурно-функциональной организации ИКК, ТЦ и их вероятной роли в поддержании структурного гомеостаза органов, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахаля, телоциты, гладкие миоциты, гладкая мышечная ткань, желчный пузырь, метод прицельной клеточной диссоциации, морская свинка

© Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Долгих О.В., Башилова Е.Н., 2025

Ответственный за переписку: Елена Николаевна Башилова, адрес: 163000, Россия, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: ebashilova@mail.ru

Для цитирования: Особенности организации интерстициального компонента мышечной ткани желчного пузыря морских свинок / А. Л. Зашихин, Ю. В. Агафонов, О. В. Долгих, Е. Н. Башилова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 26-34. – DOI 10.37482/2687-1491-Z225.

Original article

Organization of the Interstitial Component of Gallbladder Muscle Tissue in Guinea Pigs

Avdrey L. Zashikhin* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6387-9719>

Yuriy V. Agafonov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-9293>

Olga V. Dolgikh* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2855-3160>

Elena N. Bashilova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

Abstract. Interstitial cells of Cajal (ICCs) and ICC-like cells have been described by various authors in the muscle tissue of atria, bronchi, pancreas, mammary gland, ureter, and placenta. It is assumed that these cells have a significant influence on the regulation of spontaneous rhythmic activity of smooth myocytes (SMs) of internal organs. However, the question of clear cytological definitions of these cells remains open. The **purpose** of the research was to identify ICCs in various parts of the muscular coat of the gallbladder and analyse the ratio of ICCs, SMs and ICC-like cells – telocytes (TCs) – in the studied sections. **Materials and methods.** Fragments of the muscular coat of the gallbladder wall in three sections – neck, body and fundus – obtained from 5 guinea pigs were examined. All the animals were put on a standard diet and kept in a special room. An immunocytochemical study was performed for the c-kit tyrosine kinase receptor (CD117). To calculate the ratio of SMs, ICCs and TCs we analysed isolated cells obtained using the original method of targeted cell dissociation, which allows us to identify the morphological characteristics of cells. **Results.** By means of light microscopy, we identified cellular elements in the composition of SMs of the gallbladder wall that differ significantly in their morphology from classical myocytes. According to the quantitative analysis, the ratio of SMs, ICCs and TCs in different sections of the gallbladder varies. The absence of specific markers for TC identification indicates heterogeneity of their population or their ability to differentiate into other cell types. It can be stated that there is no clear understanding of the structural and functional organization of ICCs and TCs or their probable role in maintaining the structural homeostasis of organs, which necessitates further research.

Keywords: *interstitial cells of Cajal, telocytes, smooth myocytes, smooth muscle tissue, gallbladder, targeted cell dissociation method, guinea pig*

For citation: Zashikhin A.L., Agafonov Yu.V., Dolgikh O.V., Bashilova E.N. Organization of the Interstitial Component of Gallbladder Muscle Tissue in Guinea Pigs. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 26–34. DOI: 10.37482/2687-1491-Z225

Corresponding author: Elena Bashilova, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russia; *e-mail:* ebashilova@mail.ru

Вопрос о принадлежности телоцитов (ТЦ), описанных Л.М. Попеску в 2006 году [1], к интерстициальным клеткам Кахала (ИКК), которые более 100 лет назад обнаружил в мускулатуре кишечника тракта морской свинки и кролика С. Рамон-и-Кахаль, в настоящее время активно обсуждается. В 2008 году ИКК-подобные клетки были описаны в гладкой мускулатуре кишечника человека и показано их отличие от канонических ИКК [2, с. 44]: существование веретенообразного тела, наличие от 1 до 5 длинных отростков, имеющих длину от десятков до сотен микрометров и толщину 0,2 мкм. С целью идентификации этих клеток [3, с. 729] был предложен термин «телоцит» (ТЦ).

По данным светооптической микроскопии, ИКК имеют звездчатую или веретенообразную форму, крупное овальное ядро, незначительный объем перинуклеарной цитоплазмы и многочисленные отростки. Вместе с тем Л.М. Попеску с соавт. [1, с. 429] показали наличие особого типа клеток интерстиция, формирующих разветвленную сеть благодаря наличию длинных и тонких отростков. Авторы подчеркивали их сходство с каноническими ИКК, но при этом констатировали существенные морфологические отличия.

ИКК, ИКК-подобные клетки были описаны в молочной [4, с. 748] и поджелудочной железах [5, с. 1], мускулатуре бронхов [6, с. 46], предсердий [7, с. 206], мочеточнике [8, с. 195; 9, с. 850], матке и плаценте [10, с. 560], а также в семенниках [11, с. 58]. Предполагается, что данные клетки имеют значительное влияние на регуляцию спонтанной ритмической деятельности гладких миоцитов (ГМ) различных внутренних органов [12, с. 71; 13, с. 33] и экспрессируют протоонкоген *c-kit* [14, с. 32]. Тем не менее вопрос о четких цитологических дефинициях этих клеток остается открытым.

Цель работы – выявление ИКК в различных отделах мышечной оболочки желчного пузыря и анализ соотношения ИКК, ГМ и ТЦ в исследуемых зонах.

Материалы и методы. Анализировались фрагменты мышечной оболочки шейки, тела и дна желчного пузыря, полученные от 5 здоровых морских свинок в возрасте 10–12 мес. с массой тела 900–1200 г. Все животные содержались

в условиях стандартного пищевого режима в специальном помещении, свободном от патогенов, с постоянными температурой (23–25 °С), влажностью (40–50 %) и 12-часовым циклом «свет/темнота». Выведение морских свинок из эксперимента осуществлялось под эфирным наркозом. Все манипуляции соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». Протокол исследования одобрен комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол № 03/02 от 12.02.2010).

ИКК несут маркер *c-kit* – рецептор тирозинкиназы (CD117), иммуноцитохимическое определение которого используется для их идентификации. Для оценки *c-kit*-позитивной реакции материал фиксировался в 4 %-м растворе параформальдегида на 0,1 М фосфатно-солевом буфере (рН = 7,4) и заливался в парафин по стандартной методике. Затем проводилось иммуногистохимическое окрашивание депарафинированных срезов с использованием поликлональных кроличьих антител к белку *c-kit* (1:100, CD-117, Santa Cruz Biotechnology). Визуализация реакции иммунофлуоресцентным методом осуществлялась с помощью вторичных моноклональных кроличьих антител, конъюгированных с люминесцентным флюорохромом (1:100, AlexaFluor 568 красный, IgG, Molecular Probes, Inc.) в течение 60 мин в темноте при комнатной температуре (23–25 °С). Результаты реакции оценивались при помощи флуоресцентного микроскопа Olympus BX43 (Olympus, Япония).

Для установления количественного соотношения ГМ, ИКК и ТЦ был использован метод анализа изолированных клеток, полученных путем прицельной клеточной диссоциации [15, с. 11]. Применение данной технологии позволяет выделить изолированные клеточные элементы, располагающиеся в один слой и имеющие четкие границы, что исключает ошибки при проведении количественных исследований, в отличие от анализа стандартных гистологических срезов. С целью получения изолированных клеточных элементов материал фиксировался при температуре +5 °С в 10 %-м растворе формалина на фосфатном буфере при

pH = 7,4 в течение 14 дней, диссоциировался в 50 %-м растворе КОН в течение 3 ч. Клетки разделялись гидроударом струи воды из микропипетки. Таким образом была получена однородная взвесь клеток для дальнейшего изготовления мазков. От каждой морской свинки брался материал мышечной оболочки шейки, тела и дна желчного пузыря, изготавливались мазки изолированных клеток с использованием методики прицельной клеточной диссоциации. В каждой зоне желчного пузыря просчитывались 1000 клеток с определением процентного содержания ГМ, ИКК и ТЦ.

Цифровой материал обрабатывался методами вариационной статистики с вычислением среднего арифметического (M), его стандартной ошибки (m) и среднего квадратичного отклонения (SD). Степень вероятности отличий (p) измеряемых величин определялась с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых выборок, статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Excel 2013.

Результаты. Иммуногистохимический анализ с-kit-позитивных клеточных элементов в составе мускулатуры стенки желчного пузыря позволяет идентифицировать интерстициальные клетки в гладкой мышечной ткани различных отделов органа (рис. 1, 2).

Клетки, дающие позитивную реакцию на с-kit-рецепторную тирозинкиназу, достаточно равномерно располагаются в различных отделах. Однако иммуноцитохимический анализ не позволяет составить представление о соотношении ГМ, ИКК и ТЦ в мускулатуре стенки желчного пузыря. Это существенно, поскольку мускулатура желчного пузыря, напоминающая гладкую мышечную ткань желудочно-кишечного тракта, проявляет спонтанную ритмическую электрическую активность. Было показано, что в билиарной системе ИКК участвуют в модуляции возбудимости гладкой мускулатуры [12, с. 71], а изменение ее контрактильной активности (как повышение, так и понижение) коррелирует с изменением количества ИКК.

Толщина гистологического среза варьирует, что приводит к наложению миоцитов друг на друга, в связи с этим определить объ-

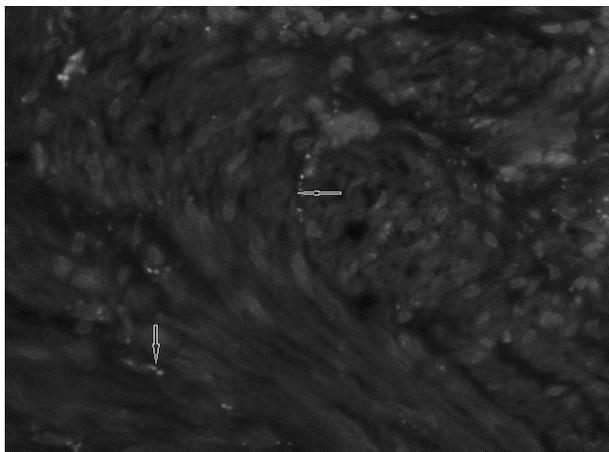


Рис. 1. Мышечная оболочка шейки желчного пузыря. Экспрессия с-kit в ИКК. Увеличение $\times 280$ (7×40). Здесь и на рис. 2 стрелками указаны иммунопозитивные клетки

Fig. 1. Muscular coat of the gallbladder neck. C-kit expression in ICCs. $\times 280$ (7×40) magnification. Here and in Fig. 2 arrows indicate immunopositive cells

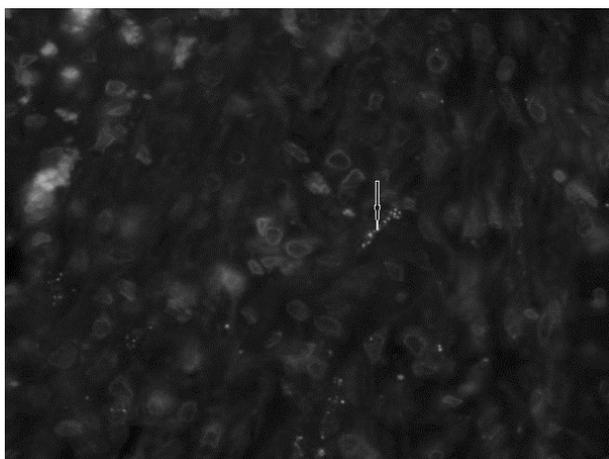


Рис. 2. Мышечная оболочка тела желчного пузыря. Экспрессия с-kit в ИКК. Увеличение $\times 240$ (6×40)

Fig. 2. Muscular coat of the gallbladder body. C-kit expression in ICCs. $\times 240$ (6×40) magnification

ем цитоплазмы не представляется возможным без допустимой статистической погрешности. Приготовленная взвесь клеток и сделанный мазок, напротив, дают такую возможность. В данном случае миоциты имеют хорошо выраженные границы, располагаются поодиночке,

не накладываясь друг на друга. Такая методика минимизирует неточности и статистические ошибки при проведении морфометрии ГМК. С использованием метода прицельной клеточной диссоциации помимо сократительных ГМК выявлены еще одна разновидность клеток – ТЦ (рис. 3), а также ИКК, обладающие описанными в литературе характерными признаками (рис. 4).

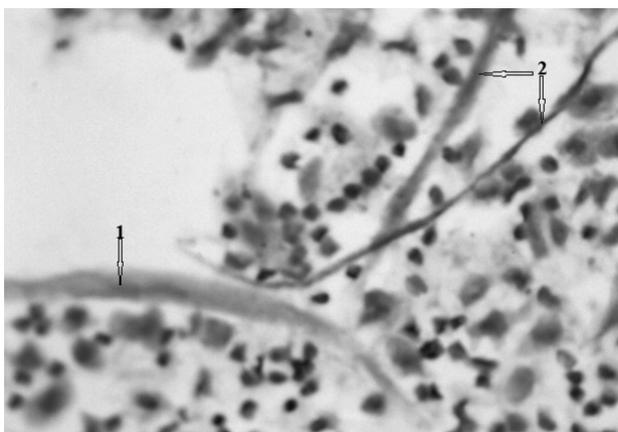


Рис. 3. Изолированные ГМ (1) и ТЦ (2) в мышечной оболочке тела желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эритрозинном. Увеличение $\times 400$

Fig. 3. Isolated GMs (1) and TCs (2) in the muscular coat of the gallbladder body. Haematoxylin–erythrosin staining. $\times 400$ magnification

Анализ всех полученных данным методом клеток, находящихся в гладкомышечной оболочке желчного пузыря, позволил выявить те, которые существенно отличаются по своим морфологическим характеристикам от сократительных

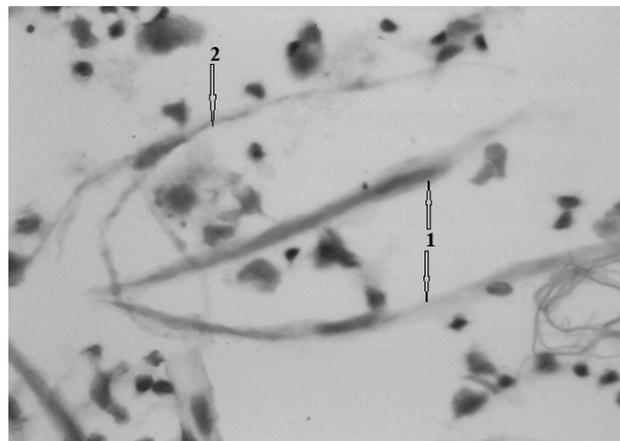


Рис. 4. Изолированные ГМ (1) и ИКК (2) в стенке шейки желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эритрозинном. Увеличение $\times 400$

Fig. 4. Isolated GMs (1) and ICCs (2) in the wall of the gallbladder neck. Haematoxylin–erythrosin staining. $\times 400$ magnification

ГМК. В качестве светооптических признаков выделены: слабо-базофильное ядро, расположенное в центре цитоплазмы, большое количество цитоплазматических отростков, а также единичные вакуоли, расположенные в цитоплазме. Подобные особенности указанной клеточной популяции были описаны рядом авторов [2, с. 45; 12, с. 71; 16, с. 157], совокупность данных позволила определить эти клетки как ИКК, которые локализованы в гладкой мышечной ткани.

Количественное соотношение анализируемых клеточных элементов (ГМ, ИКК и ТЦ) в отделах желчного пузыря различается (см. таблицу). Большая доля всех типов интер-

Соотношение ГМ, ИКК и ТЦ в разных отделах желчного пузыря у морских свинок ($n = 15\,000$)

Ratio of GMs, ICCs and TCs in different sections of the gallbladder in guinea pigs ($n = 15,000$)

Популяция клеток	Количество клеток в отделе желчного пузыря					
	Шейка		Тело		Дно	
	$M \pm m$	SD	$M \pm m$	SD	$M \pm m$	SD
ГМ	968,600 \pm 2,336	9,046	950,200 \pm 0,374	0,837	963,800 \pm 1,594	3,564
ИКК	7,600 \pm 1,503	3,362	8,200 \pm 1,020	2,280	12,200 \pm 0,860	1,924
ТЦ	23,800 \pm 1,530	3,421	41,600 \pm 0,748	1,673	24,000 \pm 0,894	2,000

Примечание: n – общее количество исследованных клеток во всех трех зонах от 5 свинок.

стициальных клеток определяется в области тела желчного пузыря (4,98 %) по сравнению с дном (3,62 %) и шейкой (3,14 %). При этом во всех отделах наблюдается преобладание ТЦ над классическими ИКК, но соотношение этих типов интерстициальных клеток в отделах различается.

Обсуждение. Организация интерстициальных клеток в составе гладкой мышечной ткани животных сложна, при этом, по мнению ряда авторов, ультраструктура ИКК одного и того же типа у животных разных видов имеет существенные различия [17, с. 481]. Все это позволяет говорить о гетероморфии данной клеточной популяции. Более того, предполагается, что иммунофенотип ТЦ как разновидности ИКК зависит от органной локализации и их функциональной активности [18, с. 492]. Отсутствие специфических маркеров для идентификации ТЦ, по мнению ряда авторов, указывает на неоднородность их по-

пуляции или способность дифференцироваться в другие клеточные типы [7, с. 1; 19, с. 21]. Предполагается, что ТЦ, имеющие разветвленную сеть отростков, выполняют сигнальную функцию и регулируют активность всех клеточных компонентов интерстиция [20, с. 24; 21, с. 24].

Исследование показало, что в составе гладкой мускулатуры желчного пузыря идентифицируются клетки с классическими характеристиками ИКК, а также клеточные элементы с морфологическими признаками ТЦ. В разных отделах желчного пузыря соотношение ГМ, ИКК и ТЦ варьирует.

На данный момент можно констатировать отсутствие четких представлений о структурно функциональной организации ИКК, ТЦ и их вероятной роли в поддержании структурного гомеостаза органов, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов: Зашихин А.Л. – организация исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; Агафонов Ю.В. – проведение статистического анализа, изготовление иллюстративного материала; Долгих О.В. – проведение эксперимента, составление базы данных, обзор литературы; Башилова Е.Н. – проведение эксперимента, первичное описание данных, корректировка текста статьи.

Authors' contributions: A.L. Zashikhin organized and supervised the research as well as wrote the manuscript; Yu.V. Agafonov performed statistical analysis and prepared illustrative material; O.V. Dolgikh conducted the experiment, compiled a database and reviewed literature; E.N. Bashilova conducted the experiment, provided the initial description of data and corrected the manuscript.

Список литературы

1. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., Cretoiu D., Ceafalan L., Regalia T., Popescu A.C., Ardeleanu C., Mandache E. Insights into Interstitium of Ventricular Myocardium: Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) // J. Cell. Mol. Med. 2006. Vol. 10, № 2. P. 429–458. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00410.x>
2. Pieri L., Vannucchi M.G., Faussone-Pellegrini M.S. Histochemical and Ultrastructural Characteristics of an Interstitial Cell Type Different from ICC and Resident in the Muscle Coat of Human Gut // J. Cell. Mol. Med. 2008. Vol. 12, № 5b. P. 1944–1955. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00461.x>
3. Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S. TELOCYTES – a Case of Serendipity: The Winding Way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to Telocytes // J. Cell. Mol. Med. 2010. Vol. 14, № 4. P. 729–740. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x>

4. Radu E., Regalia T., Ceafalan L., Andrei F., Cretoiu D., Popescu L.M. Cajal-Type Cells from Human Mammary Gland Stroma: Phenotype Characteristics in Cell Culture // *J. Cell. Mol. Med.* 2005. Vol. 9, № 3. P. 748–752. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00509.x>
5. Padhi S., Sarangi R., Mallick S. Pancreatic Extragastrintestinal Stromal Tumors, Interstitial Cajal Like Cells, and Telocytes // *J. Pancreas.* 2013. Vol. 14, № 1. P. 1–14. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1293>
6. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Селин Я. Морфофункциональная характеристика пейсмекеров гладкой мышечной ткани // *Морфология.* 1999. № 2. С. 46–50.
7. Iancu C.B., Rusu M.C., Mogoantă L., Hostiuc S., Grigoriu M. Myocardial Telocyte-Like Cells: A Review Including New Evidence // *Cells Tissues Organs.* 2019. Vol. 206, № 1–2. P. 16–25. <https://doi.org/10.1159/000497194>
8. Traini C., Fausssone-Pellegrini M.S., Guasti D., Del Popolo G., Frizzi J., Serni S., Vannucchi M.-G. Adaptive Changes of Telocytes in the Urinary Bladder of Patients Affected by Neurogenic Detrusor Overactivity // *J. Cell. Mol. Med.* 2018. Vol. 22, № 1. P. 195–206. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13308>
9. Wishahi M., Mehena A.A., Elganzoury H., Badawy M.H., Hafiz E., El-Leithy T. Telocyte and Cajal Cell Distribution in Renal Pelvis, Ureteropelvic Junction (UPJ), and Proximal Ureter in Normal Upper Urinary Tract and UPJ Obstruction: Reappraisal of the Aetiology of UPJ Obstruction // *Folia Morphol. (Warsz.).* 2021. Vol. 80, № 4. P. 850–856. <https://doi.org/10.5603/fm.a2020.0119>
10. Janas P., Kucybala I., Radoń-Pokracka M., Huras H. Telocytes in the Female Reproductive System: An Overview of Up-to-Date Knowledge // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 27, № 4. P. 559–565. <https://doi.org/10.17219/acem/68845>
11. Liu Y., Liang Y., Wang S., Tarique I., Vistro W.A., Zhang H., Haseeb A., Gandahi N.S., Iqbal A., An T., Yang H., Chen Q., Yang P. Identification and Characterization of Telocytes in Rat Testis // *Aging (Albany N.Y.).* 2019. Vol. 11, № 15. P. 5757–5768. <https://doi.org/10.18632/aging.102158>
12. Creţoiu S.M. Telocytes and Other Interstitial Cells: From Structure to Function // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 10. Art. № 5271. <https://doi.org/10.3390/ijms22105271>
13. Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., Liu L., Chen F., Hu H., Zhao G. Smooth Muscle Cells, Interstitial Cells and Neurons in the Gallbladder (GB): Functional Syncytium of Electrical Rhythmicity and GB Motility (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2023. Vol. 51, № 4. Art. № 33. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5236>
14. Domino M., Pawlinski B., Zabielski R., Gajewski Z. C-Kit Receptor Immunopositive Interstitial Cells (Cajal-Type) in the Porcine Reproductive Tract // *Acta Vet. Scand.* 2017. Vol. 59, № 1. Art. № 32. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0300-5>
15. Патент № 2104524 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 1/28. Способ получения препаратов изолированных клеток: № 94018751/14: заявл. 23.05.1994: опубл. 10.02.1998 / Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Лисишников Л.В. 4 с.
16. Huang Y., Mei F., Yu B., Zhang H., Han J., Jiang Z.-Y., Zhou D.-S. Distribution of the Interstitial Cajal-Like Cells in the Gallbladder and Extrahepatic Biliary Duct of the Guinea-Pig // *Acta Histochem.* 2009. Vol. 111, № 2. P. 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.05.005>
17. Rumessen J.J., Peters S., Thuneberg L. Light- and Electron Microscopical Studies of Interstitial Cells of Cajal and Muscle Cells at the Submucosal Border of Human Colon // *Lab. Invest.* 1993. Vol. 68, № 4. P. 481–495.
18. Sanders K.M. A Case for Interstitial Cells of Cajal as Pacemakers and Mediators of Neurotransmission in the Gastrointestinal Tract // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111, № 2. P. 492–515. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8690216>
19. Сухачева Т.В., Низяева Н.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Щеголев А.И., Серов Р.А. Телоциты в миокарде детей с врожденным пороком сердца тетрадой Фалло // *Клеточ. технологии в биологии и медицине.* 2020. № 1. С. 20–29.
20. Зашихин А.Л., Любезнова А.Ю., Агафонов Ю.В. Интерстициальные клетки Кахала в составе гладкой мышечной ткани желчного пузыря и желчных протоков // *Морфология.* 2015. Т. 148, № 4. С. 24–27.
21. Chen L., Yu B. Telocytes and Interstitial Cells of Cajal in the Biliary System // *J. Cell. Mol. Med.* 2018. Vol. 22, № 7. P. 3323–3329. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13643>

References

1. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., Cretoiu D., Ceafalan L., Regalia T., Popescu A.C., Ardeleanu C., Mandache E. Insights into Interstitium of Ventricular Myocardium: Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC). *J. Cell. Mol. Med.*, 2006, vol. 10, no. 2, pp. 429–458. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00410.x>
2. Pieri L., Vannucchi M.G., Faussonne-Pellegrini M.S. Histochemical and Ultrastructural Characteristics of an Interstitial Cell Type Different from ICC and Resident in the Muscle Coat of Human Gut. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, vol. 12, no. 5b, pp. 1944–1955. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00461.x>
3. Popescu L.M., Faussonne-Pellegrini M.S. TELOCYTES – a Case of Serendipity: The Winding Way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 729–740. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x>
4. Radu E., Regalia T., Ceafalan L., Andrei F., Cretoiu D., Popescu L.M. Cajal-Type Cells from Human Mammary Gland Stroma: Phenotype Characteristics in Cell Culture. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, vol. 9, no. 3, pp. 748–752. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00509.x>
5. Padhi S., Sarangi R., Mallick S. Pancreatic Extragastrintestinal Stromal Tumors, Interstitial Cajal Like Cells, and Telocytes. *J. Pancreas*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 1–14. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1293>
6. Zashikhin A.L., Agafonov Yu.V., Selin Ya. Morfofunktsional'naya kharakteristika peysmekerov gladkoy myshechnoy tkani [Morphofunctional Characteristics of Smooth Muscle Tissue Pacemakers]. *Morfologiya*, 1999, no. 2, pp. 46–50.
7. Iancu C.B., Rusu M.C., Mogoantă L., Hostiuc S., Grigoriu M. Myocardial Telocyte-Like Cells: A Review Including New Evidence. *Cells Tissues Organs*, 2019, vol. 206, no. 1–2, pp. 16–25. <https://doi.org/10.1159/000497194>
8. Traini C., Faussonne-Pellegrini M.S., Guasti D., Del Popolo G., Frizzi J., Serni S., Vannucchi M.-G. Adaptive Changes of Telocytes in the Urinary Bladder of Patients Affected by Neurogenic Detrusor Overactivity. *J. Cell. Mol. Med.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 195–206. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13308>
9. Wishahi M., Mehena A.A., Elganzoury H., Badawy M.H., Hafiz E., El-Leithy T. Telocyte and Cajal Cell Distribution in Renal Pelvis, Ureteropelvic Junction (UPJ), and Proximal Ureter in Normal Upper Urinary Tract and UPJ Obstruction: Reappraisal of the Aetiology of UPJ Obstruction. *Folia Morphol. (Warsz.)*, 2021, vol. 80, no. 4, pp. 850–856. <https://doi.org/10.5603/fm.a2020.0119>
10. Janas P., Kucybała I., Radoń-Pokracka M., Huras H. Telocytes in the Female Reproductive System: An Overview of Up-to-Date Knowledge. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 559–565. <https://doi.org/10.17219/acem/68845>
11. Liu Y., Liang Y., Wang S., Tarique I., Vistro W.A., Zhang H., Haseeb A., Gandahi N.S., Iqbal A., An T., Yang H., Chen Q., Yang P. Identification and Characterization of Telocytes in Rat Testis. *Aging (Albany N.Y.)*, 2019, vol. 11, no. 15, pp. 5757–5768. <https://doi.org/10.18632/aging.102158>
12. Crețoiu S.M. Telocytes and Other Interstitial Cells: From Structure to Function. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 10. Art. no. 5271. <https://doi.org/10.3390/ijms22105271>
13. Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., Liu L., Chen F., Hu H., Zhao G. Smooth Muscle Cells, Interstitial Cells and Neurons in the Gallbladder (GB): Functional Syncytium of Electrical Rhythmicity and GB Motility (Review). *Int. J. Mol. Med.*, 2023, vol. 51, no. 4. Art. no. 33. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5236>
14. Domino M., Pawlinski B., Zabielski R., Gajewski Z. C-Kit Receptor Immunopositive Interstitial Cells (Cajal-Type) in the Porcine Reproductive Tract. *Acta Vet. Scand.*, 2017, vol. 59, no. 1. Art. no. 32. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0300-5>
15. Zashikhin A.L., Agafonov Ju.V., Lisishnikov L.V. *Method for Producing Preparations of Isolated Cells*. Patent RF no. 2104524, 1994. 4 p. (in Russ.).
16. Huang Y., Mei F., Yu V., Zhang H.-J., Han J., Jiang Z.-Y., Zhou D.-S. Distribution of the Interstitial Cajal-Like Cells in the Gallbladder and Extrahepatic Biliary Duct of the Guinea-Pig. *Acta Histochem.*, 2009, vol. 111, no. 2, pp. 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.05.005>
17. Rumessen J.J., Peters S., Thuneberg L. Light- and Electron Microscopical Studies of Interstitial Cells of Cajal and Muscle Cells at the Submucosal Border of Human Colon. *Lab. Invest.*, 1993, vol. 68, no. 4, pp. 481–495.

18. Sanders K.M. A Case for Interstitial Cells of Cajal as Pacemakers and Mediators of Neurotransmission in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*, 1996, vol. 111, no. 2, pp. 492–515. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8690216>

19. Sukhacheva T.V., Nizyaeva N.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Shehegolev A.I., Serov R.A. Telocytes in the Myocardium of Children with Congenital Heart Disease Tetralogy of Fallot. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, vol. 169, no. 1, pp. 137–146.

20. Zashikhin A.L., Lyubeznova A.Yu., Agafonov Yu.V. Interstitsial'nye kletki Kakhalya v sostave gladkoy myshechnoy tkani zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh protokov [Interstitial Cells of Cajal in the Smooth Muscle Tissue of the Gallbladder and Bile Ducts]. *Morfologiya*, 2015, vol. 148, no. 4, pp. 24–27.

21. Chen L., Yu B. Telocytes and Interstitial Cells of Cajal in the Biliary System. *J. Cell. Mol. Med.*, 2018, vol. 22, no. 7, pp. 3323–3329. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13643>

*Поступила в редакцию 15.02.2024 / Одобрена после рецензирования 14.05.2024 / Принята к публикации 01.11.2024.
Submitted 15 February 2024 / Approved after reviewing 14 May 2024 / Accepted for publication 1 November 2024.*



Психофизиологические компоненты функциональной готовности спортсменов с поражением опорно-двигательного аппарата при разной направленности тренировочного процесса

Виктория Владиславовна Кальсина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4816-2370>

*Омский государственный медицинский университет
(Омск, Россия)

Аннотация. Состояние оптимальной функциональной готовности спортсмена в период главных стартов – залог высокого результата как в олимпийском, так и в паралимпийском спорте. Функциональная готовность обеспечивается разными уровнями функционирования организма, в т. ч. и психофизиологическим. **Цель** исследования – оценить состояние психофизиологической сферы спортсменов с поражением опорно-двигательного аппарата (ПОДА), имеющих физические нагрузки различной направленности, в специально-подготовительный период годичного тренировочного цикла. **Материалы и методы.** Обследованы 54 спортсмена обоего пола с различными формами ПОДА. Все участники эксперимента имели регулярную физическую нагрузку в объеме от 16 до 20 ч в неделю. Стаж занятий составил $5,4 \pm 1,2$ года, средний возраст – $27,4 \pm 4,1$ года. Тестирование спортсменов проводилось в специально-подготовительный период годичного цикла, после дня отдыха от занятий, до тренировки (с 9 до 10 ч. утра). Изучены характеристики психомоторного реагирования на раздражители различной модальности, свойства нервной системы, хронобиологические показатели и состояние личностной тревожности. **Результаты.** Выявлено, что показатели психомоторного реагирования у спортсменов с ПОДА имеют те же направленность и специфические черты, что и у здоровых спортсменов с аналогичной специализацией. Однако значения показателей у спортсменов с ПОДА ниже, чем у здоровых спортсменов. В специально-подготовительный период у всех спортсменов с ПОДА независимо от специфики физической нагрузки выявлены признаки напряжения систем адаптации. Минимальный уровень психофизиологического напряжения адаптационных механизмов, обеспечивающий адекватное включение ресурсов организма, отмечен у спортсменов с высокой интенсивностью динамических нагрузок в тренировочном процессе. Преобладание статических в сочетании с низким объемом динамических нагрузок в подготовке спортсменов с ПОДА сопровождается появлением выраженных признаков перенапряжения систем адаптации.

© Кальсина В.В., 2025

Ответственный за переписку: Виктория Владиславовна Кальсина, адрес: 644009, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: victoria_vk@mail.ru

Ключевые слова: психофизиологические параметры, функциональная готовность спортсмена, направленность физической нагрузки, спортсмены с поражением опорно-двигательного аппарата, адаптация к физической нагрузке

Для цитирования: Кальсина, В. В. Психофизиологические компоненты функциональной готовности спортсменов с поражением опорно-двигательного аппарата при разной направленности тренировочного процесса / В. В. Кальсина // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 35-43. – DOI 10.37482/2687-1491-Z226.

Original article

Psychophysiological Components of Functional Readiness of Athletes with Musculoskeletal Disorders Doing Various Types of Training

Viktoriya V. Kalsina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4816-2370>

*Omsk State Medical University
(Omsk, Russia)

Abstract. Athletes' optimal functional readiness during the main competitions is key to good results both in Olympic and Paralympic sports. Functional readiness is ensured at different levels, including psychophysiological. The **purpose** of this study was to evaluate the psychophysiological sphere of athletes with musculoskeletal disorders doing various types of exercises during the specific preparatory phase of the annual training cycle. **Materials and methods.** The study involved 54 athletes of both sexes with various musculoskeletal disorders. All the subjects were doing regular physical activity of 16 to 20 h per week. The length of training was 5.4 ± 1.2 years, mean age was 27.4 ± 4.1 years. The tests were conducted during the specific preparatory phase of the annual training cycle, before training, after a day of rest (from 9 to 10 am). The psychomotor response to stimuli of various modalities and the properties of the nervous system, as well as chronobiological parameters and the level of trait anxiety were studied. **Results.** The research found that the parameters of psychomotor response in athletes with musculoskeletal disorders generally have the same direction and specific features as in healthy athletes specializing in a similar sport. However, these parameters are lower in athletes with musculoskeletal disorders than in their healthy counterparts. During the specific preparatory phase, all athletes with musculoskeletal disorders, regardless of the type of physical activity, showed signs of stress in their adaptation systems. The minimum level of psychophysiological stress of the adaptation mechanisms ensuring adequate activation of the body's resources was noted in athletes having dynamic loads of high intensity in their training process. Athletes with musculoskeletal disorders having predominantly static loads in combination with a low volume of dynamic loads in their training show signs of overstrain of the adaptation systems.

Keywords: psychophysiological parameters, athlete's functional readiness, focus of physical activity, athletes with musculoskeletal disorders, adaptation to physical load

Corresponding author: Viktoria Kalsina, address: ul. Lenina 12, Omsk, 644009, Russia; e-mail: victoria_vk@mail.ru

For citation: Kalsina V.V. Psychophysiological Components of Functional Readiness of Athletes with Musculoskeletal Disorders Doing Various Types of Training. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 35–43. DOI: 10.37482/2687-1491-Z226

Современное состояние адаптивного спорта и уровень результатов, достигаемых спортсменами с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), требуют от всех участников процесса подготовки максимального объема знаний не только и не столько о состоянии здоровья, сколько об особенностях функционирования организма на всех уровнях. Для эффективного построения тренировочного процесса важны понимание выраженности изменений, границ оптимальных адаптивных перестроек, своевременное выявление дизадаптивных процессов и рисков нарушения здоровья спортсмена. Психофизиологические показатели деятельности, в первую очередь, отражают специфику функционирования нервной системы и позволяют проследить нейродинамические перестройки, происходящие в организме спортсмена-инвалида и обеспечивающие адаптацию к интенсивной физической нагрузке. Известно, что психофизиологические параметры лиц с поражением опорно-двигательного аппарата (ПОДА) имеют свои особенности [1], но многие их аспекты еще не изучены и представляют собой достаточно обширное поле для научных исследований [2].

П.А. Фомкин с соавт. предлагают понятие функциональной готовности спортсмена, имея в виду «готовность функциональных систем организма спортсмена к реализации максимальных спортивных результатов» [3, с. 930]. При этом оценка состояния готовности выполняется на разных уровнях физиологических систем организма. Одним из значимых уровней, по мнению авторов, является психофизиологический [3]. Результаты психофизиологического тестирования спортсмена в тренировочном процессе служат «индикатором адекватности тренировочной нагрузки и режима отдыха для достижения целей предсоревновательной подготовки» [4, с. 51].

Функциональное состояние человека является прогностическим показателем для оценки его работоспособности и степени надежности полноценного выполнения поставленной задачи в заданном виде деятельности [5]. Степень функциональной готовности имеет различную значимость в зависимости от этапа подготовки спортсмена. В годичном цикле он проходит разные стадии функциональной готовности. Подготовительный период является одним из основных в тренировочном процессе, в этот период существенно увеличиваются объем и интенсивность физической нагрузки. Чрезмерная нагрузка, превышающая ресурсы адаптации, не позволит достичь оптимального функционального состояния, а скорее вызовет развитие дизадаптации. Задача специально-подготовительного периода – максимально приблизить условия тренировки к соревновательным и помочь спортсмену достичь оптимального функционального состояния, которое позволит точно выполнить соревновательную задачу.

Цель исследования – оценить состояние психофизиологической сферы спортсменов с ПОДА, имеющих физические нагрузки различной направленности, в специально-подготовительный период годичного тренировочного цикла.

Материалы и методы. Обследованы 54 спортсмена обоего пола с различными формами ПОДА. Основными критериями включения в выборку являлись отсутствие острых заболеваний, обострения хронических, добровольное согласие на участие в исследовании и высокий уровень физической активности. Все испытуемые имели регулярную физическую нагрузку в объеме от 16 до 20 ч в неделю. Стаж занятий составил $5,4 \pm 1,2$ года, средний возраст – $27,4 \pm 4,1$ года. Исследование психофизиологической сферы спортсменов с ПОДА было выполнено в специально-подготовительный период

годового цикла. Тестирование проводилось после дня отдыха от занятий, до тренировки (с 9 до 10 ч. утра).

В соответствии с целью исследования спортсмены с ПОДА были разделены на группы по характеру и направленности физической нагрузки: 1) умеренная статическая и низкая динамическая нагрузка (пулевая стрельба), $n = 16$; 2) низкоинтенсивная статическая и умеренно-интенсивная динамическая нагрузка (фехтование), $n = 16$; 3) высокоинтенсивная динамическая и умеренно-интенсивная статическая нагрузка (легкая атлетика и плавание (средние дистанции)), $n = 16$; 4) высокоинтенсивная статическая и низкоинтенсивная динамическая нагрузка (пауэрлифтинг), $n = 14$. Характер физической нагрузки определялся согласно классификации видов спорта в зависимости от интенсивности и типа таковой [6]. В основу классификации положено сочетание максимального произвольного мышечного сокращения, рассматриваемого как эквивалент статической нагрузки, и уровня максимального потребления кислорода, представляющего собой эквивалент динамической нагрузки.

С использованием аппаратно-программного комплекса (АПК) «Спортивный психофизиолог» [7] выполнялась оценка скорости простой сенсомоторной реакции на световой и слуховой раздражители; реакции выбора; реакции на движущийся объект. Также с помощью АПК изучались свойства нервной системы на основе анализа результатов теппинг-теста и величины индивидуальной единицы времени (индивидуальной минуты – ИМ). Уровень личностной тревожности определялся с помощью теста Спилбергера–Ханина.

При планировании, проведении исследования и в ходе обработки результатов соблюдались этические стандарты Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года). Характер и объем исследования доведены до сведения всех участников и получено добровольное согласие.

Статистический анализ результатов выполнялся с применением программ Microsoft Excel

2016, Statistica 6. Контроль нормальности распределения проводился на основе критерия Колмогорова–Смирнова. В работе результаты исследования представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Критический уровень значимости различий принят равным 0,05 по U -критерию Манна–Уитни.

Результаты. Измерение скорости сенсомоторных реакций – один из простых и объективных методов оценки состояния психофизиологических функций и деятельности нервной системы [5]. Психомоторное тестирование выявило более низкие показатели у спортсменов с ПОДА по сравнению с данными здоровых спортсменов, представленными в работе Ю.В. Корягиной [8]. У большинства спортсменов, принимавших участие в тестировании, самые высокие скорости простых сенсомоторных реакций отмечались в ответ на использование светового сигнала (табл. 1).

Лучшие результаты в тесте простой сенсомоторной реакции на световой сигнал показали спортсмены, имеющие низкоинтенсивную статическую нагрузку и умеренно-интенсивную динамическую (группа 2), худшие результаты продемонстрировали спортсмены, имеющие высокоинтенсивную статическую нагрузку в тренировочном процессе (группа 4).

Таблица 1

Характеристика простых сенсомоторных реакций спортсменов с ПОДА с разной направленностью тренировочного процесса

Characteristics of simple sensorimotor reactions in athletes with musculoskeletal disorders doing various types of training

Группа	Время реакции на сигнал, мс	
	световой	звуковой
1	328,7±31,1	316,7±20,7 ^{#3, 4}
2	297,2±9,3 ^{#4}	354,5±13,2 ^{#4}
3	311,1±3,2	403,1±19,5 ^{#1}
4	350,8±11,9 ^{#1}	446,5±22,4 ^{#1, 2}

Примечание: ^{#1-4} – здесь и далее установлены статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Самая высокая скорость ответной реакции на звуковой стимул зафиксирована у представителей групп 1 (сочетание умеренной статической и низкой динамической нагрузки) и 2 (сочетание низкоинтенсивной статической и умеренно-интенсивной динамической нагрузки) т. е. у спортсменов, активно развивающих скоростные качества. Самые медленные реакции на звуковой сигнал отмечались у представителей группы 4, имеющих большие объемы статической нагрузки в тренировочном процессе.

Лучшие показатели реакции на движущийся объект выявлены у спортсменов, сочетающих низкую интенсивность статической и умеренную интенсивность динамической нагрузки (группа 2) (табл. 2). Наименьшие величины реакции выбора отмечались у спортсменов, имеющих умеренную и высокоинтенсивную статическую нагрузку в тренировочном процессе (группы 1 и 4).

видов спорта (группа 3) – они показали 53,4 % опережающих реакций на движущийся объект.

В ходе измерения индивидуальной единицы времени никто из испытуемых не показал точные результаты. Практически во всех группах спортсмены имели более короткий индивидуальный временной интервал. Максимально близки к астрономической минуте были стрелки (группа 1) – у них ИМ была всего на 6,3 % меньше. Легкоатлеты и пловцы (группа 3) продемонстрировали индивидуальную единицу времени на 21,8 % короче астрономической. Пауэрлифтеры, испытывающие в большом объеме статические нагрузки (группа 4), недоотмерили ИМ на 23,3 %. И лишь спортсмены, занимающиеся фехтованием (группа 2), показали индивидуальную единицу времени, превышающую астрономическую минуту на 8,1 %.

Максимальный темп движений, изменяющийся при утомлении, торможении и возбуждении нервной системы, может служить инди-

Таблица 2

Характеристика сложных сенсомоторных реакций спортсменов с ПОДА с разной направленностью тренировочного процесса
Characteristics of complex sensorimotor reactions in athletes with musculoskeletal disorders doing various types of training

Группа	Реакция выбора			Время реакции на движущийся объект, мс
	Среднее время, мс	Доля реакций, %		
		опережающих	запаздывающих	
1	370,5±13,9 ^{#2}	43,4±3,3 ^{#3}	56,6±3,3 ^{#3}	161,6±19,9 ^{#2}
2	453,3±23,4 ^{#1, 3, 4}	44,1±3,4 ^{#3}	55,9±3,4 ^{#3}	111,1±12,7 ^{#1, 4}
3	400,6±9,5 ^{#2}	53,4±2,7 ^{#1, 2, 4}	46,6±2,7 ^{#1, 2, 4}	160,4±25,2
4	383,1±18,6 ^{#2}	41,4±5,4 ^{#3}	58,6±5,4 ^{#3}	179,2±26,3 ^{#2}

При оценке сложных сенсомоторных реакций важная роль отводится числу и направленности совершенных испытуемым ошибок. Среди ошибок в реагировании на движущийся объект преобладали запаздывающие реакции. В целом большее количество ошибок в реакции выбора совершили испытуемые, занимающиеся силовыми видами спорта (группа 4). Исключение составили представители циклических

катором функционального состояния человека. Теппинг-тест является одним из методов, позволяющих оценить типологические характеристики двигательного аппарата, темп и устойчивость моторного действия. Такое свойство, как сила, характеризует работоспособность нервной системы в целом. Специалисты отмечают, что наличие сильной нервной системы обеспечивает возможность выполнения про-

должительной работы [9]. Теппинг-тест показал, что представители групп с умеренным и большим объемом статических нагрузок (стрельба и пауэрлифтинг, группы 1 и 4 соответственно) имеют высокую выраженность свойства силы нервной системы. У спортсменов с высоким объемом динамических нагрузок, т. е. развивающих аэробные качества (группа 3), зафиксированы проявления средней выраженности силы нервной системы.

Исследователи отмечают связь скорости психомоторного реагирования с эмоциональным состоянием спортсменов [10]. В ходе работы была выполнена оценка скорости реагирования в соотношении с уровнем личностной тревожности у спортсменов с ПОДА. Полученные результаты аналогичны тем, которые демонстрируют здоровые спортсмены. Самые высокие значения личностной тревожности отмечались у представителей специализаций, имеющих высокий объем статической нагрузки в тренировочном процессе. В группе 4 уровень личностной тревожности составил $44,7 \pm 1,3$ у. е., а в группе 1 – $42,1 \pm 2,0$ у. е. Спортсмены, имеющие в тренировочном процессе высокий объем динамической нагрузки (группа 3), характеризовались низким уровнем личностной тревожности, соответствующим $35,6 \pm 1,2$ у. е.

Обсуждение. В последние годы отмечается повышенный интерес к исследованиям, посвященным адаптивному спорту, однако вопросы психофизиологических характеристик спортсменов с ПОДА раскрыты не в полной мере. Материалов о психофизиологических показателях спортсменов с ОВЗ при разной направленности тренировочного процесса крайне мало.

Известно, что время моторного реагирования на разнообразные сенсорные раздражители в определенной мере позволяет оценить состояние сенсомоторной коры и дает возможность судить об уровне взаимодействия различных зон мозга и функциональном состоянии центральной нервной системы. Высокие показатели сенсомоторной координации реализуются за счет пространственно-временного взаимо-

действия и синхронизации потоков импульсов от разных уровней центральной нервной системы и требуют определенного напряжения адаптационных ресурсов организма [5].

С.В. Нопин, Ю.В. Корягина, изучая психофизиологические особенности скорости реакции у спортсменов-паралимпийцев различных видов спорта, выявили лучшие показатели простых сенсомоторных реакций у спортсменов мужского пола, занимающихся керлингом на колясках, по сравнению со здоровыми спортсменами. Показатели простой и сложной сенсомоторной реакции у лиц с ПОДА были лучше, чем у спортсменов с нарушением слуха. Авторы установили, что зрительные моторные процессы у спортсменов с ПОДА не отличаются от здоровых лиц [2].

Z. Kozina et al., работая со спортсменами с ОВЗ с минимальными нарушениями (специализация «настольный теннис»), соревнующимися в положении стоя, выявили различия в скорости сложных, комплексных реакций выбора нескольких объектов с наличием обратной связи. По скоростям простых сенсомоторных реакций выраженных различий среди участников исследования с разными нозологическими проявлениями не обнаружено [1]. Специалисты отмечают, что простые сенсомоторные реакции относятся к макродвижениям, контролируемым пирамидным и экстрапирамидным путями, тогда как сложные сенсомоторные реакции – к более высокому, кортикальному уровню моторных действий и требуют более тонкого контроля [5]. Оценка функционального состояния нервной системы, по мнению Д.А. Марьясовой, Е.В. Линде [4], в количественном эквиваленте определяет спортивную форму обследуемого.

Вклад психофизиологического компонента в состояние функциональной готовности и параметры стрессовой реакции у спортсменов с поражением спинного мозга, развивающих выносливость, представлены в работе P. Belinchón-deMiguel et al. [11]. Оценивая степень возбуждения коры больших полушарий, авторы выявили, что уменьшение психофизио-

логических показателей свидетельствует о преобладании тормозных процессов в нервной системе на фоне усталости и снижения способности мозга посылать сигнал к нервно-мышечным структурам. Данный факт может стать маркером функционального состояния головного мозга.

Большое число опережающих реакций при проведении реакции выбора свидетельствует о неуравновешенности нервных процессов с преобладанием возбуждения нервной системы, тогда как увеличенное количество запаздывающих реакций расценивается как неуравновешенность с преобладанием процессов торможения [4]. Преобладание торможения в нервной системе в сочетании с высоким уровнем тревожности и изменением хронобиологических параметров в сторону укорочения свидетельствует о развитии стресса [8].

Психофизиологические показатели представляют собой достаточно стабильные величины, которые могут изменяться в результате длительных воздействий на организм. Л.А. Кузнецова и И.В. Гувакова [12] отмечают, что у здоровых спортсменов даже незначительные изменения в индивидуальных психофизиологических характеристиках могут указывать на существенные перестройки в организме, влияющие на качество выполнения профессиональных функций.

У спортсменов с ПОДА, имеющих разнонаправленные физические нагрузки, в ходе многолетних тренировок формируется определенный набор психофизиологических показателей, отражающих специфичность воздействия тренировочной нагрузки. Общая направленность изменений сходна со специфическими особенностями, отмечающимися у здоровых спортсменов тех же специализаций.

Согласно результатам нашего исследования, лучшие скорости психомоторных реакций наблюдались у спортсменов с ПОДА, в тренировочном процессе которых сочетаются умеренная статическая и низкая динамическая нагрузки. Их психофизиологические показатели в специально-подготовительный период ука-

зывают на неуравновешенное состояние нервной системы с преобладанием торможения. Полученные результаты сочетаются с высоким уровнем личностной тревожности и наличием хронобиологических признаков напряжения систем адаптации.

Статические нагрузки низкой интенсивности и динамические нагрузки умеренной интенсивности способствуют формированию у спортсменов с ПОДА нестабильных показателей психомоторного реагирования. В простых сенсомоторных реакциях отмечается широкий диапазон результатов – от низких в ответ на световой сигнал до высоких в ответ на слуховой сигнал. Скорости сложных психомоторных реакций лежат в диапазоне низких и средних значений. Данные показатели отражают специфику тренировочной нагрузки в фехтовании как одном из видов единоборств, требующих быстрой смены положений и необходимости включения в работу разнообразных сенсорных систем организма спортсмена. Признаки напряжения адаптации в данной группе проявляются в виде неуравновешенности нервных процессов с преобладанием торможения, наличия средне-сильной нервной системы, среднего уровня тревожности и увеличения продолжительности индивидуальной временной единицы.

Специфичность воздействия высокоинтенсивной динамической в сочетании с умеренноинтенсивной статической нагрузкой проявляется во всех типах скоростей психомоторных реакций, лежащих в пределах средних значений. Психофизиологические характеристики спортсменов с ПОДА, имеющих подобные нагрузки, указывают на наличие средне-сильной нервной системы, неуравновешенности нервных процессов с преобладанием возбуждения, низкий уровень личностной тревожности и минимальное напряжение адаптационных механизмов в виде укорочения индивидуальной временной единицы. Учитывая интенсивность тренировочных воздействий в специально-подготовительный период, выявленные изменения вполне адекватны.

Преимущественно низкие и ниже среднего скорости психомоторных реакций, преобладание процессов торможения в нервной системе, высокий уровень личностной тревожности и существенное укорочение индивидуальной единицы времени – все эти маркеры выраженного напряжения адаптации характеризуют группу спортсменов, имеющих высокоинтенсивные статические и низкоинтенсивные динамические нагрузки в тренировочном процессе.

Полученные результаты требуют дальнейшего дополнения и более глубокого изучения психофизиологической сферы спортсменов с ПОДА, наблюдений в динамике в другие периоды подготовки и разработки мероприятий по снижению напряжения систем адаптации в ходе тренировочного процесса. Необходимым представляется проведение регулярного психофизиологического мониторинга спортсме-

нов с ПОДА. Особенно тщательные контроль и наблюдение за переносимостью физической нагрузки необходимо организовать для спортсменов, имеющих большие объем и интенсивность статической нагрузки в тренировочном процессе, т. е. развивающих силу. В исследовании, представленном нами ранее, выявлена возможность вносить коррективы в функциональное состояние организма спортсменов с ПОДА на основе обучения методам саморегуляции и получения сигналов обратной связи. Показателями эффективности при этом являются уровни изменения психофизиологических параметров спортсменов [13]. К числу рекомендуемых мероприятий также могут быть отнесены включение дыхательной гимнастики в учебно-тренировочные занятия, применение релаксационных методов, обучение саморегуляции с использованием биологической обратной связи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. Kozina Z., Lytovchenko M., Safronov D., Boichuk Y., Chaika O., Shepelenko T., Polianskyi A., Protsevskiy V., Peretyaha L., Konnova M. Influence of Musculoskeletal System Dysfunction Degree on Psychophysiological Indicators of Paralympic Athletes // Sports (Basel). 2019. Vol. 7, № 3. Art. № 55. <https://doi.org/10.3390/sports7030055>
2. Нопин С.В., Корягина Ю.В. Психофизиологические характеристики времени реакции высококвалифицированных спортсменов с ограниченными возможностями здоровья // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер.: Гуманит. науки. 2022. Т. 27, № 2. С. 451–457. <https://doi.org/10.20310/1810-0201-2022-27-2-451-457>
3. Фомкин П.А., Куш А.А., Богоявленских Н.С., Жаркова К.Н. Функциональная готовность спортсмена // Саратов. науч.-мед. журн. 2017. Т. 13, № 4. С. 929–940.
4. Марьясова Д.А., Линде Е.В. Психофизиологические особенности высококвалифицированных спортсменов-инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата // Наука и спорт: современ. тенденции. 2015. Т. 6, № 1(6). С. 51–55.
5. Шутова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер.: Естеств. и техн. науки. 2013. Т. 8, № 5-3. С. 2831–2840.
6. Mitchell J.H., Haskell W., Shell P., Van Camp S.P. Task Force 8: Classification of Sports // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45, № 8. P. 1364–1367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
7. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2060617789 Рос. Федерация. Аппаратно-программный комплекс «Спортивный психофизиолог»: № 2010615935: заявл. 24.09.2010 / Корягина Ю.В., Нопин С.В.
8. Корягина Ю.В. Хронобиологические основы спортивной деятельности. Омск: Изд-во СибГУФК, 2008. 264 с.
9. Дроздовский А.К. Исследование психофизиологических состояний на основе измерения свойств нервной системы // Ин-т психологии РАН. Орг. психология и психология труда. 2020. Т. 5, № 1. С. 81–106.

10. Нопин С.В. Нейродинамические характеристики сенсомоторных процессов спортсменов различных видов спорта // *Соврем. вопр. биомедицины*. 2022. Т. 6, № 1(18). Ст. № 21. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_21
11. Belinchón-deMiguel P., Ruisoto-Palomera P., Clemente-Suárez V.J. Psychophysiological Stress Response of a Paralympic Athlete During an Ultra-Endurance Event. A Case Study // *J. Med. Syst.* 2019. Vol. 43, № 3. Art. № 70. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1188-6>
12. Кузнецова Л.А., Гувакова И.В. Исследование влияния игрового биоуправления на психофизиологические показатели спортсменов-единоборцев с нарушением вегетативного статуса // *Бюл. сиб. медицины*. 2013. Т. 12, № 2. С. 211–218.
13. Кальсина В.В., Зайцев П.Г. Влияние игрового биоуправления на психофункциональные характеристики спортсменов с поражением опорно-двигательного аппарата // *Журн. мед.-биол. исследований*. 2018. Т. 6, № 2. С. 137–146. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.137>

References

1. Kozina Z., Lytovchenko M., Safronov D., Boichuk Y., Chaika O., Shepelenko T., Polianskyi A., Protsevskiy V., Peretyaha L., Konnova M. Influence of Musculoskeletal System Dysfunction Degree on Psychophysiological Indicators of Paralympic Athletes. *Sports (Basel)*, 2019, vol. 7, no. 3. Art. no. 55. <https://doi.org/10.3390/sports7030055>
2. Nopin S.V., Koryagina Y.V. Psychophysiological Characteristics of the Reaction Time of Highly Qualified Athletes with Disabilities. *Tambov Univ. Rev. Ser. Humanit.*, 2022, vol. 27, no. 2, pp. 451–457 (in Russ.). <https://doi.org/10.20310/1810-0201-2022-27-2-451-457>
3. Fomkin P.A., Kish A.A., Bogoyavlenskikh N.S., Zharkova K.N. Functional Ready State in Professional Sport. *Saratov J. Med. Sci. Res.*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 929–940 (in Russ.).
4. Mar'yasova D.A., Linde E.V. Psikhofiziologicheskie osobennosti vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov-invalidov s porazheniem oporno-dvigatel'nogo apparata [Psychophysiological Characteristics of Highly Qualified Disabled Athletes with Musculoskeletal Disorders]. *Nauka i sport: sovremennyye tendentsii*, 2015, vol. 6, no. 1, pp. 51–55.
5. Shutova S.V., Murav'eva I.V. Sensomotornye reaktzii kak kharakteristika funktsional'nogo sostoyaniya TsNS [Sensorimotor Reactions as Characteristics of Functional State of CNS]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Ser.: Estestvennyye i tekhnicheskie nauki*, 2013, vol. 8, no. 5-3, pp. 2831–2840.
6. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: Classification of Sports. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 45, no. 8, pp. 1364–1367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
7. Koryagina Yu.V., Nopin S.V. *Hardware and Software Package "Sports Psychophysicologist"*. Registration Certificate RF no. 2010617789, 2010 (in Russ.).
8. Koryagina Yu.V. *Khronobiologicheskie osnovy sportivnoy deyatel'nosti* [Chronobiological Basis of Sports Activities]. Omsk, 2008. 264 p.
9. Drozdovskiy A.K. Issledovanie psikhofiziologicheskikh sostoyaniy na osnove izmereniya svoystv nervnoy sistemy [Research of Psychophysiological Conditions Based on Measuring the Features of the Nervous System]. *Institut psikhologii RAN. Organizatsionnaya psikhologiya i psikhologiya truda*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 81–106.
10. Nopin S.V. Neurodynamic Characteristics of Sensorimotor Processes in Athletes of Various Sports. *Mod. Iss. Biomed.*, 2022, vol. 6, no. 1. Art. no. 21 (in Russ.). https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_21
11. Belinchón-deMiguel P., Ruisoto-Palomera P., Clemente-Suárez V.J. Psychophysiological Stress Response of a Paralympic Athlete During an Ultra-Endurance Event. A Case Study. *J. Med. Syst.*, 2019, vol. 43, no. 3. Art. no. 70. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1188-6>
12. Kuznetsova L.A., Guvakova I.V. Issledovanie vliyaniya igrovogo bioupravleniya na psikhofiziologicheskie pokazateli sportsmenov-edinobortsev s narusheniem vegetativnogo statusa [Analysis on How Game Biofeedback Affects Psycho-Physiological Parameters of Single-Combat Sportsmen with Vegetative Status Failure]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 2013, vol. 12, no. 2, pp. 211–218.
13. Kal'sina V.V., Zaytsev P.G. Effect of Game Biofeedback on the Psychofunctional Characteristics of Athletes with Musculoskeletal Disorders. *J. Med. Biol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 137–146. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.137>

Поступила в редакцию 18.02.2024 / Одобрена после рецензирования 13.05.2024 / Принята к публикации 14.11.2024.
Submitted 18 February 2024 / Approved after reviewing 13 May 2024 / Accepted for publication 14 November 2024.



Научная статья

УДК 616-006.6:57.085.2

DOI: 10.37482/2687-1491-Z227

Цитостатическое действие нового вещества трополонового ряда на культуру рака кишечника SW620

Ирина Валентиновна Межевова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>
Светлана Юрьевна Филиппова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>
Татьяна Владимировна Чембарова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>
Надежда Владимировна Гненная* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>
Инна Арнольдовна Новикова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Анна Сергеевна Гончарова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>
Юрий Анатольевич Саяпин** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>
Евгений Александрович Гусаков*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>
Инна Олеговна Тупаева*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-9512>
Татьяна Анатольевна Красникова*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1386-6490>
Сергей Николаевич Димитриади* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
Александр Васильевич Шапошников* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
(Ростов-на-Дону, Россия)

**Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук
(Ростов-на-Дону, Россия)

***Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета
(Ростов-на-Дону, Россия)

Аннотация. Органический синтез является ценным источником перспективных противоопухолевых препаратов. **Цель** работы – исследование цитотоксического действия нового производного трополонового ряда 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (Ю-122) на клеточной линии рака толстой кишки SW620 в сравнении со стандартным химиотерапевтическим препаратом 5-фторурацилом. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на постоянной клеточной линии аденокарциномы толстой кишки – SW620. Определение цитотоксической активности Ю-122 проводилось в опыте с построением кривой «доза–ответ», количество живых клеток измерялось непрямым способом при помощи МТТ-

© Межевова И.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Гненная Н.В., Новикова И.А., Гончарова А.С., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Димитриади С.Н., Шапошников А.В., 2025

Ответственный за переписку: Ирина Валентиновна Межевова, адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; e-mail: mezhevova88@gmail.com

теста. Половинная ингибирующая концентрация (IC_{50}) вещества валидировалась в тесте с трипановым синим. Апоптоз в клеточной культуре SW620 исследовался путем оценки морфологических изменений в ядрах клеток, окрашенных Hoechst 33342. **Результаты.** IC_{50} для JO-122 составила $0,27 \pm 0,07$ ммоль/л, что почти в 10 раз меньше, чем для 5-фторурацила (IC_{50} (5-FU) = $23,5 \pm 3,5$ ммоль/л). В тесте с трипановым синим для концентрации $0,27$ ммоль/л было показано снижение количества живых клеток на $35 \pm 7,2$ %, доля мертвых клеток равнялась $12 \pm 3,2$ %. Авторы статьи предполагают, что механизм действия JO-122 на культуре SW620 связан с остановкой клеточного цикла на стадии G_0/G_1 без стимуляции апоптоза, что приводит к уменьшению пролиферативной активности клеток тестируемой культуры. Требуются дальнейшие исследования для установления механизма действия JO-122 на злокачественные клетки.

Ключевые слова: производные трополона, рак толстой кишки, SW620, новые противоопухолевые агенты, химиотерапия злокачественных новообразований, JO-122

Финансирование. Работа выполнялась в рамках государственного задания № 124022100044-2 от 2024 г. «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo* (2024–2026 гг.)».

Благодарности. Исследование проведено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Национального медицинского исследовательского центра онкологии, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

Для цитирования: Цитостатическое действие нового вещества трополонового ряда на культуру рака кишечника SW620 / И. В. Межевова, С. Ю. Филиппова, Т. В. Чембарова, Н. В. Гненная, И. А. Новикова, А. С. Гончарова, Ю. А. Саяпин, Е. А. Гусаков, И. О. Тупаева, Т. А. Красникова, С. Н. Димитриади, А. В. Шапошников // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 44-53. – DOI 10.37482/2687-1491-Z227.

Original article

Cytostatic Effect of a New Tropolone Derivative on the SW620 Colon Cancer Cell Line

Irina V. Mezhevova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>
Svetlana Yu. Filippova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>
Tatiana V. Chembarova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>
Nadezhda V. Gnennaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>
Inna A. Novikova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Anna S. Goncharova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>
Yurii A. Sayapin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>
Evgeniy A. Gusakov*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>
Inna O. Tupaeva*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-9512>
Tatiana A. Krasnikova*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1386-6490>

Corresponding author: Irina Mezhevova, address: ul. 14-ya Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: mezhevova88@gmail.com

Sergey N. Dimitriadi* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
Aleksandr V. Shaposhnikov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>

*National Medical Research Centre for Oncology
(Rostov-on-Don, Russia)

**Federal Research Centre Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences
(Rostov-on-Don, Russia)

***Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University
(Rostov-on-Don, Russia)

Abstract. Organic synthesis is a valuable source of promising antitumour drugs. The **purpose** of this paper was to study the cytotoxic effect of a new tropolone derivative 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO-122) on the SW620 colon cancer cell line, compared with the standard chemotherapy drug 5-fluorouracil. **Materials and methods.** The research was conducted on a permanent colon adenocarcinoma cell line SW620. Cytotoxic activity of JO-122 was determined in an experiment with the construction of a dose–response curve; the number of living cells was measured indirectly using the MTT assay. The half inhibitory concentration (IC₅₀) of the substance was further validated in the trypan blue test. Apoptosis in the SW620 cell culture was studied by assessing the morphological changes in cell nuclei stained with Hoechst 33342. **Results.** IC₅₀ for JO-122 was 0.27 ± 0.07 mmol/l, which is almost 10 times less than for 5-fluorouracil (IC₅₀(5-FU) = 23.5 ± 3.5 mmol/l). In the trypan blue test, for a dose of 0.27 mmol/l we found a decrease in the number of living cells by 35 ± 7.2 %, while the proportion of dead cells was 12 ± 3.2 %. We assume that the mechanism of action of JO-122 on the SW620 culture is associated with a cell cycle arrest in the G₀/G₁ phase without the induction of apoptosis, which leads to a decrease in the proliferative activity of cells in the tested culture. Further studies are required to establish the mechanism of action of JO-122 on malignant cells.

Keywords: tropolone derivatives, colon cancer, SW620, new antitumour agents, anticancer chemotherapy, JO-122

Funding. The research was funded within the framework of the state assignment no. 124022100044-2 of 2024 titled “Search for Natural and Synthetic Plant Secondary Metabolites with Antitumour and Immunocorrective Properties Using *in vitro* and *in vivo* Models (2024–2026)”.

Acknowledgements. The study was performed using the scientific equipment of the Centre for Shared Use of Scientific Equipment at the National Medical Research Centre for Oncology, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

For citation: Mezhevova I.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Gnennaya N.V., Novikova I.A., Goncharova A.S., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Tupaeva I.O., Krasnikova T.A., Dimitriadi S.N., Shaposhnikov A.V. Cytostatic Effect of a New Tropolone Derivative on the SW620 Colon Cancer Cell Line. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 44–53. DOI: 10.37482/2687-1491-Z227

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований как в мире, так и в Российской Федерации, занимая лидирующие позиции по смертности среди всех типов онкологических заболеваний [1]. Несмотря на многочисленные успехи в изучении его биологической, молекулярно-генетической при-

роды, разработке иммунологических маркеров для диагностики, а также подборе новых, более эффективных хирургических методов лечения, применении предоперационной лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии, показатель смертности от КРР довольно высок и составляет 10,88 случаев на 100 тыс. населения [2].

Одним из способов улучшения результатов лечения является назначение адьювантной химиотерапии, в т. ч. по схеме FOLFOX, в состав которой входят 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин [3]. Применение данных препаратов увеличивает показатели выживаемости пациентов, однако возможность прогрессирования заболевания полностью не исключается, т. к. клетки опухоли могут приобретать устойчивость к химиотерапевтическим агентам, что требует подбора новых препаратов.

Трополоны – семичленные небензолоидные ароматические соединения, обладающие склонностью к связыванию металлов. Структуры на основе трополона, начиная с простых производных и заканчивая сложными мультициклическими системами, такими как пикнидион и пирерубрин А, были идентифицированы более чем в 200 природных соединениях [4].

Производные трополонов представляют собой класс перспективных органических соединений с широким спектром фармакологической активности. Например, некоторые из наиболее известных представителей трополонового ряда – колхицин, колхамин и β -туяплицин (хинокитиол) – обладают противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Так, производные 2-хинолин-2-ил-1,3-трополонов показывали антипролиферативную активность в диапазоне половинной ингибирующей концентрации (IC_{50}) от 0,63 до 5 ммоль/л при культивировании с различными клеточными линиями опухолевых клеток, таких как клетки рака легких (A549 и H441), яичников (OVCAR-3 и OVCAR-8), толстой кишки (HCT116) и поджелудочной железы (Panc-1) [5, 6]. Кроме того, имеется ряд работ, в которых продемонстрирована противоопухолевая активность хинокитиола на культурах клеток рака молочной железы и остеосарком [7], показана антимиграционная активность на культуре клеток меланомы [8], а также выявлена способность индуцировать каспазозависимый апоптоз в клетках злокачественной лимфомы и миеломы [9]. Таким обра-

зом, производные трополона обладают многоцелевой биологической и противоопухолевой активностью в отношении различных типов раковых клеток и поэтому представляют интерес для дальнейших исследований.

Целью работы является изучение цитотоксического действия нового химически синтезированного производного трополонового ряда 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (Ю-122), полученного в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета [10], на клеточной линии рака толстой кишки SW620 в сравнении с эффектом стандартного химиотерапевтического препарата 5-фторурацила.

Материалы и методы. Клеточная линия рака кишечника SW620 культивировалась стандартно в полной питательной среде (ППС) DMEM (Gibco, Китай) с добавлением 10 % FBS (HyClone, США), 1 % глутамина («БиолоТ», Россия), 1 % раствора незаменимых аминокислот («БиолоТ», Россия), 1 % пенициллина-стрептомицина («БиолоТ», Россия) во влажной атмосфере 5 %-го CO_2 при 37 °С.

Чувствительность SW620 к 5-фторурацилу и Ю-122 определялась путем построения кривой «доза–ответ» с использованием непрямого подсчета живых клеток в тесте с восстановлением МТТ (желтый водорастворимый тетразолиевый краситель, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид). Культура SW620 была высажена в 96-луночный планшет по 15 тыс. клеток на лунку в ППС. На следующий день среда культивирования заменена средой, содержащей тестируемые вещества в серии двукратных разведений: 5-фторурацил – от 769 до 0,75 ммоль/л, Ю-122 – от 12 до 0,01 ммоль/л. Далее планшеты культивировались в течение 72 ч, после чего проводился МТТ-тест по стандартной методике [11]. Всего было заложено по 10 повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент выполнялся трижды. После определения IC_{50} Ю-122 производился прямой подсчет количества живых и мертвых клеток в тесте с трипановым си-

ним для валидации полученного значения. Для проведения теста клетки высевались на флакон T25 в количестве 1,5 млн и на следующие сутки среда заменялась на ППС с добавлением JO-122 в концентрации, соответствующей IC_{50} . В контрольных образцах производилась замена среды без добавления тестируемых веществ. По истечении 72 ч культивирования клетки снимались трипсином-версеном по стандартной методике, подсчитывались общее количество и доля живых клеток в тесте с 0,4 %-м трипановым синим в автоматическом анализаторе жизнеспособности клеток EVE (NanoEntec, Корея). Всего было заложено по 5 повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент производился трижды.

Для оценки способности вещества JO-122 индуцировать апоптоз SW620 культивировалась в 24-луночной планшете по 50 тыс. клеток в лунке в ППС во влажной атмосфере 5 %-го CO_2 при 37 °С. Через 24 ч ППС заменялась на среду с JO-122 с концентрацией, соответствующей IC_{50} . В контроле ППС заменялась на свежую среду без действующего вещества. По истечении 72 ч культивирования среда сливалась, клетки фиксировались 4 %-м раствором параформальдегида, отмывались фосфатно-солевым буфером и окрашивались Hoechst 33342

(Life Technologies, США), разведенным фосфатно-солевым буфером (1:10 000). Оценка морфологии ядер проводилась в цифровом имиджере LionHeart FX (BioTek Instruments Inc., США).

Вычисление статистических показателей и построение графиков проводились с помощью программы MS Excel. Сначала проверялась гипотеза о виде распределения с помощью статистического теста Харке–Бера. После подтверждения нормального распределения данных вычислялись средние значения и оценивалась достоверность разницы между средними значениями с применением t -критерия Стьюдента. Моделирование, анализ и сравнение кривых «доза–ответ» проводились с использованием средств библиотеки `drm` языка программирования R [12].

Результаты. Анализ кривых «доза–ответ» показал, что JO-122 по силе цитостатического действия на клетки культуры SW620 превосходит 5-фторурацил более чем в 10 раз (рис. 1). IC_{50} для JO-122 составила $0,27 \pm 0,07$ ммоль/л ($t = 8,03$; $p < 0,01$), в то время как для 5-фторурацила – $23,5 \pm 3,5$ ммоль/л ($t = 4,83$; $p < 0,01$).

С целью валидации полученных значений IC_{50} был проведен прямой подсчет количества и доли живых клеток в исследуемой культуре под действием тестируемых веществ. Анализ

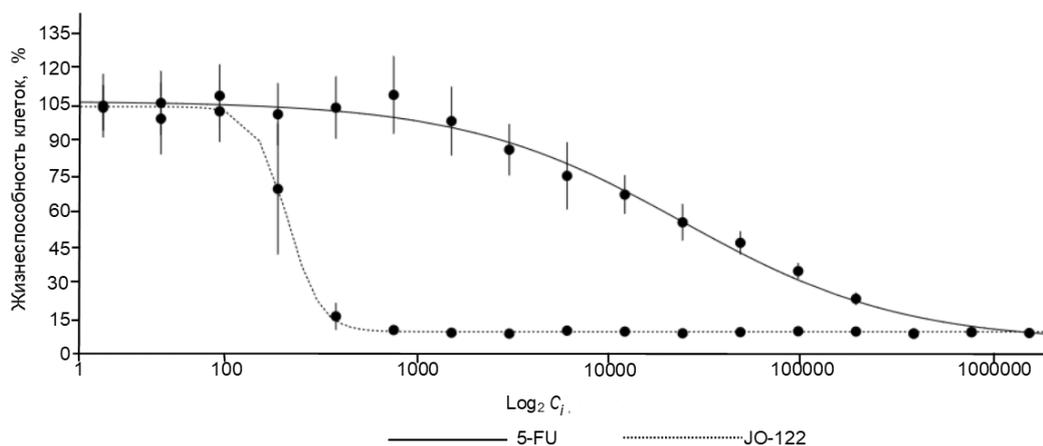


Рис. 1. Кривые «доза–ответ» для JO-122 и 5-фторурацила (5-FU) по силе цитостатического действия на клетки культуры SW620 (C_i – концентрация вещества, ммоль/л)

Fig. 1. Dose–response curves for JO-122 and 5-fluorouracil (5-FU) by the cytostatic effect on the SW620 cell line (C_i – substance concentration, nmol/l)

результатов опыта показал, что при культивировании с 0,27 ммоль/л JO-122 в течение 72 ч общее количество живых клеток уменьшилось на $35 \pm 7,2$ %, при этом доля живых клеток снизилась на $12 \pm 3,2$ % по сравнению с контролем. Таким образом, IC_{50} , рассчитанная по данным МТТ-теста, оказалась менее эффективной по результатам прямого подсчета клеток.

При культивировании в ППС клетки культуры SW620 росли полуадгезионно, образуя отдельные прикрепленные к пластику колонии,

над которыми группировались активно пролиферирующие и открепляющиеся от субстрата клетки (рис. 2, а). Клетки имели эпителиоподобную морфологию, наблюдалось большое количество митозов. При инкубации с 0,27 ммоль/л JO-122 выявлялось уменьшение конfluenceности по сравнению с контролем, также сократилось количество наблюдаемых митозов (рис. 2, б). При этом в отдельных клетках отмечались такие цитопатические признаки, как вакуолизация цитоплазмы.

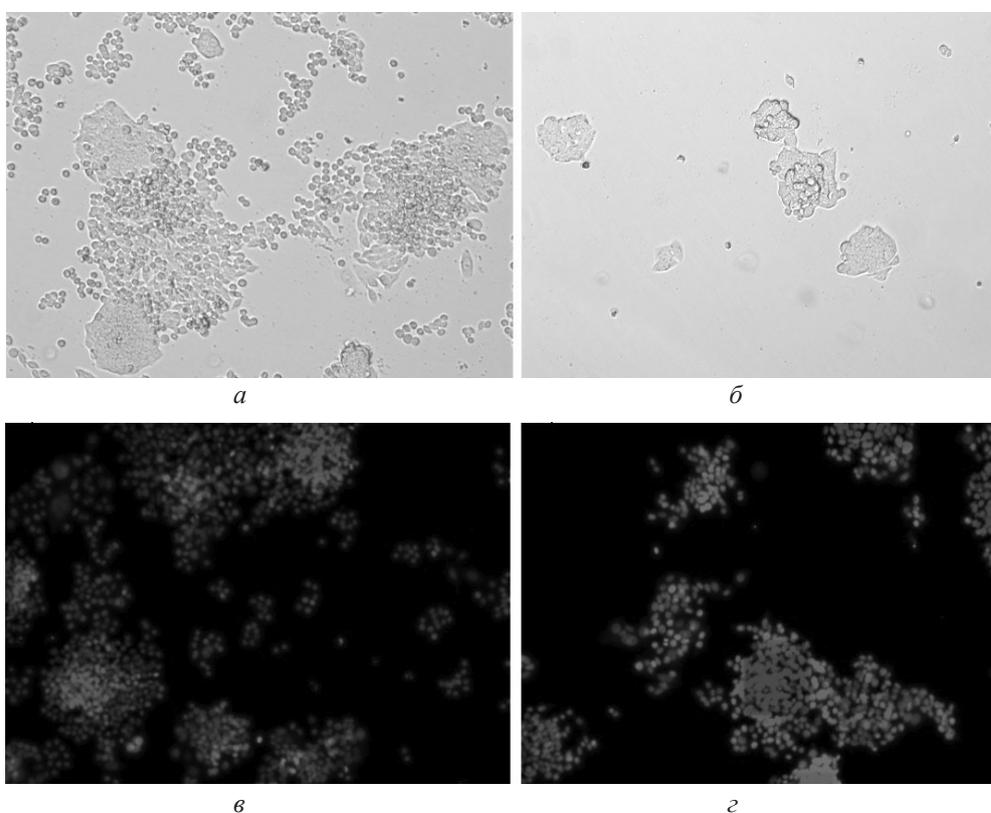


Рис. 2. Фото клеточной линии SW620: а – контроль (клеточная линия SW620, культивируемая в ППС); б – воздействие JO-122 (клеточная линия SW620, культивируемая в ППС, содержащей JO-122 в концентрации 0,27 ммоль/л); в – окрашенные Hoechst 33342 ядра клеток культуры SW620, выращенной в ППС; г – окрашенные Hoechst 33342 ядра клеток культуры SW620, выращенной в ППС, содержащей JO-122 в концентрации 0,27 ммоль/л. Увеличение $\times 100$

Fig. 2. Photo of the SW620 cell line: а – control (SW620 cell line cultured in DMEM); б – effect of JO-122 (SW620 cell line cultured in DMEM containing JO-122 at a dose of 0.27 mmol/l); в – Hoechst 33342-stained nuclei of SW620 cells grown in DMEM; г – Hoechst 33342-stained nuclei of SW620 cells grown in DMEM containing JO-122 at a dose of 0.27 mmol/l. $\times 100$ magnification

Анализ морфологии ядер клеток культуры SW620, окрашенных Hoechst 33342, показал отсутствие таких типичных признаков позднего апоптоза, как фрагментация ядер и конденсация хроматина, и в контроле, и в образцах, культивированных в ППС с 0,27 ммоль/л JO-122 в течение 72 ч (см. рис. 2, в, г).

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что JO-122 проявляет цитотоксическую активность в отношении клеточной линии SW620 в более низкой IC_{50} , чем 5-фторурацил, широко применяемый в лечении злокачественных новообразований, в т. ч. колоректального рака.

При изучении механизма действия хинокитиола на клетки рака молочной железы и остеосарком исследователи пришли к следующему выводу: данное вещество блокирует процесс рекомбинации и репарации гомологий ДНК, что, в свою очередь, активирует апоптотические системы клеток [13]. Также имеются сведения о том, что хинокитиол проявляет свой противоопухолевый эффект посредством подавления метилирования ДНК вследствие ингибирования ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT1). Это может открыть перспективы его использования в качестве нового ингибитора DNMT1 [14]. Проведя иммуногистохимическую оценку уровня экспрессии белков в PDX-моделях плоскоклеточного рака легкого человека при применении такого производного трополона, как 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, исследователи обнаружили противоопухолевую эффективность данного вещества с возможным механизмом действия за счет активации апоптоза [15].

Также одним из механизмов антипролиферативного действия трополонов является ингибирование некоторых металлоферментов (включая деацетилазы гистонов (HDAC) 2 и 8), уплотняющих структуру хроматина и приводящих к изменениям в экспрессии генов. Ингибиторы HDAC делают опухолевые клетки более чувствительными к иммунотерапии, увеличивая экспрессию антигенов,

присутствующих в опухоли, и, таким образом, действуя как иммуномодуляторы. Противоопухолевая активность HDAC включает в себя различные молекулярные и физиологические явления, такие как ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF β 1). Апоптоз опухолевых клеток, индуцированный HDAC, связан с их способностью избирательно регулировать проапоптотические пути, чего не происходит в нормальных клетках [16].

В представленной работе подтверждения способности JO-122 увеличивать апоптотическую активность в опухолевых клетках SW620 мы не получили. В препаратах клеток, окрашенных Hoechst 33342, не были обнаружены такие признаки апоптоза, как фрагментация ядер или конденсация хроматина. Вероятно, снижение пролиферативной активности клеток по сравнению с контролем может свидетельствовать о другом механизме противоопухолевого действия изучаемого вещества.

В литературе имеются данные, указывающие на антипролиферативную активность производных трополонов, не связанную с индукцией апоптоза. Так, в исследовании P.-S. Yang et al. было показано, что хинокитиол ингибирует синтез специфического фермента клеточного цикла – ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и предотвращает аномальную пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G_0/G_1 [17]. Насколько данный механизм задействован в реализации антипролиферативного действия JO-122, еще предстоит установить.

Кроме того, антипролиферативный эффект, обнаруженный на культуре SW620, может быть связан с подавлением энергетического метаболизма, о чем косвенно свидетельствует расхождение в данных МТТ-теста и прямого подсчета живых клеток. Мы получили двукратное снижение образования формазана при реальном уменьшении количества клеток только

на 1/3. Известно, что восстановление МТТ до формазана зависит от активности клеточных редуктаз, а также от уровней никотинамидадениндинуклеотидфосфата и никотинамидадениндинуклеотида, которые, в свою очередь, зависят от интенсивности катаболических процессов и работы цепи переноса электронов в митохондриях. Гипотеза о подавлении Ю-122 одного или нескольких из указанных процессов требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Межева И.В. – написание статьи, обработка результатов; Филиппова С.Ю. – дизайн эксперимента, обработка результатов, редактирование текста статьи; Чембарова Т.В. – проведение МТТ-теста; Гненная Н.В. – окрашивание ядер Hoechst 33342; Новикова И.А. – научное редактирование статьи; Гончарова А.С. – дизайн эксперимента; Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А. – синтез, очистка, определение химической формулы Ю-122; Димитриади С.Н. – редактирование текста статьи; Шапошников А.В. – внутреннее рецензирование статьи.

Authors' contributions: I.V. Mezheva wrote the manuscript and processed the results; S.Yu. Filippova designed the experiment, processed the results, and edited the manuscript; T.V. Chembarova performed the MTT assay; N.V. Gnennaya stained the nuclei with Hoechst 33342; I.A. Novikova performed scientific editing; A.S. Goncharova designed the experiment; Yu.A. Sayapin, E.A. Gusakov, I.O. Tupaeva and T.A. Krasnikova synthesized, purified and determined the chemical formula of Ю-122; S.N. Dimitriadi edited the manuscript; A.V. Shaposhnikov conducted an internal review of the article.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Бондаренко О.К., Хабжоков Э.К., Толмах Р.Е., Даишков А.В., Петров Д.С., Савченко Д.А., Колесников Е.Н., Снежко А.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2023. Т. 22, № 1. С. 15–23. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23>
3. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies // Nat. Rev. Cancer. 2003. Vol. 3, № 5. P. 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
4. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Комарова Е.Ф., Волкова А.В., Ходакова Д.В., Миндаль М.В., Лазутин Ю.Н., Енгибарян М.А., Колесников В.Е. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием // Бюл. сиб. медицины. 2022. Т. 21, № 2. С. 60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>
5. Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Boumber Y.A., Sayapin Y.A., Minkin V.I. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Quinolyl-1,3-Tropolone Derivatives as New Anti-Cancer Agents // RSC Adv. 2021. Vol. 11, № 8. P. 4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Патент № 2741311 С1 Российская Федерация, МПК C07D 215/18 (2006.01), A61K 31/47 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549: № 2020123736: заявл. 17.07.2020: опубл. 25.01.2021 / Минкин В.И., Кит О.И., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Туркин И.Н., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Лейман И.А., Лазутин Ю.Н., Чубарян А.В., Пашенко Д.Г., Тищенко И.С. 9 с.

7. Zhang L., Peng Y., Uray I.P., Shen J., Wang L., Peng X., Brown P.H., Tu W., Peng G. Natural Product β -Thujaplicin Inhibits Homologous Recombination Repair and Sensitizes Cancer Cells to Radiation Therapy // *DNA Repair* (Amst.). 2017. Vol. 60. P. 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>

8. Li J., Falcone E.R., Holstein S.A., Anderson A.C., Wright D.L., Wiemer A.J. Novel α -Substituted Tropolones Promote Potent and Selective Caspase-Dependent Leukemia Cell Apoptosis // *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 113, pt. A. P. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>

9. Haney S.L., Allen C., Varney M.L., Dykstra K.M., Falcone E.R., Colligan S.H., Hu Q., Aldridge A.M., Wright D.L., Wiemer A.J., Holstein S.A. Novel Tropolones Induce the Unfolded Protein Response Pathway and Apoptosis in Multiple Myeloma Cells // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 44. P. 76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>

10. Патент № 2810581 С1 Российская Федерация, МПК C07D 209/60, A61K 31/404, A61P 35/00. 2-(1,1-Диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи А431 и рака легкого Н1299: № 2023128949: заявл. 08.11.2023: опубл. 27.12.2023 / Минкин В.И., Кит О.И., Саяпин Ю.А., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Гусakov Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Кузнецова Н.С., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В. 8 с.

11. van Meerloo J., Kaspers G.J.L., Cloos J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay // *Methods Mol. Biol.* 2011. Vol. 731. P. 237–245. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20

12. Ritz C., Baty F., Streibig J.C., Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 12. Art. № e0146021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>

13. Nakano K., Chigira T., Miyafusa T., Nagatoishi S., Caaveiro J.M., Tsumoto K. Discovery and Characterization of Natural Tropolones as Inhibitors of the Antibacterial Target CapF from *Staphylococcus aureus* // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Art. № 15337. <https://doi.org/10.1038/srep15337>

14. Seo J.S., Choi Y.H., Moon J.W., Kim H.S., Park S.H. Hinokitiol Induces DNA Demethylation via DNMT1 and UHRF1 Inhibition in Colon Cancer Cells // *BMC Cell Biol.* 2017. Vol. 18, № 1. Art. № 14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>

15. Комарова Е.Ф., Лукбанова Е.А., Дженкова Е.А., Гончарова А.С., Заикина Е.В., Гурова С.В., Галина А.В., Курбанова Л.К., Миндарь М.В., Ходакова Д.В., Гусарева М.С., Зинькович М.С. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого // Юж.-Рос. онкол. журн. 2023. Т. 4, № 1. С. 6–13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>

16. Verza F.A., Das U., Fachin A.L., Dimmock J.R., Marins M. Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy // *Cancers* (Basel). 2020. Vol. 12, № 6. Art. № 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>

17. Yang P.-S., Wang M.-J., Jayakumar T., Chou D.-S., Ko C.-Y., Hsu M.-J., Hsieh C.-Y. Antiproliferative Activity of Hinokitiol, a Tropolone Derivative, Is Mediated via the Inductions of p-JNK and p-PLC γ 1 Signaling in PDGF-BB-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 5. P. 8198–8212. <https://doi.org/10.3390/molecules20058198>

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu* [The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2021]. Moscow, 2022. 239 p.

2. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Bondarenko O.K., Khabzhokov E.K., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Petrov D.S., Savchenko D.A., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty lecheniya raka pryamoy kishki [Immediate and Long-Term Results of the Treatment of Patients with Rectal Cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 15–23. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23>

3. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>

4. Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Sitkovskaya A.O., Filippova S.Yu., Komarova E.F., Volkova A.V., Khodakova D.V., Mindar M.V., Lazutin Yu.N., Engibaryan M.A., Kolesnikov V.E. Evaluation of the Cytotoxic Activity and Toxicity of a Tropolone Derivative with a Potential Antitumor Effect. *Bull. Sib. Med.*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>

5. Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Boumber Y.A., Sayapin Y.A., Minkin V.I. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Quinolyl-1,3-Tropolone Derivatives as New Anti-Cancer Agents. *RSC Adv.*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Minkin V.I., Kit O.I., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Saiapin I.A., Gusakov E.A., Turkin I.N., Sitkovskaia A.O., Fillipova S.I., Leiman I.A., Lazutin I.N., Chubarian A.V., Pashchenko D.G., Tishchenko I.S. *Agent Having Cytotoxic Activity on Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Culture A 549*. Patent RF no. 2741311, 2020. 9 p. (in Russ.).
7. Zhang L., Peng Y., Uray I.P., Shen J., Wang L., Peng X., Brown P.H., Tu W., Peng G. Natural Product β -Thujaplicin Inhibits Homologous Recombination Repair and Sensitizes Cancer Cells to Radiation Therapy. *DNA Repair (Amst.)*, 2017, vol. 60, pp. 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>
8. Li J., Falcone E.R., Holstein S.A., Anderson A.C., Wright D.L., Wiemer A.J. Novel α -Substituted Tropolones Promote Potent and Selective Caspase-Dependent Leukemia Cell Apoptosis. *Pharmacol. Res.*, 2016, vol. 113, pt. A, pp. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>
9. Haney S.L., Allen C., Varney M.L., Dykstra K.M., Falcone E.R., Colligan S.H., Hu Q., Aldridge A.M., Wright D.L., Wiemer A.J., Holstein S.A. Novel Tropolones Induce the Unfolded Protein Response Pathway and Apoptosis in Multiple Myeloma Cells. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 44, pp. 76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
10. Minkin V.I., Kit O.I., Saiapin I.A., Maksimov A.I., Goncharova A.S., Gusakov E.A., Tupaeva I.O., Krasnikova T.A., Kuznetsova N.S., Filippova S.I., Chembarova T.V. *2-(1,1-Dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone, Which Has Cytotoxic Activity Against A431 Skin Cancer and H1299 Lung Cancer Cell Cultures*. Patent RF no. 2810581, 2023. 8 p. (in Russ.).
11. van Meerloo J., Kaspers G.J.L., Cloos J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay. *Methods Mol. Biol.*, 2011, vol. 731, pp. 237–245. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20
12. Ritz C., Baty F., Streibig J.C., Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 12. Art. no. e0146021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>
13. Nakano K., Chigira T., Miyafusa T., Nagatoishi S., Caaveiro J.M., Tsumoto K. Discovery and Characterization of Natural Tropolones as Inhibitors of the Antibacterial Target CapF from *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5. Art. no. 15337. <https://doi.org/10.1038/srep15337>
14. Seo J.S., Choi Y.H., Moon J.W., Kim H.S., Park S.H. Hinokitiol Induces DNA Demethylation via DNMT1 and UHRF1 Inhibition in Colon Cancer Cells. *BMC Cell Biol.*, 2017, vol. 18, no. 1. Art. no. 14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>
15. Komarova E.F., Lukbanova E.A., Dzhenkova E.A., Goncharova A.S., Zaikina E.V., Gurova S.V., Galina A.V., Kurbanova L.K., Mindar M.V., Khodakova D.V., Gusareva M.S., Zinkovich M.S. Immunohistochemical Assessment of Possible Anticancer Effect Mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX Models of Lung Cancer. *South Russ. J. Cancer*, 2023, vol. 4, no. 1, pp. 6–13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>
16. Verza F.A., Das U., Fachin A.L., Dimmock J.R., Marins M. Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 6. Art. no. 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>
17. Yang P.-S., Wang M.-J., Jayakumar T., Chou D.-S., Ko C.-Y., Hsu M.-J., Hsieh C.-Y. Antiproliferative Activity of Hinokitiol, a Tropolone Derivative, Is Mediated via the Inductions of p-JNK and p-PLC γ 1 Signaling in PDGF-BB-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells. *Molecules*, 2015, vol. 20, no. 5, pp. 8198–8212. <https://doi.org/10.3390/molecules20058198>

Поступила в редакцию 04.04.2024 / Одобрена после рецензирования 06.09.2024 / Принята к публикации 06.11.2024.
Submitted 4 April 2024 / Approved after reviewing 6 September 2024 / Accepted for publication 6 November 2024.



Научная статья
УДК 612.441:615.917
DOI: 10.37482/2687-1491-Z228

Морфофункциональные изменения в щитовидной железе половозрелых самцов крыс при отравлении уксусной кислотой

Ольга Александровна Макарова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>
Владимир Григорьевич Изатулин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>
Ольга Арнольдовна Карабинская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-1292>

*Иркутский государственный медицинский университет
(Иркутск, Россия)

Аннотация. Отравления уксусной кислотой не только сопровождаются ярко выраженным тропным действием яда, но и имеют неспецифический эффект за счет токсико-стрессорной реакции. Специфическое действие этого токсиканта на различные внутренние органы изучено достаточно подробно. В ответ на действие стрессора стресс-реализующие гормоны выбрасывают не только надпочечники, но и щитовидная железа. Роль данной железы и степень участия тиреоидных гормонов в ответной реакции на отравление не изучены. **Цель работы** – исследовать характер морфологических изменений в щитовидной железе на модели острого отравления уксусной кислотой и определить динамику уровня тироксина. **Материалы и методы.** Эксперимент выполнялся на половозрелых беспородных самцах крыс с исходной массой тела 160–180 г ($n = 30$), которые были разделены на опытных ($n = 25$) и интактных ($n = 5$). В работе использовалась модель острого отравления уксусной кислотой. Затравка опытных животных проводилась 30 %-м раствором уксусной кислоты. Вещество вводилось эндогастрально, одномоментно в объеме 0,5 мл. Уровень тироксина определялся методом иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-наборов. Сроки взятия материала – 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки после затравки. Щитовидная железа для гистологического исследования фиксировалась в 10 %-м нейтральном формалине. **Результаты.** Острое отравление уксусной кислотой вызывает нарушение продукции тироксина и изменения структуры щитовидной железы. Морфологические изменения происходят как в строме, так и в паренхиме органа. Выраженная перестройка отмечается только с 7-х суток после отравления. Это проявляется гиперплазией тиреоидной ткани, накоплением коллоида и увеличением его плотности. Одновременно развивается дистрофия стромы органа и появляются признаки склероза.

Ключевые слова: морфология щитовидной железы, отравление уксусной кислотой, токсико-стрессорная реакция, морфофункциональные изменения в щитовидной железе, тиреоидные гормоны, тироксин

© Макарова О.А., Изатулин В.Г., Карабинская О.А., 2025

Ответственный за переписку: Ольга Александровна Макарова, адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 3; e-mail: lga2011@yandex.ru

Для цитирования: Макарова, О. А. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе половозрелых самцов крыс при отравлении уксусной кислотой / О. А. Макарова, В. Г. Изатулин, О. А. Карабинская // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 54-62. – DOI 10.37482/2687-1491-Z228.

Original article

Morphofunctional Changes in the Thyroid Gland of Sexually Mature Male Rats in Acetic Acid Poisoning

Olga A. Makarova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>
Vladimir G. Izatulin* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>
Olga A. Karabinskaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-1292>

*Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)

Abstract. Acetic acid poisoning is not only accompanied by a pronounced tropic action of the poison, but also has a non-specific effect due to a toxic stress reaction. The specific effect of this toxicant on various internal organs has been studied in sufficient detail. In response to the action of the stressor, stress hormones are released not only by the adrenal glands, but also by the thyroid gland. However, the role of the thyroid gland and the degree of involvement of thyroid hormones in the response to poisoning have not been investigated. The **purpose** of this article was to study the nature of morphological changes in the thyroid gland in a model of acute acetic acid poisoning and to determine the dynamics of thyroxine levels. **Materials and methods.** The experiment involved 30 sexually mature male mongrel rats with an initial weight of 160–180 g, who were divided into experimental ($n = 25$) and intact ($n = 5$) animals. A model of acute acetic acid poisoning was used. The experimental group was exposed to a 30 % solution of acetic acid, which was administered endogastrically in a single dose of 0.5 ml. Thyroxine levels were determined by enzyme immunoassay using special test kits. Samples were taken on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 10th days after the administration. The thyroid gland was fixed in 10 % neutral formalin for histological examination. **Results.** Acute acetic acid poisoning impairs thyroxine production and causes changes in the thyroid gland structure. Morphological changes occur both in the gland's stroma and in the parenchyma. Marked restructuring is noted on the 7th day after poisoning. This is manifested by hyperplasia of the thyroid tissue as well as by accumulation of colloid and an increase in its density. At the same time, dystrophy of the stroma and signs of sclerosis develop in the gland.

Keywords: *thyroid gland morphology, acetic acid poisoning, toxic stress reaction, morphofunctional changes in the thyroid gland, thyroid hormones, thyroxine*

For citation: Makarova O.A., Izatulin V.G., Karabinskaya O.A. Morphofunctional Changes in the Thyroid Gland of Sexually Mature Male Rats in Acetic Acid Poisoning. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 54–62. DOI: 10.37482/2687-1491-Z228

Corresponding author: Olga Makarova, *address:* ul. Krasnogo Vosstaniya 3, Irkutsk, 664003, Russia; *e-mail:* lga2011@yandex.ru

Различные по своей природе экстремальные факторы, воздействуя на организм человека, запускают адаптивные механизмы, вследствие чего происходят изменения в функциональном состоянии и обмене веществ. Такими факторами могут выступать острые отравления прижигающими ядами. Среди этой группы веществ наиболее опасной является уксусная кислота, отравления которой происходят достаточно часто. По данным статистики, доля отравлений уксусной кислотой составляет 3,8–5,0 % от всех острых отравлений у взрослого населения России [1, 2].

Разнообразные аспекты отравления данной кислотой в настоящее время изучены достаточно подробно как в эксперименте, так и на обширном клиническом материале [3, 4]. Детально описаны морфологические изменения внутренних органов, которые обусловлены специфическим действием этого токсиканта, установлена роль токсического стресса в патогенезе химических отравлений [3, 5–8].

Как известно, основными эндокринными органами, обеспечивающими адаптивный ответ на действие экстремальных факторов, являются надпочечники [9, 10]. Кортикостероидное вещество данной железы секретирует группу гормонов, отвечающих за адаптацию. Однако активную роль в этом процессе играет и щитовидная железа, обладающая высокой адаптивной пластичностью к экстремальным факторам внешней среды [11–16]. Анализ литературы показал, что на сегодняшний день не определена степень ее участия в ответной реакции организма на отравление, а также не описаны морфофункциональные изменения, возникающие в данной железе при химической агрессии отравляющим веществом.

Цель исследования – изучить характер морфологических изменений в щитовидной железе на модели острого отравления уксусной кислотой и определить динамику уровня тироксина.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 30 половозрелых беспородных самцах крыс с исходной массой тела 160–180 г, ко-

торые были разделены на опытных ($n = 25$) и интактных ($n = 5$). Все животные содержались в стандартных условиях вивария на полнорационной, сбалансированной по содержанию питательных веществ диете. Исследование выполнено согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных в Российской Федерации и было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 13.05.2019).

В работе использовалась модель, максимально приближенная к реальным условиям острых отравлений уксусной кислотой, наблюдающихся в быту [3]. Затравка опытных животных проводилась 30 %-м раствором уксусной кислоты. Вещество вводилось через зонд эндогастрально, одномоментно в объеме 0,5 мл. Материалом для определения содержания тироксина служила сыворотка крови животных. Уровень исследуемого гормона измерялся методом иммуноферментного анализа с помощью специальных тест-систем (Human, Германия). Сроки взятия материала – 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки после затравки. После забора щитовидной железы определялась ее масса. Затем материал фиксировался в 10 %-м нейтральном формалине для гистологического исследования. Серийные срезы толщиной 7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином.

Для патоморфологического анализа срезов щитовидной железы использовался алгоритм гистологического описания [17, 18]. Морфофункциональное состояние исследуемой железы оценивалось по таким критериям, как относительные объемы фолликулярного и интерфолликулярного эпителия, стромы и коллоида. Определялись высота тироцитов, диаметр фолликулов и плотность коллоида. По соотношению относительных объемов паренхимы и стромы вычислялся индекс склерозирования.

Полученные числовые данные обрабатывались с помощью параметрических методов статистики на основе расчета средних арифметических (M) и их ошибок (m). Различия

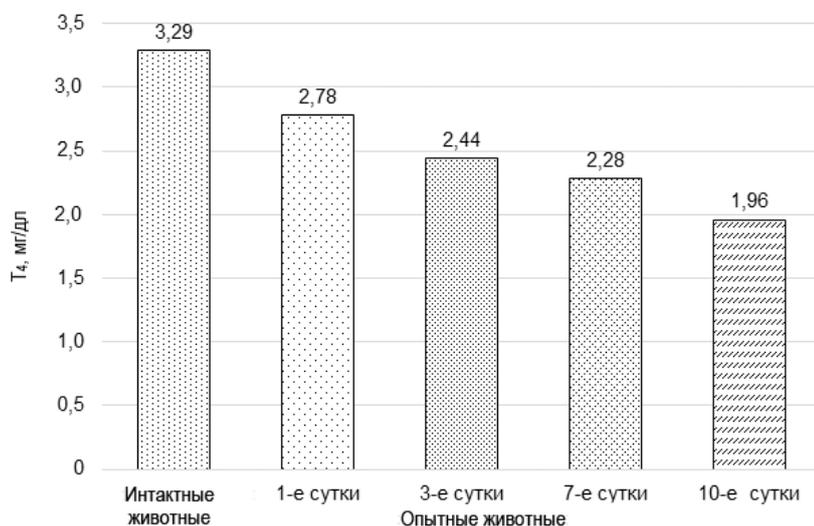
показателей опытных и интактных животных определялись методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Микроскопия показала, что капсула щитовидной железы у интактных животных хорошо развита и содержит кровеносные сосуды всех типов. От капсулы отходят трабекулы, делящие железу на дольки. Фолликулы в дольках широко варьируют как по форме, так и по размерам. В периферических дольках железы они более крупные, их диаметр достигает $66,4 \pm 0,9$ мкм, причем большая часть имеет овальную форму. В центральных дольках, напротив, фолликулы значительно мельче, но имеют более округлую форму. Полости фолликулов заполнены коллоидом, который хорошо окрашен и гомогенен по структуре. Интерфолликулярные островки имеют небольшие размеры и представлены клетками Ашкинази.

Изучение соотношения основных структурных компонентов щитовидной железы показало, что у интактных животных доля тиреоид-

ного эпителия составляет $41,7 \pm 0,8$ %, коллоида несколько больше – $46,6 \pm 0,9$ %, а на долю стромы приходится всего $11,7 \pm 0,8$ %. Согласно полученным данным индекс склерозирования у интактных животных равен 7,54. Плотность коллоида в фолликулах щитовидной железы в логарифмах поглощения при увеличении $\times 21$ – $30,7 \pm 0,6$ усл. ед. Тироциты, образующие стенку фолликулов, имеют низкопризматическую или кубическую форму. Их высота в среднем составляет $11,20 \pm 0,16$ мкм. Ядра клеток хорошо окрашены, имеют округло-овальную форму.

После затравки уксусной кислотой в крови у опытных животных существенно снизился уровень тироксина (см. рисунок). Так, если у всех крыс до затравки его содержание равнялось $3,29 \pm 0,42$ мг/дл, то к окончанию 1-х суток отравления – $2,78 \pm 0,23$ мг/дл ($p < 0,001$). В дальнейшем уровень гормона продолжал снижаться и к концу 3-х суток наблюдения составлял $2,44 \pm 0,31$ мг/дл ($p < 0,001$). На 7-е сутки уровень тироксина опустился до $2,28 \pm 0,23$ мг/дл ($p < 0,05$), а к 10-м суткам упал до $1,96 \pm 0,28$ мг/дл.



Содержание тироксина в крови половозрелых самцов крыс при остром отравлении уксусной кислотой

Thyroxine levels in the blood of sexually mature male rats in acute acetic acid poisoning

Выявлено, что при остром отравлении уксусной кислотой морфологические изменения происходят как в строме, так и в паренхиме щитовидной железы. Но они проявляются только с 7-х суток отравления (см. таблицу).

плотность коллоида достигла $36,80 \pm 0,19$ усл. ед. Стромально-паренхиматозные отношения закономерно сдвигались в сторону уменьшения относительного объема стромы, который к 7-м суткам снизился до $9,78 \pm 0,15$ %, что,

Морфологические показатели щитовидной железы половозрелых самцов крыс при отравлении уксусной кислотой ($M \pm m$)

Morphological parameters of the thyroid gland of sexually mature male rats in acetic acid poisoning ($M \pm m$)

Показатель	Интактная группа (n = 5)	Опытная группа	
		7-е сутки (n = 5)	10-е сутки (n = 5)
Диаметр фолликулов, мкм	66,40±0,90	70,20±0,60*	81,30±0,54*
Высота тироцитов, мкм	11,20±0,16	9,80±0,19	6,10±0,18*
Относительный объем тироцитов, %	41,70±0,80	37,40±0,15	32,10±0,20*
Относительный объем коллоида, %	46,60±0,90	51,70±0,50	61,20±0,47*
Относительный объем стромы, %	11,70±0,80	9,78±0,15*	7,20±0,14*
Индекс склерозирования	7,54	9,16*	12,90*
Плотность коллоида, усл. ед.	30,70±0,60	36,80±0,19*	47,20±0,23*

Примечание: * – установлены значимые отличия от показателей интактных животных при $p < 0,05$.

Отмечены снижение толщины капсулы и степени ее васкуляризации, увеличение размеров фолликулов за счет растяжения их стенок накопившимся коллоидом. В железе преобладали в основном фолликулы больших и средних размеров. В связи с этим средний диаметр фолликулов увеличился до $70,20 \pm 0,60$ мкм. Тироциты, образующие стенки фолликулов, были преимущественно плоскими, лишь меньше 1/4 из них сохраняли кубическую форму. Средняя высота клеток уменьшилась до $9,80 \pm 0,19$ мкм. За счет уплощения тироцитов объем фолликулярного эпителия в железе снизился до $37,40 \pm 0,15$ %. В то же время объем интерфолликулярного эпителия снизился незначительно.

Увеличение размеров фолликулов приводило к повышению доли коллоида. Так, на 7-е сутки его относительный объем составлял уже более половины объема фолликула ($51,7 \pm 0,5$ %). Плотность коллоида повышалась вследствие замедленной утилизации коллоида и накопления тиреоглобулина. В этот период

соответственно, повысило индекс склерозирования до 9,16.

На 10-е сутки отравления отмечены явные признаки гипофункции щитовидной железы. Капсула органа по сравнению с предыдущим сроком наблюдения стала еще тоньше, заметно снизилась и степень ее васкуляризации. Фолликулы были переполнены коллоидом, их размеры увеличились по сравнению с таковыми у интактных животных в 1,25 раза. Их средний диаметр достиг $81,30 \pm 0,54$ мкм. Одновременно наблюдалось уплощение тироцитов, образующих стенку фолликулов, что характерно для гипофункции органа. Высота клеток уменьшилась до $6,10 \pm 0,18$ мкм, т. е. в 1,8 раза по сравнению с показателями интактной группы. Средняя площадь тироцитов, соответственно, также снизилась.

Уплощение тироцитов сопровождалось уменьшением относительного объема фолликулярного эпителия в железе до $32,10 \pm 0,20$ %. Одновременно снижался и объем интерфолликулярного эпителия. Но, несмотря на

разнообразии морфологических изменений в щитовидной железе, в них явно преобладали гиперпластические процессы в фолликулярном эпителии и дистрофические изменения в стро-
ме органа.

Замедленное выведение коллоида из фолликулов приводило к дальнейшему увеличению его относительного объема, который достиг максимума ($61,20 \pm 0,47$ %) на 10-е сутки отравления. Коллоид был гомогенен по структуре, что служит косвенным признаком снижения функционального состояния железы. Его плотность продолжала увеличиваться, достигая $47,2 \pm 0,23$ усл. ед.

Стромально-паренхиматозные отношения на 10-е сутки еще сильнее сдвинулись в сторону уменьшения доли стромы – $7,20 \pm 0,14$ % (в контроле $11,70 \pm 0,80$ %). В свою очередь, индекс склерозирования увеличился до 12,90.

Обсуждение. Результаты эксперимента показали, что острое отравление уксусной кислотой вызывает нарушение продукции тироксина и провоцирует изменения структуры щитовидной железы. Выявлено, что со-

держание тироксина на протяжении острого отравления уксусной кислотой (до 10-х суток) снижается. Полученные результаты соотносятся с многочисленными литературными данными, согласно которым в условиях стресса сокращается выработка тиреоидных гормонов [1, 19]. При хроническом стрессе у животных снижается гормон-синтетическая активность щитовидной железы, что проявляется признаками гиподисфункции [12, 20, 21].

Выраженная перестройка структуры отмечается только с 7-х суток после отравления, что проявляется гиперплазией тиреоидной ткани, накоплением коллоида и признаками дистрофии стромы органа. Подобные морфологические изменения в структуре щитовидной железы наблюдаются при стрессовых состояниях [6, 12, 21]. Несмотря на развитие защитно-адаптивной реакции в ответ на отравление, возникает гипотиреоз. Последующая морфологическая перестройка структуры щитовидной железы еще больше усугубляет состояние гипотиреоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Надольник Л.И. Стресс и щитовидная железа // Биомед. химия. 2010. Т. 56, № 4. С. 443–456. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105604443>
2. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестн. РАМН. 2014. Т. 69, № 9–10. С. 102–109. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>
3. Провадо А.И. Морфофункциональные изменения в паренхиматозных органах при отравлении уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции: дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007. 195 с.
4. Изатулин А.В. Адаптивно-компенсаторные изменения структуры надпочечников при отравлении уксусной кислотой // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния РАМН. 2011. № 3-1(79). С. 199–202.
5. Шашкова О.Н. Роль стресса в патогенезе отравлений уксусной кислотой и коррекции возникающих альтернативных изменений (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2009. 247 с.
6. Федорова М.Г., Комарова Е.В., Цыплихин Н.О. Морфофункциональная трансформация щитовидной железы при отравлении тяжелыми металлами и их соединениями (обзор литературы) // Изв. высш. учеб. заведений. Поволж. регион. Мед. науки. 2023. № 3(67). С. 188–201. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2023-3-18>
7. Liu H., Hou C., Zeng Q., Zhao L., Cui Y., Yu L., Wang L., Zhao Y., Nie J., Zhang B., Wang A. Role of Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in Rat Thyroid Toxicity Caused by Excess Fluoride and/or Iodide // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2016. Vol. 46. P. 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.08.007>

8. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS // *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2021. Vol. 11. Art. № 612320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.612320>

9. Абрамова Л.Л., Мухаметов А.И. Морфофизиология адреналовой железы при сочетанном воздействии термического и иммобилизационного стрессов // *Изв. Оренбург. гос. аграр. ун-та.* 2013. № 6(44). С. 212–214.

10. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Симпатоадреналовая система и тиреоидная функция // *Уч. зап. учреждения образования «Витеб. ордена “Знак почета” гос. акад. ветеринар. медицины».* 2020. Т. 56, № 3. С. 105–108.

11. Зяблицкая Е.Ю., Зима Д.В., Макалиш Т.П., Безруков О.Ф., Кирсанова Н.В. Клеточные и молекулярные изменения в ткани щитовидной железы при стрессе, лежащие в основе ее злокачественной трансформации // *Морфология.* 2019. Т. 156, № 6. С. 97–98.

12. Зима Д.В., Макалиш Т.П., Непритимова Е.А., Зяблицкая Е.Ю. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы белых крыс при моделировании стресса // *Крым. журн. эксперим. клин. медицины.* 2022. Т. 12, № 4. С. 23–28.

13. Рустамова С.М. Влияние стресса на некоторые морфологические признаки щитовидной железы // *Актуальные вопросы анатомии: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 125-летию дня рождения проф. В.И. Ошкадерова / под ред. А.К. Усовича.* Витебск: Витеб. гос. мед. ун-т, 2020. С. 151–154.

14. Lee J, Yi S, Kang Y.E., Kim H.-W., Joung K.H., Sul H.J., Kim K.S., Shong M. Morphological and Functional Changes in the Thyroid Follicles of the Aged Murine and Humans // *J. Pathol. Transl. Med.* 2016. Vol. 50, № 6. С. 426–435. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.07.19>

15. Мангушева Л.Х., Брюхин Г.В. Влияние иммобилизационного стресса на структурно-функциональное состояние тучных клеток и парафолликулярных клеток щитовидной железы крысы // *Морфол. вед.* 2018. Т. 26, № 4. С. 29–31. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).04.29-31](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).04.29-31)

16. Рыкова Ю.А., Шупер С.В., Щербаковский М.Г., Кикинчук В.В., Пешенко А.Н. Морфологическая характеристика щитовидной железы половозрелых крыс при воздействии хронической гипертермии средней степени // *Мед. новости Грузии.* 2019. № 7–8 (292–293). С. 75–81.

17. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования // *Арх. патологии.* 1998. № 4. С. 47–49.

18. Khan Y.S., Farhana A. *Histology, Thyroid Gland.* Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/> (дата обращения: 24.03.2024).

19. Tost M., Monreal J.A., Armario A., Barbero J.D., Cobo J., Garcia-Rizo C., Bioque M., Usall J., Huerta-Ramos E., Soria V., Labad J. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin // *Clin. Drug Investig.* 2020. Vol. 40, № 1. P. 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>

20. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д., Худавердян Д.Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства // *Биол. журн. Армении.* 2014. № 4(66). С. 11–16.

21. Смирнова Т.С., Кондакова Л.И., Федорова О.В., Мураева Н.А. Особенности строения щитовидной железы при хроническом стрессе на ранних этапах постнатального онтогенеза // *Вестн. Волгогр. гос. мед. ун-та.* 2020. № 1(73). С. 28–30. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-28-30](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-28-30)

References

1. Nadol'nik L.I. Stress i shchitovidnaya zheleza [Stress and Thyroid Gland]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2010, vol. 56, no. 4, pp. 443–456. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105604443>

2. Kubasov R.V. Gormonal'nye izmeneniya v otvet na ekstremal'nye faktory vneshney sredy [Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors]. *Vestnik RAMN*, 2014, vol. 69, no. 9–10, pp. 102–109. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>

3. Provado A.I. *Morfofunksional'nye izmeneniya v parenkhimatoznykh organakh pri otravlenii uksusnoy kislotoy v razlichnye stadii stress-reaktsii* [Morphofunctional Changes in the Parenchymatous Organs in Acetic Acid Poisoning at Different Stages of Stress Reaction: Diss.]. Irkutsk, 2007. 195 p.
4. Izatulin A.V. *Adaptivno-kompensatornye izmeneniya struktury nadpochechnikov pri otravlenii uksusnoy kislotoy* [Adaptive and Compensatory Changes in the Adrenal Glands Structure in Poisoning with Acetic Acid]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2011, no. 3-1, pp. 199–202.
5. Shashkova O.N. *Rol' stressa v patogeneze otravleniy uksusnoy kislotoy i korrektsii voznikayushchikh al'ternativnykh izmeneniy (eksperimental'noe issledovanie)* [The Role of Stress in the Pathogenesis of Acetic Acid Poisoning and the Correction of Alternative Changes (Experimental Study): Diss.]. Irkutsk, 2009. 247 p.
6. Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. *Morphofunctional Transformation of the Thyroid Gland in Poisoning with Heavy Metals and Their Compounds (Literature Review)*. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*, 2023, no. 3, pp. 188–201 (in Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2023-3-18>
7. Liu H., Hou C., Zeng Q., Zhao L., Cui Y., Yu L., Wang L., Zhao Y., Nie J., Zhang B., Wang A. *Role of Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in Rat Thyroid Toxicity Caused by Excess Fluoride and/or Iodide*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 46, pp. 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.08.007>
8. Coperchini F., Croce L., Ricci G., Magri F., Rotondi M., Imbriani M., Chiovato L. *Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS*. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2021, vol. 11. Art. no. 612320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.612320>
9. Abramova L.L., Mukhametov A.I. *Morfofiziologiya adrenalovoy zhelezy pri sochetannom vozdeystvii termicheskogo i immobilizatsionnogo stressov* [Morphophysiology of Adrenal Gland as Influenced by the Combined Exposure to Thermal and Immobilizational Chronic Stresses]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2013, no. 6, pp. 212–214.
10. Guskova E.A., Gorodetskaya I.V. *Simpatoadrenalovaya sistema i tireoidnaya funktsiya* [Sympathoadrenal System and Thyroid Function]. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya "Vitebskaya ordena "Znak pocheta" gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny"*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 105–108.
11. Zyablitskaya E.Yu., Zima D.V., Makalish T.P., Bezrukov O.F., Kirsanova N.V. *Kletochnye i molekulyarnye izmeneniya v tkani shchitovidnoy zhelezy pri stresse, lezhashchie v osnove ee zlokachestvennoy transformatsii* [Cellular and Molecular Changes in Thyroid Tissue During Stress, Underlying Its Malignant Transformation]. *Morfologiya*, 2019, vol. 156, no. 6, pp. 97–98.
12. Zima D.V., Makalish T.P., Nepretimova E.A., Zyablitskaya E.Yu. *Strukturno-funksional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy belykh krysov pri modelirovani stresse* [Structural and Functional Changes in the Thyroid Gland of White Rats During Stress Modeling]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy klinicheskoy meditsiny*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 23–28.
13. Rustamova S.M. *Vliyanie stressa na nekotorye morfologicheskie priznaki shchitovidnoy zhelezy* [The Effect of Stress on Some Morphological Features of the Thyroid Gland]. *Usovich A.K. (ed.) Aktual'nye voprosy anatomii* [Topical Issues of Anatomy]. Vitebsk, 2020, pp. 151–154.
14. Lee J., Yi S., Kang Y.E., Kim H.-W., Joung K.H., Sul H.J., Kim K.S., Shong M. *Morphological and Functional Changes in the Thyroid Follicles of the Aged Murine and Humans*. *J. Pathol. Transl. Med.*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. 426–435. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.07.19>
15. Mangusheva L.Kh., Bryukhin G.V. *The Influence of an Immobilization Stress on a Structural and Functional Condition of Mast and Parafollicular Cells of a Thyroid Gland of a Rat*. *Morfologicheskie vedomosti*, 2018, vol. 26, no. 4, pp. 29–31 (in Russ.). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).04.29-31](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).04.29-31)
16. Rykova Y., Shuper S., Shcherbakovsky M., Kikinuk V., Peshenko A. *Morphological Characteristics of the Thyroid Gland of Mature Rats in Moderate Degree Chronic Hyperthermia*. *Georgian Med. News*, 2019, no. 7–8, pp. 75–81 (in Russ.).
17. Khmel'nitskiy O.K., Tret'yakova M.S. *Shchitovidnaya zheleza kak ob'ekt morfometricheskogo issledovaniya* [Thyroid Gland as an Object of Morphometric Analysis]. *Arkhiv patologii*, 1998, no. 4, pp. 47–49.

18. Khan Y.S., Farhana A. *Histology, Thyroid Gland*. Treasure Island, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/> (accessed: 24 March 2024).

19. Tost M., Monreal J.A., Armario A., Barbero J.D., Cobo J., García-Rizo C., Bioque M., Usall J., Huerta-Ramos E., Soria V., Labad J. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin. Drug Investig.*, 2020, vol. 40, no. 1, pp. 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>

20. Saroyan M.Yu., Khudaverdyan A.D., Khudaverdyan D.N. Vliyanie psikhoemotsional'nogo stressa na sodержanie tiroksina i somatotropnogo gormona v krovi beremennykh krysi i ikh potomstva [The Effect of Psychoemotional Stress on the Levels of Thyroxine and Somatotrophic Hormone in the Blood of Pregnant Rats and Their Offspring]. *Biologicheskij zhurnal Armenii*, 2014, no. 4, pp. 11–16.

21. Smirnova T.S., Kondakova L.I., Fedorova O.V., Muraeva N.A. Osobennosti stroeniya shchitovidnoy zhelezy pri khronicheskom stresse na rannikh etapakh postnatal'nogo ontogeneza [Features of Structure of Thyroid Gland in Chronic Stress at Early Stages of Postnatal Ontogenesis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2020, no. 1, pp. 28–30. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-28-30](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-28-30)

Поступила в редакцию 09.04.2024 / Одобрена после рецензирования 21.08.2024 / Принята к публикации 06.11.2024.
Submitted 9 April 2024 / Approved after reviewing 21 August 2024 / Accepted for publication 6 November 2024.



Научная статья

УДК [616.728.2:616-036.8]-055.1/.2

DOI: 10.37482/2687-1491-Z229

Гендерные особенности психофункционального состояния пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне реабилитации

Надежда Ивановна Ишекова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0506-4375>
Александр Николаевич Ишеков* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7692-9818>
Надежда Александровна Горянная* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-6540>
Людмила Анатольевна Шаренкова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4164-6521>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Эндопротезирование является одной из распространенных методик лечения коксартроза. Изучение особенностей восстановления в разных гендерных группах позволит разработать более качественные методики для всех этапов послеоперационной реабилитации. **Цель** исследования – сравнить функциональное состояние мужчин и женщин до эндопротезирования тазобедренного сустава, а также в ранний и поздний периоды реабилитации. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе травматолого-ортопедического отделения Северного медицинского клинического центра имени Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства. В эксперименте участвовали 73 женщины и 67 мужчин (средний возраст – 57±9 лет). Анализировались показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, амплитуда движения в тазобедренном суставе, а также психоэмоциональное состояние пациентов до операции (1-е сутки поступления в стационар), в ранний (10–12-й день (в зависимости от фиксации эндопротеза) после операции) и поздний (через 3 мес. после операции) периоды реабилитации. Программа реабилитации состояла из лечебной гимнастики, физиотерапевтического лечения, механотерапии и массажа. **Результаты.** Анализ полученных данных показал, что у женщин лучше восстанавливалась амплитуда сгибания, мужчины демонстрировали большую силовую выносливость. Уровень боли в группах был практически одинаковым на каждом этапе исследования. Выявлены более высокие значения среднего артериального давления и тонуса мелких и крупных сосудов у мужчин. Согласно спирографическим данным, показатели форсированной жизненной емкости легких у лиц обоих полов до и после эндопротезирования соответствовали должным значениям, однако у женщин они были ниже, чем у мужчин ($p_{м-ж} = 0,001$), во все периоды исследования. Особенностью при изучении психоэмоционального состояния было увеличение доли пациентов с легким уровнем депрессии через 3 мес., который в поздний период реабилитации чаще наблюдался у женщин (61,5 %), чем у мужчин (47,1 %).

© Ишекова Н.И., Ишеков А.Н., Горянная Н.А., Шаренкова Л.А., 2025

Ответственный за переписку: Надежда Александровна Горянная, *адрес:* 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; *e-mail:* nadachka@rambler.ru

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, послеоперационная реабилитация, гендерные особенности восстановления, гемодинамика, спирометрия, психоэмоциональное состояние пациентов

Для цитирования: Гендерные особенности психофункционального состояния пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне реабилитации / Н. И. Ишекова, А. Н. Ишеков, Н. А. Горянная, Л. А. Шаренкова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 63-71. – DOI 10.37482/2687-1491-Z229.

Original article

Sex-Related Characteristics of the Psychofunctional State of Patients After Hip Replacement During Rehabilitation

Nadezhda I. Ishekova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0506-4375>
Aleksandr N. Ishekov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7692-9818>
Nadezhda A. Goryannaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-6540>
Lyudmila A. Sharenkova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4164-6521>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

Abstract. Hip replacement is one of the common methods of treating hip osteoarthritis. Studying recovery in different gender groups will allow us to develop better methods for all stages of postoperative rehabilitation. The **purpose** of this research was to compare the functional state of men and women before hip replacement surgery as well as during the early and late rehabilitation periods. **Materials and methods.** The study was conducted at the Orthopaedics and Traumatology Department of the Northern Medical Clinical Centre named after N.A. Semashko of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. The experiment involved 73 women and 67 men (mean age 57 ± 9 years). Patients' cardiovascular and respiratory parameters, hip range of motion and psycho-emotional state were analysed in the preoperative period (day 1 at the hospital) as well as during the early (day 10–12 (depending on the fixation of the hip prosthesis)) and late (after 3 months of rehabilitation) periods of rehabilitation. The rehabilitation programme included physical therapy, instrumental physiotherapy, mechanotherapy and massage. **Results.** The analysis of the data obtained showed better recovery of flexion range in women, while men demonstrated greater strength endurance. We found no statistically significant differences in the level of pain between the groups at each stage of the experiment. Higher mean arterial pressure and higher tone of small and large vessels were recorded in men. According to spirometric data, forced vital capacity of the lungs in both sexes before and after hip replacement corresponded to the norm; however, values in women were lower than in men ($p_{m-f} = 0.001$) during all stages. Interestingly, we found an increase in the percentage of patients with mild depression after 3 months, which in the late period of rehabilitation was more common for women (61.5 %) than men (47.1 %).

Keywords: hip replacement, postoperative rehabilitation, sex-related features of rehabilitation, haemodynamics, spirometry, psycho-emotional state of patients

Corresponding author: Nadezhda Goryannaya, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: nadachka@rambler.ru

For citation: Ishekova N.I., Ishekov A.N., Goryannaya N.A., Sharenkova L.A. Sex-Related Characteristics of the Psychofunctional State of Patients After Hip Replacement During Rehabilitation. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 63–71. DOI: 10.37482/2687-1491-Z229

Дегенеративно-дистрофические поражения тазобедренного сустава занимают первое место по частоте встречаемости среди аналогичных нарушений суставов опорно-двигательного аппарата. Эндопротезирование является самой распространенной методикой лечения коксартроза. Операция позволяет уменьшить боль, увеличить подвижность сустава. Однако не во всех случаях происходит полное восстановление функциональности, что сказывается на качестве жизни пациентов. Изучение особенностей восстановления в разных гендерных группах позволит разработать более качественные методики послеоперационной реабилитации.

Цель работы – сравнить функциональное состояние мужчин и женщин до эндопротезирования тазобедренного сустава, а также в ранний и поздний периоды реабилитации.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе травматолого-ортопедического отделения стационара Северного медицинского клинического центра имени Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства, где проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава. Всего обследовано 140 пациентов, из них 52,1 % – женщины в возрасте от 55,5 до 64 лет ($n = 73$; средний возраст – 60 лет) и 47,9 % – мужчины в возрасте от 49 до 60 лет ($n = 67$; средний возраст – 55 лет). Показаниями для проведения операции были деформирующий коксартроз – 114 случаев (81,43 %), диспластический коксартроз – 23 случая (16,43 %), асептический некроз головки бедренной кости – 3 случая (2,14 %). Все процедуры соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации, от испытуемых было получено добровольное информированное согласие.

Комплексную оценку функционального состояния пациентов осуществляли трижды: 1) в 1-е сутки поступления в стационар (дооперационный период); 2) на 10–12-й день

(в зависимости от фиксации эндопротеза) после операции (ранний период реабилитации); 3) через 3 мес. после операции (поздний период реабилитации). В каждый из периодов у пациентов измерялись амплитуды движений в суставе (...°), силовая выносливость мышц бедра (с), артериальное давление (АД, мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), жесткость сосудистой стенки по значениям индексов SI (м/с) и RI (%), характеризующих тонус крупных и мелких сосудов соответственно, производилась оценка функциональности тазобедренного сустава по шкале Харриса (%) [1], болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, баллы), психоэмоционального состояния с помощью опросников Спилбергера и Цунга (баллы). Методом спирометрии исследовалась функция дыхания, фотоплетизмографическим методом на приборе PulseTrace (MicroMedical, Великобритания) – параметры системы кровообращения.

Реабилитационная программа состояла из лечебной гимнастики, физиотерапевтического лечения (низкочастотная импульсная магнитотерапия), механотерапии (пассивная разработка сустава на аппарате Artromot-K1 (Германия)) и массажа контралатеральной конечности. В лечебную гимнастику были включены общеразвивающие и дыхательные упражнения, изометрическая гимнастика для мышц (ягодичных, четырехглавой, двуглавой бедра, мышц голени) пораженной конечности, а также различные варианты ходьбы.

Для статистического анализа данных использовалась программа SPSS 18 для Windows. Числовые результаты представлялись в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD) либо в виде медианы, первого и третьего квартилей – $Me [Q_1; Q_3]$. При сравнении данных между гендерными группами

использовался критерий Манна–Уитни. Различия между периодами исследования анализировались с помощью непараметрического *T*-критерия Уилкоксона и параметрического *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Анализ полученных амплитудных значений в оперируемой конечности до и после хирургического вмешательства у мужчин и женщин показал, что через 10–12 дней после замещения сустава происходило снижение амплитуды движений из-за послеоперационной травматизации тканей и боли, а к концу позднего периода реабилитации (через 3 мес.) – ее увеличение. У мужчин показатель до операции, в ранний и поздний периоды реабилитации составил 50,00 [40,00–65,00]°; 15,00 [10,00–26,00]°; 87,00 [82,00–90,00]° соответственно ($p_{1-3} = 0,001$), у женщин – 55,00 [40,00–65,00]°; 15,00 [10,00–26,00]°; 95,00 [90,00–95,00]° соответственно ($p_{1-3} = 0,001$). Угол разгибания был идентичен в группах и к позднему периоду реабилитации составил 5,00 [4,75–5,00]°. Угол отведения в сравниваемых группах также не различался: до операции он составлял 10,00 [5,00–15,00]°, через 10–12 дней – 5,00 [0,00–11,00]°, через 3 мес. – 23,00 [19,00–28,50]° ($p_{1-3} =$

$= 0,008$). У женщин через 3 мес. после операции отмечены большие значения угла сгибания в тазобедренном суставе, чем у мужчин ($p_{м-ж} = 0,01$).

Из таблицы видно, что показатель интенсивности боли по ВАШ в группе женщин был выше во все периоды реабилитации. К окончанию исследования он составил 2,27±1,34 балла для женщин и 2,17±0,32 балла для мужчин. Статистически значимых различий по интенсивности боли в сравниваемых группах не выявлено. Силовая выносливость пораженной конечности при каждом обследовании у мужчин была значимо выше, чем у женщин ($p_{м-ж} = 0,001$).

Оценка функциональных возможностей по шкале Харриса показала: у мужчин доля лиц с хорошим и отличным функциональным состоянием тазобедренного сустава повысилась с 7,5 % до операции до 35,2 % через 3 мес. реабилитации, что на 7,1 % ниже, чем у женщин. У них этот показатель улучшился с 4,1 до 42,3 % (см. рисунок).

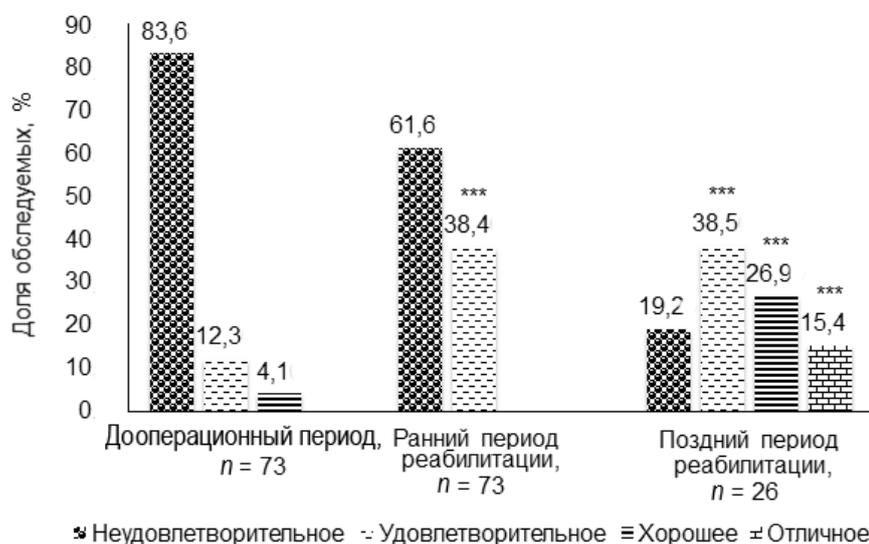
АД у женщин до операции составило 99,41±10,48 мм рт. ст., у мужчин – 106,07±10,77 мм рт. ст. ($p_{м-ж} = 0,001$). При повторном измерении через 10–12 дней после операции у женщин АД равнялось 98,53±10,37 мм рт. ст.,

Динамика силовой выносливости и интенсивности боли у мужчин и женщин при реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава

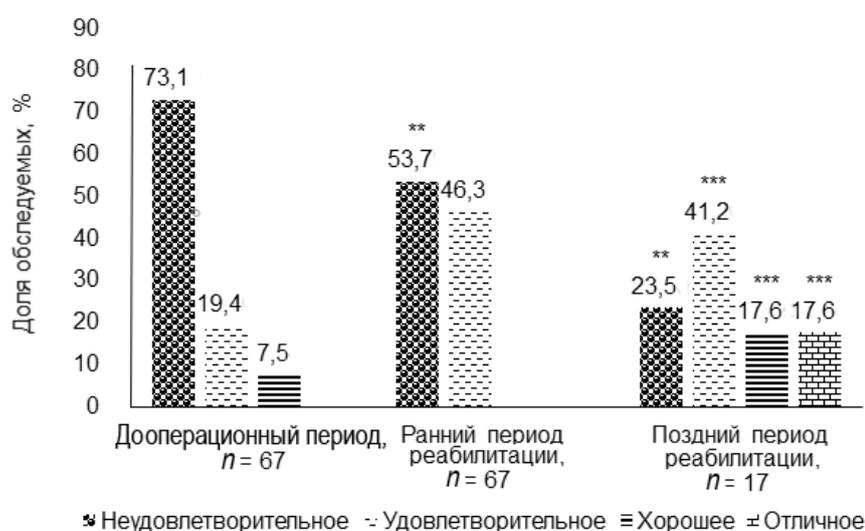
Dynamics of strength endurance and pain intensity in men and women during rehabilitation after hip replacement

Пол	Дооперационный период ($n_{ж} = 73; n_{м} = 67$)	Реабилитационный период		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		ранний ($n_{ж} = 73; n_{м} = 67$)	поздний ($n_{ж} = 26; n_{м} = 17$)			
<i>Силовая выносливость, Ме [Q_1-Q_3], с</i>						
Женщины	24,00 [6,50–45,00]	0,00 [0,00–13,50]	52,00 [49,75–54,00]	0,001	0,003	0,001
Мужчины	42,00*** [25,00–61,00]	15,00*** [0,00–19,00]	96,00*** [62,00–113,00]	0,001	0,002	0,001
<i>Интенсивность боли, $M \pm SD$, баллы</i>						
Женщины	6,65±1,91	2,88±1,47	2,27±1,34	0,001	0,001	0,001
Мужчины	6,25±1,98	2,27±2,03	2,17±0,32	0,001	0,001	0,001

Примечание: *** – установлены статистически значимые различия между гендерными группами по критерию Манна–Уитни при $p \leq 0,001$; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия между периодами исследования (непараметрический *T*-критерий Уилкоксона или параметрический *t*-критерий Стьюдента).



a



b

Распределение результатов оценки состояний тазобедренного сустава (по шкале Харриса) у женщин (a) и мужчин (b) до эндопротезирования и в процессе послеоперационной реабилитации, %: **, *** – установлены статистически значимые отличия от дооперационного периода по критериям Уилкоксона и Стьюдента при $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,001$ соответственно

Distribution of the results of hip joint assessment (according to the Harris Hip Score) in women (a) and men (b) before hip replacement and during postoperative rehabilitation, %: **, *** – statistically significant differences from the preoperative period were established according to the Wilcoxon signed-rank test and Student's t-test at $p \leq 0.01$ and $p \leq 0.001$, respectively

у мужчин – $102,64 \pm 9,05$ мм рт. ст. ($p_{\text{м-ж}} = 0,05$), через 3 мес. – $96,98 \pm 8,12$ и $101,99 \pm 7,26$ мм рт. ст. соответственно. Средние значения АД у мужчин были статистически значимо выше, чем у женщин, как до операции (на $6,66$ мм рт. ст.; $p = 0,001$), так и в ранний период реабилитации (на $4,11$ мм рт. ст.; $p = 0,045$). В обеих группах на фоне реабилитации наблюдалось постепенное снижение АД.

Показатели ЧСС в группах мужчин и женщин во все периоды исследования статистически значимо не различались.

Одной из особенностей восстановления было изменение тонуса крупных сосудов. Во все периоды наблюдения у мужчин SI был выше, чем у женщин: до операции – на $2,44$ м/с ($9,33 \pm 2,43$ против $6,93 \pm 1,58$ м/с, $p_{\text{м-ж}} = 0,001$); на 10–12-й день после операции – на $1,26$ м/с ($8,15 \pm 1,95$ против $6,89 \pm 1,41$ м/с, $p_{\text{м-ж}} = 0,001$); в поздний период реабилитации – на $0,09$ м/с ($7,65 \pm 2,44$ против $7,56 \pm 2,29$ м/с), однако статистически значимых различий не обнаружено. Анализ тонуса мелких сосудов также показал большие значения RI у мужчин, чем у женщин, при всех измерениях, но статистически значимые различия между группами выявлены только в дооперационный период (мужчины – $65,81 \pm 15,01$ %; женщины – $53,65 \pm 12,69$ %, $p_{\text{м-ж}} = 0,001$).

Послеоперационным изменениям подвергалась и дыхательная система. Согласно спирографическим данным, показатели форсированной жизненной емкости легких у лиц обоих полов до и после эндопротезирования соответствовали должным значениям, однако у женщин они были ниже, чем у мужчин ($p_{\text{м-ж}} = 0,001$) во все периоды исследования. Значения максимальной объемной скорости при выдохе ($\text{МОС}_{25\%}$, $\text{МОС}_{50\%}$, $\text{МОС}_{75\%}$) в сравниваемых группах были ниже рекомендуемой нормы (75 % от должного показателя), что косвенно указывало на снижение проходимости бронхов.

Исследование также позволило изучить динамику психоэмоционального состояния пациентов. Высокий уровень реактивной (ситуационной) тревожности до операции у женщин

отмечался чаще, чем у мужчин (64,4 и 58,2 % соответственно). В ранний период реабилитации прослеживалась такая же тенденция. Через 3 мес. количество пациентов с высоким уровнем тревожности среди женщин снизилось на 27,8 %, а среди мужчин – на 13,4 % и составляло 34,6 и 29,6 % соответственно. Таким образом, высокий уровень тревожности во все периоды исследования встречался чаще у женщин. Количество женщин с низким уровнем тревожности увеличилось через 3 мес. на 20,4 % (с 2,7 до 23,1 %). У мужчин до операции не проявлялся низкий уровень тревожности, но через 3 мес. реабилитации доля лиц с таким уровнем составила 29,0 %.

Исследование уровня депрессии у женщин показало положительную динамику в ранний период реабилитации, т. е. доля женщин без депрессивных расстройств увеличилась на 8,1 % и составила 76,6 %. Через 3 мес. лишь у 38,5 % женщин выявлено отсутствие депрессии, доля пациенток с легким уровнем депрессии повысилась на 34,1 %. Изучение уровня депрессии у мужчин показало, что на 10–12-й день после операции доля пациентов без проявления признаков депрессии увеличилась на 1,5 %. В поздний период реабилитации доля мужчин с нормальным уровнем депрессии снизилась на 24,7 % (с 77,6 до 52,9 %), в то же время значимо возросла доля пациентов с легким уровнем депрессии – на 24,7 % (с 22,4 до 47,1 %). Из полученных данных можно сделать вывод, что поздний период реабилитации характеризуется повышением напряжения в психоэмоциональной сфере. Появление депрессивных состояний легкого уровня связано с недостижением ожидаемых результатов по причине неполного восстановления прооперированной конечности, сохраняющимся болевым синдромом, ходьбой только с использованием дополнительной опоры.

Обсуждение. Обзор литературных источников показал, что процесс восстановления после эндопротезирования тазобедренного сустава исследовался преимущественно с изучением определенного параметра (боль, амплитуда движений), анализ данных с учетом гендерного

аспекта отмечен в работах Л.А. Взоровой [2]. Однако комплексной сравнительной характеристики параметров в разные реабилитационные периоды не обнаружено.

В ходе эксперимента установлено, что после эндопротезирования тазобедренного сустава и в результате реабилитационных мероприятий уровень боли по ВАШ и у мужчин, и у женщин снизился до 2 баллов, т. е. был идентичен, однако у женщин лучше восстанавливалась амплитуда сгибания, а мужчины демонстрировали большую силовую выносливость во все периоды исследования. Оценка функциональности по шкале Харриса показала положительную динамику частоты полного восстановления функционального состояния тазобедренного сустава (хорошее и отличное состояние). У женщин данный показатель улучшился с 4,1 до 42,3 %, а у мужчин – с 7,5 до 35,2 %, что на 7,1 % ниже.

Параметры восстановления сердечно-сосудистой системы и дыхания изучали И.В. Барабаш, Д.М. Сафаров и К.П. Артыков, А.В. Рыбников и соавт. Авторы отмечали, что после таких сложных операций, как эндопротезирование, могут возникать различные осложнения, влияющие на процесс реабилитации и являющиеся причиной психоэмоционального напряжения пациентов [3–5].

Наше исследование не обнаружило нарушений в функционировании дыхательной системы пациентов. Это позволяет сделать вывод, что мероприятия по профилактике осложнений со стороны дыхательной системы после операции проводились в полном объеме. Однако в сравниваемых группах значения $МОС_{25\%}$, $МОС_{50\%}$, $МОС_{75\%}$, характеризующие проходимость бронхов разного калибра, во все периоды исследования были ниже рекомендуемой нормы, что можно объяснить предполагаемой особенностью функционирования дыхательной системы человека на Европейском Севере [6].

Показатели гемодинамики в гендерных группах различались. У мужчин до операции наблюдались более высокие средние значения АД. Снижение данного показателя в ранний и поздний периоды реабилитации у них происходило медленнее, чем у женщин. Большие значения АД у мужчин, по-видимому, обусловлены более высоким тонусом мелких и крупных сосудов.

Психоэмоциональное состояние играет ведущую роль в процессе реабилитации, т. к. от того, насколько пациент настроен на выполнение рекомендаций, зависит восстановление функции конечности. В исследованиях М.А. Черкасова и соавт., М. Min et al., К.К. Konnyu et al. [7–10] изучался уровень невротизации у пациентов, но полученные данные не анализировались в разных гендерных группах. В нашей работе высокий уровень тревожности во все периоды исследования встречался чаще у женщин. Доля женщин с низким уровнем тревожности через 3 мес. после операции увеличилась с 2,7 до 23,1 %, т. е. на 20,4 %. До операции не выявлено мужчин с низким уровнем реактивной тревожности, однако через 3 мес. реабилитации их доля составила 29,0 %. Особенностью при изучении депрессии было увеличение доли пациентов с легким уровнем депрессии через 3 мес., который на позднем этапе реабилитации чаще наблюдался у женщин (61,5 %), чем у мужчин (47,1 %).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о влиянии гендерных различий на функциональное состояние пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава в разные периоды реабилитации. Учет гендерных особенностей восстановления позволит скорректировать подбор методики при построении индивидуальной программы реабилитации пациента и ее реализации в ранний и поздний периоды. Необходимо продолжить научные исследования с учетом физиологических и психологических различий между женщинами и мужчинами. Это позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Harris W.H. The First 50 Years of Total Hip Arthroplasty: Lessons Learned // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009. Vol. 467, № 1. P. 28–31. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0467-1>
2. Взорова Л.А. Психологическое сопровождение женщин пожилого возраста с эндопротезированием тазобедренного сустава // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сб. тр. III Межрегион. науч.-практ. конф., проводимой в рамках мероприятий по подготовке к 100-летию ФГБОУ ВО САМГМУ Минздрава России / под ред. Г.П. Котельникова, С.В. Булгаковой. Самара: Самар. гос. мед. ун-т, 2017. С. 115–119.
3. Барабаш И.В. Изменения в сердечно-сосудистой системе после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // *Сиб. мед. журн.* 2000. Т. 23, № 4. С. 52–57.
4. Сафаров Д.М., Артыков К.П. Оценка кровообращения области тазобедренного сустава до и после операции эндопротезирования при врожденном вывихе бедра // *Вестн. Авиценны.* 2016. № 3(68). С. 18–21.
5. Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э. Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава // *Науч.-практ. ревматология.* 2018. Т. 56, № 6. С. 797–804.
6. Гудков А.Б., Попова О.Н. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере: моногр. Изд. 2-е, испр. и доп. Архангельск: Изд-во Сев. гос. мед. ун-та, 2012. 251 с.
7. Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Музутдинов З.А. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха // *Травматология и ортопедия России.* 2018. Т. 24, № 3. С. 45–54. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54>
8. Min M., Du C., Chen X., Xin W. Effect of Subanesthetic Dose of Esketamine on Postoperative Rehabilitation in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty // *J. Orthop. Surg. Res.* 2023. Vol. 18, № 1. Art. № 268. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03728-2>
9. Konnyu K.J., Pinto D., Cao W., Aaron R.K., Panagiotou O.A., Bhuma M.R., Adam G.P., Balk E.M., Thoma L.M. Rehabilitation for Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2023. Vol. 102, № 1. P. 11–18. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002007>
10. Секирин А.Б. Протокол ранней реабилитации после эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы) // *Вестн. восстан. медицины.* 2019. № 2(90). С. 51–57.

References

1. Harris W.H. The First 50 Years of Total Hip Arthroplasty: Lessons Learned. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2009, vol. 467, no. 1, pp. 28–31. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0467-1>
2. Vzorova L.A. Psikhologicheskoe soprovozhdenie zhenshchin pozhilogo vozrasta s endoprotezirovaniem tazobedrennogo sustava [Psychological Support for Older Women with Hip Replacement]. Kotel'nikov G.P., Bulgakova S.V. (eds.). *Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii* [Clinical and Fundamental Aspects of Gerontology]. Samara, 2017, pp. 115–119.
3. Barabash I.V. Izmeneniya v serdechno-sosudistoy sisteme posle total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Changes in Cardio-Vascular System After Total Hip Joint Replacement]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2000, vol. 23, no. 4, pp. 52–57.
4. Safarov D.M., Artykov K.P. Otsenka krovoobrashcheniya oblasti tazobedrennogo sustava do i posle operatsii endoprotezirovaniya pri vrozhdennom vyvikhе bedra [Evaluation of Circulation of the Hip Before and After Arthroplasty in Congenital Hip Dislocation]. *Vestnik Avitsenny*, 2016, no. 3, pp. 18–21.
5. Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Khramov A.E. The Prevention of Venous Thromboembolism and the Risk of Postoperative Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis After Total Hip Arthroplasty. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2018, vol. 56, no. 6, pp. 797–804 (in Russ.).

6. Gudkov A.B., Popova O.N. *Vneshnee dykhanie cheloveka na Evropeyskom Severe* [External Respiration of Humans in the European North]. Arkhangelsk, 2012. 251 p.

7. Cherkasov M.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Mugutdinov Z.A. Patient Satisfaction Following Total Hip Replacement: Predictors of Success. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 45–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54>

8. Min M., Du C., Chen X., Xin W. Effect of Subanesthetic Dose of Esketamine on Postoperative Rehabilitation in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2023, vol. 18, no. 1. Art. no. 268. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03728-2>

9. Konnyu K.J., Pinto D., Cao W., Aaron R.K., Panagiotou O.A., Bhuma M.R., Adam G.P., Balk E.M., Thoma L.M. Rehabilitation for Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2023, vol. 102, no. 1, pp. 11–18. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002007>

10. Sekirin A.B. Protokol ranney reabilitatsii posle endoprotezirovaniya krupnykh sustavov (obzor literatury) [Protocol of Early Rehabilitation After Endoprosthesis Replacement of Major Joints (Literature Review)]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, 2019, no. 2, pp. 51–57.

Поступила в редакцию 28.03.2024 / Одобрена после рецензирования 11.09.2024 / Принята к публикации 06.11.2024.

Submitted 28 March 2024 / Approved after reviewing 11 September 2024 / Accepted for publication 6 November 2024.



Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 1. С. 72–80.
Journal of Medical and Biological Research, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 72–80.



Научная статья
УДК 613.6.027+665.6/.7-057(470.43)
DOI: 10.37482/2687-1491-Z230

Оценка профессионального риска нарушений здоровья у работников нефтеперерабатывающего предприятия г. Самары

Юлия Валерьевна Мякишева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-511X>
Ирина Валерьевна Федосейкина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-3331>
Наталья Александровна Михайлюк** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8234-6552>

*Самарский государственный медицинский университет
(Самара, Россия)

**Поволжский научно-технический центр охраны труда «САМЭКО»
(Самара, Россия)

Аннотация. Актуальными задачами профилактической медицины являются оценка риска здоровья работников промышленных предприятий и разработка мер по предотвращению профессиональных и производственно-обусловленных болезней. **Цель работы** – на основе комплексного исследования условий труда на Куйбышевском нефтеперерабатывающем заводе (г. Самара) провести оценку профессиональной заболеваемости у его работников, отличающихся условиями труда. **Материалы и методы.** Изучались санитарно-гигиенические условия производственной среды на Куйбышевском нефтеперерабатывающем заводе, а также медико-биологические показатели его сотрудников за период с 2012 по 2023 год, после чего на основе данных о случаях заболеваемости, полученных из электронной базы предприятия, с опорой на Международную классификацию болезней 10-го пересмотра была проведена оценка риска здоровью работников. Анализ профессионального риска развития нарушений здоровья осуществлялся по методике Р.2.2.1766–03. Обследовано 2089 чел. в возрасте 29–60 лет (67 % мужчин, 33 % женщин; средний стаж – более 20 лет), которые были разделены на две группы: основная – 1411 чел., условия работы которых классифицировались как вредные (3-й класс опасности), сравнения – 678 чел. с допустимыми условиями труда (2-й класс). **Результаты.** Согласно гигиеническим критериям, условия труда на исследуемом предприятии относятся к классу 3.1–3.2. Оценка производственных факторов показала, что содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны, воздействие интенсивного производственного шума в сочетании с тяжелыми физическими нагрузками выступают в качестве пусковых механизмов развития производственно-обусловленных патологий пищеварительной (34,9±1,1 % случаев, при $p < 0,05$), дыхательной (16,9±1,2 % случаев, при $p < 0,05$), опорно-двигательной (13,4±0,9 % случаев, при $p < 0,05$) систем. Выявлены причинно-следственные связи между неблагоприятными производственными факторами и развитием болезней слухового анализатора и

© Мякишева Ю.В., Федосейкина И.В., Михайлюк Н.А., 2025

Ответственный за переписку: Ирина Валерьевна Федосейкина, адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: Fedoseikina_2166@mail.ru

органов дыхания (этиологическая доля составила 93,59 и 72,63 % соответственно). В итоговой оценке степень риска развития профессиональной патологии в целом характеризуется как средняя, что обуславливает необходимость разработки комплекса мер по снижению профессионального риска.

Ключевые слова: профессиональная заболеваемость, риск развития профессиональной патологии, нефтеперерабатывающая промышленность, вредные производственные факторы, здоровье работников нефтеперерабатывающих предприятий

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки, никто из авторов финансово не заинтересован в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Мякишева, Ю. В. Оценка профессионального риска нарушений здоровья у работников нефтеперерабатывающего предприятия г. Самары / Ю. В. Мякишева, И. В. Федосейкина, Н. А. Михайлюк // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 72-80. – DOI 10.37482/2687-1491-Z230.

Original article

Assessment of the Occupational Risk of Developing Health Conditions in Workers of Kuibyshev Oil Refinery

Yulia V. Myakisheva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-511X>

Irina V. Fedoseikina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-3331>

Natalia A. Mikhailyuk** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8234-6552>

*Samara State Medical University
(Samara, Russia)

**Volga Region Scientific and Technical Centre "SAMEKO"
(Samara, Russia)

Abstract. Urgent tasks of preventive medicine are to assess the health risks of industrial workers and to develop measures aimed to prevent occupational and work-related diseases. The **purpose** of this article was to, based on a comprehensive analysis of working conditions, study the occupational morbidity among the employees of Kuibyshev Oil Refinery (Samara, Russia) having different working conditions. **Materials and methods.** The sanitary and hygienic conditions at Kuibyshev Oil Refinery were studied as well as the medical and biological parameters of its workers for the period from 2012 to 2023. Further, based on morbidity data from the company's electronic database and using the 10th revision of the International Classification of Diseases, health risk assessment for workers was carried out. An analysis of the occupational risk of developing health conditions was performed according to the Russian P.2.2.1766-03 methodology. A total of 2089 people aged 29–60 years (67 % men, 33 % women; average length of service over 20 years) were examined and divided into two groups: the main group (1411 subjects), whose working conditions were classified as harmful (class 3 hazard), and the comparison group (678 subjects) with acceptable working conditions (class 2 hazard). **Results.** According to the hygienic criteria, working conditions at Kuibyshev Oil Refinery qualify as class 3.1–3.2 hazard. Assessment of the occupational

Corresponding author: Irina Fedoseikina, *address:* ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia; *e-mail:* Fedoseikina_2166@mail.ru

factors showed that the concentration of toxicants in the air of the working areas and intense industrial noise together with heavy physical exertion trigger the development of work-related digestive (34.9 ± 1.1 % of cases, at $p < 0.05$), respiratory (16.9 ± 1.2 % of cases, at $p < 0.05$) and musculoskeletal (13.4 ± 0.9 % of cases, at $p < 0.05$) pathologies. Causal relationships were established between occupational risk factors and the development of diseases of the organs of hearing and respiratory organs (etiological fraction was 93.59 and 72.63 %, respectively). In the final assessment, the risk of developing occupational disease was, on the whole, classified as medium, which calls for a series of occupational risk reduction measures.

Keywords: *occupational morbidity, risk of developing occupational disease, oil refining industry, harmful occupational factors, health of oil refinery workers*

Funding. The research was not sponsored and none of the authors has financial interest in the presented materials or methods.

For citation: Myakisheva Yu.V., Fedoseikina I.V., Mikhailyuk N.A. Assessment of the Occupational Risk of Developing Health Conditions in Workers of Kuibyshev Oil Refinery. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 72–80. DOI: 10.37482/2687-1491-Z230

Приоритетной задачей профилактической медицины остается охрана здоровья населения, особенно актуальной она становится в условиях увеличивающейся антропогенной нагрузки. Одной из отраслей производства, где трудовая деятельность характеризуется большим количеством вредных факторов, является нефтеперерабатывающая промышленность. Среди работников данной сферы выделяют несколько профессиональных групп, которые нуждаются в более пристальном наблюдении. На них постоянно влияют такие неблагоприятные факторы, как производственный шум, вибрация, содержащиеся в воздухе углеводороды нефти, и все это происходит на фоне нервно-эмоционального напряжения [1–3]. Летучие углеводороды, содержащиеся в нефти и ее производных, способны проникать через дыхательные пути и кожный покров [4], становясь причиной развития сердечно-сосудистых, бронхолегочных и других патологий [5–7]. Это определяет необходимость проведения ежегодных профилактических осмотров для выявления профессионально обусловленной патологии, а также оптимизации условий труда рабочих [4, 8, 9].

В ходе предварительного анализа ситуации на нефтеперерабатывающих предприятиях г. Самары обнаружено, что на Куйбышевском нефтеперерабатывающем заводе не проводи-

лись комплексные исследования, включающие медико-биологические, санитарно-гигиенические, социологические аспекты и использующие современные методы доказательной медицины, с целью количественной оценки риска и выбора приоритетных направлений системы управления профессиональным риском.

Цель работы – на основе комплексного изучения факторов условий труда на Куйбышевском нефтеперерабатывающем заводе провести оценку риска развития профессиональных заболеваний у его работников, отличающихся условиями труда.

Материалы и методы. Оценка условий труда на Куйбышевском нефтеперерабатывающем заводе г. Самары осуществлялась согласно требованиям приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 776Н от 29.10.2021. Объектом исследования явились рабочие производственных цехов: операторы технологических установок, товарные операторы, слесаря по ремонту установок, машинисты насосных и компрессорных установок. Обследованный контингент состоял из 2089 чел. в возрасте 29–60 лет, среди них 33 % женщин и 67 % мужчин. Стаж работы обследуемых составил от 1 года до 29 лет. С учетом условий труда все работники предприятия были разделены на следующие группы: основная

(1411 чел.) и сравнения (678 чел.). По интегральной шкале условия труда первой группы оценивались как вредные (3-й класс, 1–2-я степени вредности), а условия труда второй – как допустимые (2-й класс). Данное исследование проводилось с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года), от всех участников было получено добровольное информированное согласие.

Профессиональные риски определялись по результатам изучения карт специальной оценки условий труда. Состояние здоровья анализировалось по медико-биологическим показателям: заболеваемости с временной утратой трудоспособности и общей заболеваемости по данным периодических медицинских осмотров; уровню профессиональной заболеваемости. Риск развития профессиональной патологии оценивался по шкале Э.И. Денисова, производился расчет отношения шансов (OR), относительных рисков (RR) и их доверительных интервалов (95% CI), а также этиологической доли (EF)¹. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 12.0 для Windows с определением средних значений и их простых ошибок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента.

Результаты. Куйбышевский нефтеперерабатывающий завод осуществляет производственную деятельность, связанную с переработкой сырой нефти. Значительная часть его сотрудников большую часть рабочего времени контактирует с целым комплексом неблагоприятных факторов: нефтепродукты, вредные вещества, содержащиеся в сварочном аэрозоле, производственный шум и вибрация от технологического оборудования и т. д.

Главными производственными факторами, оказывавшими негативное воздействие на ра-

ботников основной группы, были чрезмерные физические нагрузки, производственный шум, колебания температурного режима, присутствующие в воздухе рабочей зоны алкены, алкины, алканы и циклоалканы, сероводород, оксид углерода, сернистый газ и другие вредные химические вещества, содержание которых не превышало предельно допустимой концентрации. Представители группы сравнения контактировали с неблагоприятными факторами производственной среды незначительное время или не контактировали вовсе.

Согласно полученным данным, итоговая оценка условий труда на изучаемом предприятии соответствовала классам 3.1–3.2. Уровень предполагаемого профессионального риска развития производственно-обусловленной патологии в целом на предприятии оценивался как соответствующий средней степени риска. Контингент в основных производственных цехах также ранжировался по степени предполагаемого профессионального риска следующим образом: с низкой степенью – 33,4 %, ниже средней – 26,9 %, средней – 38,8 %, выше средней – примерно 1 % (рис. 1, см. с. 76).

Из литературных данных известно, что неблагоприятные факторы, такие как продукты нефтепереработки, вибрация от технологического оборудования, производственный шум, становятся причинами формирования профессиональных заболеваний [5, 10, 11], одним из которых является профессиональная тугоухость [12, с. 364]. Частое и продолжительное воздействие производственного шума оказывает не только специфическое (снижение слуха), но и неспецифическое (нарушение нервно-психической сферы, развитие невротического и астенического синдромов, общая слабость, повышенная утомляемость, головокружение, расстройство сна, ослабление памяти, раздражительность и др.) воздействие [13, с. 481].

¹Р 2.2.1766–03. 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: утв. Гл. гос. санит. врачом РФ 24.06.2003 г. Доступ из нормат.-справ. системы «Norma CS»; Прогнозирование воздействия вредных факторов условий труда и оценка профессионального риска для здоровья работников: метод. рекомендации. М.: НИИ МТ РАМН, 2010. 55 с.

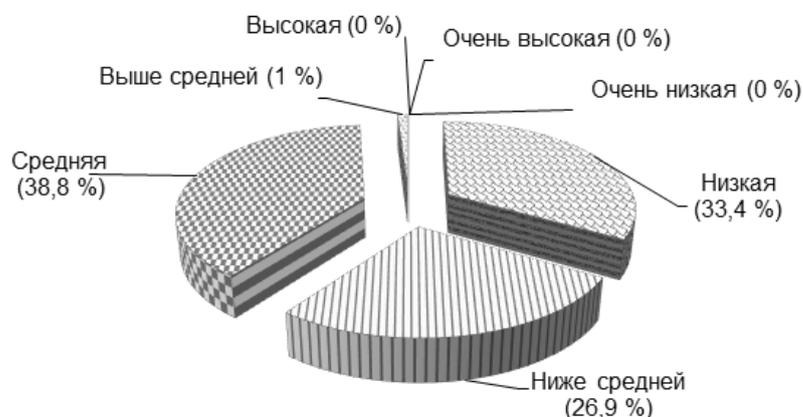


Рис. 1. Распределение основной группы работников Куйбышевского нефтеперерабатывающего завода по степени профессионального риска

Fig. 1. Distribution of the main group of workers at Kuibyshev Oil Refinery by occupational risk

Для выявления достоверной роли неблагоприятных производственных факторов в развитии патологии была проанализирована распространенность хронических заболеваний по отдельным классам (рис. 2).

Установлены ведущие классы болезней у обследованных работников завода. В основной группе преобладали болезни органов пищеварения (при $p < 0,05$; $34,9 \pm 1,1$ %), второе место занимали болезни органов дыхания

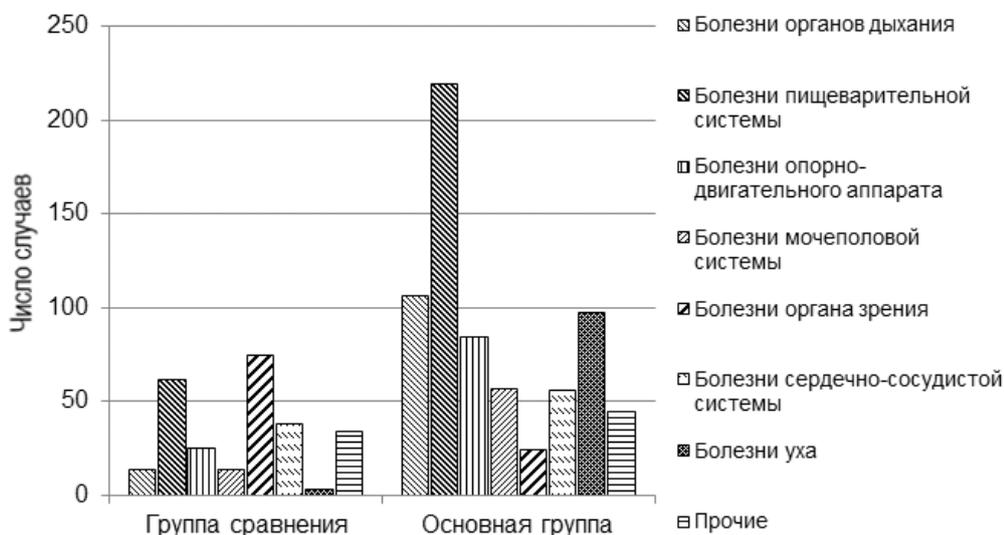


Рис. 2. Встречаемость отдельных классов заболеваний в изучаемых группах работников Куйбышевского нефтеперерабатывающего завода

Fig. 2. Occurrence of individual categories of diseases in the studied groups of workers at Kuibyshev Oil Refinery

(при $p < 0,05$; $16,9 \pm 1,2$ %), затем шли болезни уха (при $p < 0,01$; $15,5 \pm 1,1$ % случаев) и опорно-двигательного аппарата (при $p < 0,05$; $13,4 \pm 0,9$ %). У лиц из группы сравнения чаще всего встречались болезни органа зрения (при $p < 0,05$; $28,3 \pm 1,2$ % случаев), пищеварительной системы (при $p < 0,05$; $23,4 \pm 1,1$ %), опорно-двигательного аппарата (при $p < 0,05$; $9,4 \pm 1,1$ %), органов дыхания (при $p < 0,05$, $5,3 \pm 0,9$ %) и слуха (при $p < 0,05$; $1,1 \pm 0,2$ %).

Выявлена связь между потерей слуха и продолжительностью работы. У работников со стажем более 20 лет отмечается наибольшее количество случаев потери слуха (при $p < 0,05$; $41,3 \pm 1,1$ %) (рис. 3).

Итоговая степень профессионального риска была определена по показателям состояния здоровья и профессиональной заболеваемости работников предприятия за период с 2012 по 2023 год по организации в целом и по основным производственным цехам. За анализируемый период было зарегистрировано 14 профессиональных заболеваний. Чаще всего регистрировались нейросенсорная тугоухость, хронический бронхит, бронхиальная астма. Итоговая степень профессионального риска работников на предприятии оценивается как средняя.

Результаты исследования показали, что на возникновение профессиональной патологии влияет не только сочетание трех факторов: эти-

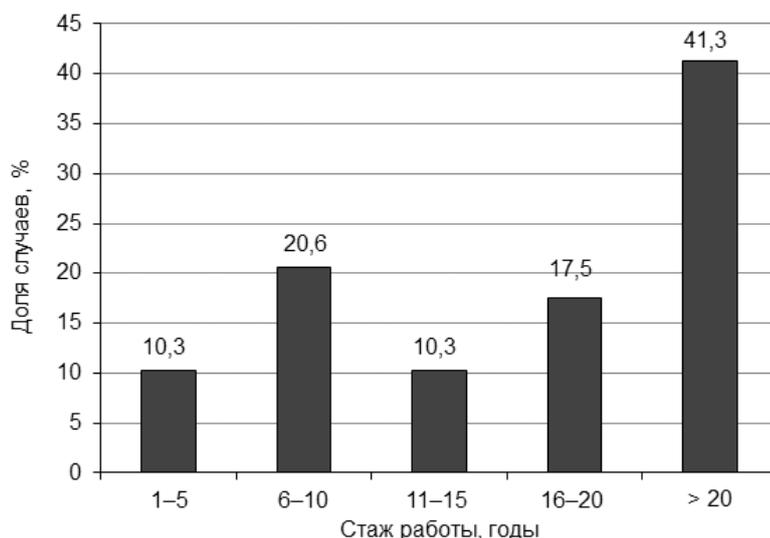


Рис. 3. Распространенность болезней уха у основной группы работников Куйбышевского нефтеперерабатывающего завода в зависимости от профессионального стажа

Fig. 3. Prevalence of ear diseases in the main group of workers at Kuibyshev Oil Refinery depending on the length of service

Связь нарушений здоровья с воздействием неблагоприятных производственных факторов в основной группе оценивалась по показателям OR, RR, EF и их доверительным интервалам (95% CI), с последующим определением степени профессиональной обусловленности заболеваний и вероятностной оценкой их характера по критериям (см. таблицу, с. 78).

ологического, резистентности организма и состояния окружающей среды, но и такие характеристики сотрудника, как пол, возраст и стаж работы. Профессиональные заболевания на изучаемом нефтеперерабатывающем предприятии у мужчин регистрировались чаще (57,2 % случаев), чем у женщин (42,8 % случаев), при этом большая доля случаев профессиональных

Характеристика степени производственной обусловленности и вероятности развития заболеваний у основной группы работников Куйбышевского нефтеперерабатывающего завода

Characteristics of the degree of work-related causality and probability of developing diseases in the main group of workers at Kuibyshev Oil Refinery

Класс заболеваний	M (95% CI)		EF, %	Степень профессиональной обусловленности	Вероятностная оценка нарушений здоровья
	OR	RR			
Болезни уха (тугоухость)	16,7* (7,00–39,75)	16,7* (6,69–36,42)	93,6*	Почти полная	Профессиональное заболевание
Болезни органов дыхания (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма)	3,9** (2,26–6,63)	3,7** (2,18–6,12)	72,7**	Очень высокая	Производственно-обусловленное заболевание
Болезни органов пищеварения	1,8** (1,36–2,48)	1,7** (1,31–2,22)	41,3**	Средняя	Производственно-обусловленное заболевание

Примечание: *, ** – установлены статистически значимые отличия от группы сравнения при $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно.

заболеваний у женщин пришлась на возраст $51,8 \pm 0,4$ года, а у мужчин – на возраст $58,2 \pm 0,65$ года. Средний стаж работников с установленным профессиональным заболеванием составил $28,2 \pm 0,8$ года. Степень профессионального риска по показателю стажевого состава основной группы была ниже средней. Итоговая степень профессионального риска, на основе анализа условий труда и условий состояния здоровья работников, определяется как средняя.

Обсуждение. Исследование подтвердило, что на работников основных производственных цехов нефтеперерабатывающего предприятия постоянно действуют неблагоприятные факторы, такие как производственный шум, вибрация, содержащиеся в воздухе углеводороды нефти, и все это происходит на фоне нервно-эмоционального напряжения. Согласно гигиеническим критериям, условия труда обследованного контингента лиц относятся к классу 3.1–3.2, что соответствует средней степени риска развития профессиональной патологии.

Анализ распространенности хронических заболеваний у основной группы обследуемых выявил преобладание заболеваний пищеварительной и бронхолегочной систем, органов слуха и опорно-двигательного аппарата. Их показатели значительно отличаются от таковых в группе сравнения. Продолжительное интенсивное воздействие неблагоприятных факторов производственной среды (в первую очередь вредных химических веществ в воздухе и производственного шума) способствует развитию болезней органов слуха (EF = 93,6 %) и дыхания (EF = 72,7 %).

Поскольку условия труда работников рассмотренного нефтеперерабатывающего предприятия относятся к небезопасным, необходимо продолжать мониторинг и отслеживать уровень профессионального риска. Также требуется разработать комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение развития профессионально обусловленных патологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов: Мякишева Ю.В. – научное руководство, концепция и дизайн исследования; Федосейкина И.В. – обзор публикаций по теме, статистический анализ, техническое оформление рукописи; Михайлюк Н.А. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста и техническое оформление рукописи.

Authors' contributions: Yu.V. Myakisheva provided scientific supervision as well as developed the concept and design of the study; I.V. Fedoseikina reviewed publications on the topic, performed statistical analysis and developed the technical design of the manuscript; N.A. Mihailyuk collected and processed the material, analysed the data obtained, reviewed publications on the topic, wrote the manuscript and developed its technical design.

Список литературы

1. Валева Э.Т. Здоровье работающих – трудовой потенциал нашей страны, ее будущее // Санитар. врач. 2018. № 8. С. 12–18.
2. Лебедева-Несевря Н.А., Костарев В.Г., Никифорова Н.В., Цинкер М.Ю. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности работающего населения: федеральные и региональные показатели и тенденции 2005–2014 гг. // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 11. С. 1054–1059.
3. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19, № 1. С. 35–41.
4. Бухтияров И.В., Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П. Формирование производственно-обусловленных заболеваний у работников, занятых в современных видах экономической деятельности // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 2 т. Т. 1. Пермь: Кн. формат, 2016. С. 27–36.
5. Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р., Мулдашева Н.А., Калимуллина Д.Х., Маврина Л.Н., Абдрахманова Е.Р. Оценка кардиоваскулярного риска у работников нефтехимических производств и разработка программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 9. С. 978–983.
6. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы // Врач. 2015. № 3. С. 7–10.
7. Алакаева Р.А., Габдулвалеева Э.Ф., Исхакова Д.Р., Салаватова Л.Х. Хроническая интоксикация органическими растворителями. Особенности течения в отдаленном периоде // Медицина труда и экология человека. 2020. № 1(21). С. 44–48.
8. Стасева Е.В., Филатова С.В. Определение профессионального риска на основе специальной оценки условий труда // Молодой исследователь Дона. 2018. № 2(11). С. 81–85.
9. Keefe A.R., Demers P.A., Neis B., Arrandale V.H., Davies H.W., Gao Z., Hedges K., Holness D.L., Koehoorn M., Stock S.R., Bornstein S. A Scoping Review to Identify Strategies That Work to Prevent Four Important Occupational Diseases // Am. J. Ind. Med. 2020. Vol. 63, № 6. С. 490–516. <https://doi.org/10.1002/ajim.23107>
10. Бабанов С.А., Азовская Т.А., Дудинцева Н.В. Анализ профессиональной заболеваемости в Самарском регионе в 2017–2021 годы // Соврем. проблемы здравоохранения и мед. статистики. 2022. № 3. С. 336–354. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-336-354>
11. Шамсиахметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной промышленности // Молодой ученый. 2016. № 16(120). С. 460–463.
12. Попов М.Н., Азовская Т.А., Васюкова Г.Ф. Выявление и профилактика наиболее распространенных профессиональных заболеваний в Самарской области // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2015. Т. 17, № 2-2. С. 362–366.
13. Берг А.В. Оценка профессиональной трудоспособности при профессиональных заболеваниях периферической нервной системы // Медицина труда и пром. экология. 2020. Т. 60, № 7. С. 479–483. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-7-479-483>

References

1. Valeeva E.T. Zdorov'e rabotayushchikh – trudovoy potentsial nashey strany, ee budushchee [Health of Workers – Labour Potential of Our Country and Its Future]. *Sanitarnyy vrach*, 2018, no. 8, pp. 12–18.
2. Lebedeva-Nesevrya N.A., Kostarev V.G., Nikiforova N.V., Tsinker M.Yu. Morbidity with Temporary Loss of Work Capacity in Working Population: Federal and Regional Indices and Trends over 2005–2014. *Hyg. Sanitation*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1054–1059 (in Russ.).
3. Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N., Nesina I.A. Kontsepsiya individual'nogo riska v formirovani i osobennostyakh techeniya vibratsionnoy bolezni [The Concept of Individual Risk in the Formation and Features of the Course of Vibration Disease]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 35–41.
4. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Prokopenko L.V., Kuz'mina L.P. Formirovanie proizvodstvenno-obuslovlennykh zabolovaniy u rabotnikov, zanyatykh v sovremennykh vidakh ekonomicheskoy deyatel'nosti [Development of Occupational Diseases in Workers of Modern Economic Sectors]. *Aktual'nye problemy bezopasnosti i analiza riska zdorov'yu naseleniya pri vozdeystvii faktorov sredi obitaniya* [Topical Issues of Safety and Health Risk Analysis of the Population Under the Influence of Environmental Factors]. Vol. 1. Perm, 2016, pp. 27–36.
5. Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R., Muldasheva N.A., Kalimullina D.Kh., Mavrina L.N., Abdrakhmanova E.R. Cardiovascular Risk Assessment and Development of a Prevention Program for Cardiovascular Diseases Among Petrochemical Workers. *Hyg. Sanitation*, 2019, vol. 98, no. 9, pp. 978–983 (in Russ.).
6. Babanov S.A., Baraeva R.A. Professional'nye porazheniya serdechno-sosudistoy sistemy [Occupational Lesions of the Cardiovascular System]. *Vrach*, 2015, no. 3, pp. 7–10.
7. Alakaeva R.A., Gabdulvaleeva E.F., Iskhakova D.R., Salavatova L.Kh. Khronicheskaya intoksikatsiya organicheskimi rastvoriteliyami. Osobennosti techeniya v otdalennom periode [Chronic Exposure (Intoxication) to Organic Solvents. Long Term Clinical Assessment]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2020, no. 1, pp. 44–48.
8. Staseva E.V., Filatova S.V. Opredelenie professional'nogo riska na osnove spetsial'noy otsenki usloviy truda [Determination of Professional Risk on the Basis of Special Assessment of Working Conditions]. *Molodoy issledovatel' Dona*, 2018, no. 2, pp. 81–85.
9. Keefe A.R., Demers P.A., Neis B., Arrandale V.H., Davies H.W., Gao Z., Hedges K., Holness D.L., Koehoorn M., Stock S.R., Bornstein S. A Scoping Review to Identify Strategies That Work to Prevent Four Important Occupational Diseases. *Am. J. Ind. Med.*, 2020, vol. 63, no. 6, pp. 490–516. <https://doi.org/10.1002/ajim.23107>
10. Babanov S.A., Azovskaya T.A., Dudintseva N.V. Analiz professional'noy zabolovaemosti v Samarskom regione v 2017–2021 gody [Analysis of Occupational Morbidity in the Samara Region in 2017–2021]. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoy statistiki*, 2022, no. 3, pp. 336–354. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-336-354>
11. Shamsiakhmetova G.I. Professional'nye zabolvaniya na predpriyatiyakh neftyanoy promyshlennosti [Occupational Diseases at Oil Industry Enterprises]. *Molodoy uchenyy*, 2016, no. 16, pp. 460–463.
12. Popov M.N., Azovskaya T.A., Vasyukova G.F. Vyyavlenie i profilaktika naibolee rasprostranennykh professional'nykh zabolovaniy v Samarskoy oblasti [Detection and Prevention of the Most Common Occupational Diseases in Samara Region]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2015, vol. 17, no. 2-2, pp. 362–366.
13. Berg A.V. Assessment of Professional Ability to Work in Occupational Diseases of the Peripheral Nervous System. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2020, vol. 60, no. 7, pp. 479–483 (in Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-7-479-483>

Поступила в редакцию 27.04.2024 / Одобрена после рецензирования 07.10.2024 / Принята к публикации 14.11.2024.
Submitted 27 April 2024 / Approved after reviewing 7 October 2024 / Accepted for publication 14 November 2024.



Научная статья

УДК [616-007.17+575.224.22]:616.314.9

DOI: 10.37482/2687-1491-Z231

Ангидротическая эктодермальная дисплазия у ребенка, обусловленная редкой мутацией в гене *EDA* (клинический случай)

Сергей Николаевич Левицкий* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>
Татьяна Юрьевна Гагарина** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4146>
Надежда Геннадьевна Давыдова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

**Северодвинская стоматологическая поликлиника
(Северодвинск, Россия)

Аннотация. Ангидротическая эктодермальная дисплазия – наследственная патология различной генетической природы с множественными клиническими проявлениями. При медицинских обследованиях, в т. ч. и стоматологических, важен дифференциальный аспект диагностики, т. к. многие формы заболевания имеют схожие клинические проявления. Особый интерес представляют фенотипические эффекты генных мутаций и различных полиморфных вариаций генов-кандидатов эктодермальных дисплазий. **Цель** данного исследования – описание и анализ клинического случая пациента с полной адентией молочных зубов, частичной адентией зачатков постоянных зубов, нарушением формирования зубов и аномалией их формы, обусловленными ангидротической эктодермальной дисплазией в результате редкой мутации в гене эктодисплазина А (*EDA*). **Материалы и методы.** Осуществлен анализ фенотипа пациента мужского пола в возрасте 1,5 лет с нарушением стоматологического статуса в результате заболевания, вызванного наличием в генотипе полиморфного аллеля А гена *EDA*, с последующим анализом данной вариации и установлением ее клинического значения в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, dbSNP, HGMD, GenBank, MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEAN и SIFT. **Результаты.** Информация о клиническом значении полиморфизма с.1043C>A (р. Thr348Asn) гена *EDA* практически отсутствует, однако наличие клинического проявления фенотипа ангидротической эктодермальной дисплазии у пациента позволяет предположить негативный эффект данной однонуклеотидной замены. Описанный клинический случай с редкой генетической патологией в стоматологической практике представляет несомненный интерес для практикующих врачей, т. к. данная патология требует комплексного подхода, длительного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: ангидротическая эктодермальная дисплазия, адентия, аномалии развития зубов и челюстей, ген *EDA*, однонуклеотидная замена

© Левицкий С.Н., Гагарина Т.Ю., Давыдова Н.Г., 2025

Ответственный за переписку: Сергей Николаевич Левицкий, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троцкий, д. 51; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Для цитирования: Левицкий, С. Н. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у ребенка, обусловленная редкой мутацией в гене *EDA* (клинический случай) / С. Н. Левицкий, Т. Ю. Гагарина, Н. Г. Давыдова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 81-90. – DOI 10.37482/2687-1491-Z231.

Original article

Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in a Child Due to a Rare Mutation in the *EDA* Gene (a Clinical Case)

Sergey N. Levitskiy* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>
Tatyana Yu. Gagarina**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4146>
Nadezhda G. Davydova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

**Severodvinsk Dental Clinic
(Severodvinsk, Russia)

Abstract. Anhidrotic ectodermal dysplasia is a heterogenous genetic disorder with multiple clinical manifestations. In medical examinations, including dental examinations, the differential aspect of diagnosis is important, since many forms of the disease have similar clinical manifestations. Of particular interest are the phenotypic effects of genetic mutations and numerous polymorphic variations of candidate genes for ectodermal dysplasia. The **purpose** of this study was to describe and analyse a clinical case of a patient with complete anodontia of deciduous teeth, partial anodontia of tooth buds of permanent teeth, impaired tooth formation and abnormal tooth shape due to anhidrotic ectodermal dysplasia as a result of a rare mutation in the ectodysplasin A (*EDA*) gene. **Materials and methods.** We analysed the phenotype of a male 19-month-old patient with dental pathology as a result of a disease caused by the presence of the polymorphic A allele of the *EDA* gene in the genotype. Further, this variation was analysed and its clinical significance was determined using the following databases: PubMed, eLIBRARY.RU, dbSNP, HGMD, GenBank, MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEAN, and SIFT. **Results.** There is practically no data on the clinical significance of the c.1043C>A (p.Thr348Asn) polymorphism of the *EDA* gene; however the presence of clinical manifestations of the phenotype of anhidrotic ectodermal dysplasia in the patient suggests a negative effect of this single-nucleotide substitution. The described clinical case with a rare genetic disorder in dental practice is of undoubted interest to practitioners, as this pathology requires a comprehensive medical approach, long-term treatment and rehabilitation.

Keywords: *anhidrotic ectodermal dysplasia, anodontia, abnormalities of teeth and jaws, EDA gene, single-nucleotide substitution*

For citation: Levitskiy S.N., Gagarina T.Yu., Davydova N.G. Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in a Child Due to a Rare Mutation in the *EDA* Gene (a Clinical Case). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 81–90. DOI: 10.37482/2687-1491-Z231

Corresponding author: Sergey Levitskiy, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russia; *e-mail:* sergeylevitski@yandex.ru

Ангидротическая, или гипогидротическая, эктодермальная дисплазия – наследственная патология, сопровождающаяся множественными клиническими проявлениями. Это обуславливает необходимость исследования генетических механизмов ее формирования. На данный момент имеются сведения о более чем 150 формах эктодермальной дисплазии [1–3].

При стоматологическом обследовании очень важен аспект дифференциальной диагностики проявлений ангидротической эктодермальной дисплазии в полости рта, т. к. многие ее формы имеют схожую клиническую картину [4]. Поскольку в последнее время участились случаи обращения за стоматологической помощью пациентов с данной патологией [5], необходимо изучение конкретных случаев для оказания своевременной и правильной терапевтической и ортодонтической помощи, особенно в детском возрасте.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия включает три основных подтипа: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, а также синдром Криста–Сименса–Турена, который наследуется X-сцепленно рецессивно [6]. При средней частоте встречаемости эктодермальной дисплазии 1:15 000 – 1:100 000 синдром Криста–Сименса–Турена регистрировался в 80 % случаев [7, 8]. Имеются клинические описания синдромов Клоустона, Хэя–Уэллса, Рэппа–Ходжкина, ADULT-, SHFM4-, LMS-синдромов и др., которые также сопровождаются эктодермальными изменениями [9, 10].

Ангидротическая эктодермальная дисплазия полностью проявляется только у мальчиков, у гетерозиготных девочек отмечаются микродонтия и гиподонтия, гипо- или ангидроз, олиго- или анодонтия [5]. Синдром характеризуется атрихозом/гипотрихозом, зубами неправильной формы или анодонтией/гиподонтией, ангидрозом/гипогидрозом. При осмотре обычно выявляются тонкая, сухая, экзематозная с регионарным гиперкератозом кожа, сухость носоглоточной области. К фено-

типическим особенностям можно отнести выступающий вперед лоб, редкие тонкие брови, периорбитальную гиперпигментацию, седловидную переносицу, гипоплазию челюстей, гиподонтию, анодонтию, микродонтию и другие аномалии зубов.

Исследования в области молекулярной биологии и медицинской генетики позволили установить, что к возникновению эктодермальных дисплазий имеют отношение мутации, происходящие в генах, которые кодируют каскад реакций эктодисплазинового пути фактора «каппа-би» (κB), что приводит к нарушению нормального развития зачаточных структур, возникающих из эктодермы (кожи, волос, зубов). При этом особый интерес вызывает фенотипический эффект генных мутаций и различных полиморфных вариаций генов, отвечающих за формирование эктодермальных дисплазий [11, 12].

К настоящему времени имеются сведения о мутациях в гене эктодисплазина А (*EDA*), который расположен в локусе Xq12-q13.1 и кодирует эктодисплазин А. Мутации в данном гене в основном и приводят к возникновению синдрома Криста–Сименса–Турена [12–14]. Ген *EDA* контролирует работу иммунной и цитокиновой систем, участвует в дифференциации эктодермы, а его генопродукт – белок эктодисплазин – задействован в процессах внутриутробного развития органов эктодермального происхождения [15]. В литературе имеются данные о наличии делеций, инверсий и дупликаций участка генома, связанного с геном *EDA* [16–19].

Известно несколько изоформ гена *EDA*, которые связываются со специфическими рецепторами, кодируемыми геном *EDAR* [18–21]. Мутации в генах *EDAR*, расположенном в локусе 2q13 и кодирующем рецептор эктодисплазина А, и *EDARADD*, расположенном в локусе 1q42.3 и кодирующем особый белок, ассоциированный с *EDAR*-доменом, приводят к аутосомным (доминантным и рецессивным) формам ангидротической эктодермальной дисплазии [18, 22, 23].

Ген *EDAR* кодирует белок, который способен связываться с эктодисплазином А (EDA), после чего происходит активация различных белков-адаптеров, в т. ч. и EDARADD. Это запускает каскад биохимических реакций и активацию генов, отвечающих за развитие эктодермальных органов и тканей [24–26]. В гене *EDAR* описано около 300 мутаций, более 50 из которых патогенны, около 80 % изменений приходится на однонуклеотидные полиморфизмы. Наиболее изученными из известных полиморфных вариантов гена *EDAR* являются rs3827760, rs12623957, rs121908453, rs121908450, rs199984607, rs748225 и др. (ассоциированы с развитием ангидротической эктодермальной дисплазии у представителей разных рас и этносов) [27–29].

В настоящее время в России осуществляются молекулярно-генетические исследования эктодермальной дисплазии, однако вклад полиморфных вариантов различных генов в этиологию и патогенез различных форм данного заболевания остается не до конца изученным, а представление о полном спектре полиморфизмов генов, принимающих участие в развитии эктодермальных дисплазий, позволило бы начать разработку алгоритмов молекулярно-генетической диагностики.

Цель данного исследования – описание клинического случая пациента с полной адентией молочных зубов, частичной адентией зачатков постоянных зубов, нарушением формирования зубов и аномалией их формы, обусловленными ангидротической эктодермальной дисплазией в результате редкой мутации в гене *EDA*.

Материалы и методы. Проведен анализ фенотипа пациента с нарушением стоматологического статуса в результате генетического заболевания, вызванного наличием в генотипе полиморфного аллеля А гена *EDA*. От родителей пациента получено письменное информированное согласие на использование фотоматериалов, данных стоматологического обследования и молекулярно-генетического анализа (форма со-

гласия была подготовлена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации).

Для выявления клинического значения исследуемой генной вариации проводился обзор доступных литературных источников в PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru>), а также в базах данных коротких генетических вариаций (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), редких генетических заболеваний (Human Gene Mutation Database – HGMD, <https://www.hgmd.cf.ac.uk>), генетических последовательностей (GenBank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>). Кроме того, анализировалась информация из ресурсов MutationTaster (<https://www.mutationtaster.org/>; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001399), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Assessor (<http://mutationassessor.org/r3/>), Protein Variation Effect Analyzer (PROVEAN, <http://provean.jcvi.org/index.php>), Sorting Intolerant from Tolerant (SIFT, <http://sift.jcvi.org/>). Их выбор был основан на общепринятых подходах к поиску информации для отбора полиморфных локусов при проведении ассоциативных генетико-эпидемиологических исследований, согласно которым необходимо учитывать наличие ассоциации с изучаемым признаком по результатам ранее проведенных полногеномных (GWAS) и ассоциативных исследований; ассоциации с фенотипами, имеющими с анализируемым признаком общие биологические пути, регуляторный потенциал (regSNP), влияние на экспрессию генов (eSNP), связь с несинонимическими заменами (nsSNP), tagger SNP (tagSNP) и другие факторы [30].

Результаты. На стоматологический прием пришли родители с мальчиком в возрасте 1 года 6 мес. по направлению педиатра. После обследования были поставлены следующие диагнозы (см. рисунок):

K00.00 Частичная адентия (гиподентия) зачатков зубов 5.5, 5.4, 5.2, 5.1, 6.1, 6.2, 6.4, 6.5, 7.5, 7.4, 7.2, 7.1, 8.1, 8.2, 8.4, 8.5, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.2, 1.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8;



a



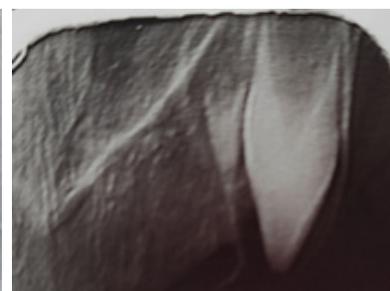
б



в



г



д

Признаки ангидротической эктодермальной дисплазии: *a* – тонкая, сухая кожа, сухость носоглоточной области, периорбитальная гиперпигментация; *б* – снижение нижней трети лица; *в*, *г* – шиповидные зубы верхней и нижней челюсти соответственно; *д* – зачаток постоянного зуба 6.3 на рентгеновском снимке

Signs of anhidrotic ectodermal dysplasia: *a* – thin, dry skin, dryness in the nasopharynx, and periorbital hyperpigmentation; *б* – lowering of the lower third of the face; *в*, *г* – peg-shaped teeth of the upper and lower jaws, respectively; *д* – tooth bud of the permanent tooth 63 on an X-ray image

К00.29 Другие уточненные нарушения формирования зубов. Нарушения формирования зуба, аномалии формы зубов – шиповидные зубы 5.3, 6.3, 7.3, 8.3;

К10.08 Другие уточненные нарушения развития челюстей, аномалии формы челюстных костей. Снижение жевательной эффективности по Н.И. Агапову на 100 %.

В лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочков (Москва) было проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования кодирующей последовательности нуклеотидов

в гене *EDA*. ДНК-анализ установил наличие в экзоне 8 полиморфного варианта генотипа С/А, причина возникновения которого заключалась в нуклеотидной замене с.1043С>А, приведшей к замене в положении 348 треонина на аспарагин (р.Thr348Asn) в эктодисплазине А. Установлен транскрипт NM_001399.4.

Обсуждение. Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также различных баз данных для медико-генетических исследований позволил установить более 50 полиморфных вариантов гена *EDA*, связанных с изменением нуклеотидной последовательности в экзоне 8. Большинство из них представляли собой

однонуклеотидные замены (SNPs): с.1094Т>С (р.Val365Ala), с.1087А>G (р.Lys363Glu), с.1045G>А (р.Ala349Thr) и др.; были обнаружены делеции: с.1060-1062 delCTC (р.Leu354del), с.1116-1124 delCATGAGCAA (р.Asn372-Ser374del) и дупликации (с.1148-1150 dupTCA; р.Phe383dup), которые ассоциированы с развитием эктодермальной дисплазии у человека, но отнесены к группе условно-патогенных генетических вариаций.

Однако как в отечественной и зарубежной литературе, так и в генетических базах данных dbSNP, HGMD, GenBank информация о полиморфизме с.1043С>А гена *EDA* не обнаружена.

Анализ клинической значимости выявленного варианта гена *EDA* с использованием ресурсов MutationTaster, PolyPhen-2, Mutation Assessor установил данный вариант однонуклеотидной замены как патогенный, а PROVEAN и SIFT определяют его как вариант с нейтраль-

ным клиническим значением, однако на данных ресурсах нет ссылок на первоисточники.

Принимая во внимание отсутствие информации о клиническом значении полиморфизма с.1043С>А (р.Thr348Asn) гена *EDA* и наличие яркого клинического проявления фенотипа ангидротической эктодермальной дисплазии у пациента, можно предположить негативный эффект данной однонуклеотидной замены. Однако для подтверждения клинической значимости выявленной замены необходимо предоставить биологический материал сибсов (при наличии) с указанием их клинического статуса. Описанный клинический случай с редкой генетической патологией в стоматологической практике представляет несомненный интерес для практикующих врачей, т. к. данная патология требует комплексного подхода, длительного лечения и реабилитации у стоматолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Bala M., Pathak A. Ectodermal Dysplasia with True Anodontia // J. Oral Maxillofac. Pathol. 2011. Vol. 15, № 2. P. 244–246. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.84515>
2. Zhang L., Yu M., Wong S.-W., Qu H., Cai T., Liu Y., Liu H., Fan Z., Zheng J., Zhou Y., Feng H., Han D. Comparative Analysis of Rare *EDAR* Mutations and Tooth Agenesis Pattern in *EDAR*- and *EDA*-Associated Nonsyndromic Oligodontia // Hum. Mutat. 2020. Vol. 41, № 11. P. 1957–1966. <https://doi.org/10.1002/humu.24104>
3. Lan R., Wu Y., Dai Q., Wang F. Gene Mutations and Chromosomal Abnormalities in Syndromes with Tooth Agenesis // Oral Dis. 2023. Vol. 29, № 6. P. 2401–2408. <https://doi.org/10.1111/odi.14402>
4. Гамаюнов Б.Н., Васильев Г.С., Пекарева Н.А., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю. Эктодермальная дисплазия у ребенка с гипотрихозом, эрозиями волосистой части головы и атрезией слезных точек // Клин. дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 6. С. 899–903. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061899>
5. Смердина Ю.Г., Смердина Л.Н. Генезис и клиника эктодермальной дисплазии ангидротической (синдром Криста–Сименса–Турена) // Успехи соврем. естествознания. 2008. № 5. С. 138–139.
6. Торгашина А.Г., Фирсова И.В. Симптомокомплекс эктодермальной дисплазии в клинике стоматологии // Бюл. мед. Интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 745–747.
7. Eismann H., Knauer K., Künzel W., Müller M., Müller W. Störungen der Dentition und Zahnentwicklung // Kinderstomatologie. Leipzig, 1988. S. 136–139.
8. Zonana J., Elder M.E., Schneider L.C., Orlov S.J., Moss C., Golabi M., Shapira S.K., Farndon P.A., Wara D.W., Emmal S.A., Ferguson B.M. A Novel X-Linked Disorder of Immune Deficiency and Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Is Allelic to Incontinentia Pigmenti and Due to Mutations in *IKK-Gamma (NEMO)* // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 67, № 6. P. 1555–1562. <https://doi.org/10.1086/316914>

9. McGrath J.A., Duijf P.H., Doetsch V., Irvine A.D., de Waal R., Vanmolkot K.R., Wessagowit V., Kelly A., Atherton D.J., Griffiths W.A., Orlow S.J., van Haeringen A., Ausems M.G., Yang A., McKeon F., Bamshad M.A., Brunner H.G., Hamel B.C., van Bokhoven H. Hay–Wells Syndrome Is Caused by Heterozygous Missense Mutations in the SAM Domain of p63 // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10, № 3. P. 221–229. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
10. Rinne T., Hamel B., van Bokhoven H., Brunner H.G. Pattern of p63 Mutations and Their Phenotypes – Update // *Am. J. Med. Genet. A.* 2006. Vol. 140, № 13. P. 1396–1406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31271>
11. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. Дупликация гена *EDA* у мальчика с расстройством аутистического спектра и задержкой развития: молекулярно-цитогенетическое, биоинформатическое и психологическое исследование редкой геномной патологии // *Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований.* 2017. № 7-1. С. 97–101.
12. Gaide O., Schneider P. Permanent Correction of an Inherited Ectodermal Dysplasia with Recombinant *EDA* // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9, № 5. P. 614–618. <https://doi.org/10.1038/nm861>
13. Филиппова В.В., Неретина И.А., Матвеева Е.А., Еришова Н.М. Ангидротическая эктодермальная дисплазия. Синдром Криста–Сименса–Турена. Диагностическая одиссея // *Здравоохранение Дал. Востока.* 2023. № 4(98). С. 17–22.
14. Музычина А.А., Бугоркова И.А., Тутова К.С., Музычина А.В. Синдром Криста–Сименса–Турена у ребенка (клинический случай) // *Мед.-соц. проблемы семьи.* 2019. Т. 24, № 2. С. 117–120.
15. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin Signaling in Development // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. Vol. 14, № 3–4. P. 211–224. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00020-0)
16. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., van Bon B.W., Vulto-van Silfhout A.T., Bosco P., Friend K.L., Baker C., Buono S., Vissers L.E., et al. Refining Analyses of Copy Number Variation Identifies Specific Genes Associated with Developmental Delay // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46, № 10. P. 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>
17. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic Pathway of Autism Spectrum Disorders: Linking Germline and Somatic Mutations to Genetic-Environmental Interactions // *Curr. Bioinform.* 2017. Vol. 12, № 1. P. 19–26. <http://dx.doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
18. Ковальская В.А., Череватова Т.Б., Поляков А.В., Рыжкова О.П. Молекулярно-генетическая характеристика гипогидротических эктодермальных дисплазий // *Вавилов. журн. генетики и селекции.* 2023. Т. 27, № 6. С. 676–683. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-78>
19. Yu K., Sheng Y., Wang F., Yang S., Wan F., Lei M., Wu Y. Eight *EDA* Mutations in Chinese Patients with Tooth Agenesis and Genotype–Phenotype Analysis // *Oral Dis.* 2024. Vol. 30, № 7. P. 4598–4607. <https://doi.org/10.1111/odi.14878>
20. Ranjan P., Das P. Understanding the Impact of Missense Mutations on the Structure and Function of the *EDA* Gene in X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Bioinformatics Approach // *J. Cell. Biochem.* 2022. Vol. 123, № 2. P. 431–449. <https://doi.org/10.1002/jcb.30186>
21. Gökdere S., Schneider H., Hehr U., Willen L., Schneider P., Maier-Wohlfart S. Functional and Clinical Analysis of Five *EDA* Variants Associated with Ectodermal Dysplasia but with a Hard-to-Predict Significance // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. Art. № 934395. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.934395>
22. Bao D.-Y., Yang Y., Tong X., Qin H.-Y. Activation of Wnt/β-Catenin Signaling Pathway Down Regulated Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Stem Cells in an Anhidrotic Ectodermal Dysplasia Patient with *EDA/EDAR/EDARADD* Mutation // *Heliyon.* 2023. Vol. 10, № 1. Art. № e23057. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23057>
23. Wohlfart S., Hammersen J., Schneider H. Mutational Spectrum in 101 Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Breakpoint Mapping in Independent Cases of Rare Genomic Rearrangements // *J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 61, № 10. P. 891–897. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.75>
24. Yu K., Huang C., Wan F., Jiang C., Chen J., Li X., Wang F., Wu J., Lei M., Wu Y. Structural Insights into Pathogenic Mechanism of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by Ectodysplasin A Variants // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, № 1. Art. № 767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>
25. Zhao Z., Zhang T., Li T., Ye Y., Feng C., Wang H., Zhang X. A Novel *EDAR* Variant Identified in Non-Syndromic Tooth Agenesis: Insights from Molecular Dynamics // *Arch. Oral Biol.* 2023. Vol. 146. Art. № 105600. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105600>

26. Gao Y., Jiang X., Wei Z., Long H., Lai W. The EDA/EDAR/NF- κ B Pathway in Non-Syndromic Tooth Agenesis: A Genetic Perspective // *Front. Genet.* 2023. Vol. 14. Art. № 1168538. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1168538>
27. Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C., D'Souza R.N., Sybert V.P., Morasso M.I. Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway // *Am. J. Med. Genet. A.* 2019. Vol. 179, № 3. P. 442–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>
28. Adhikari K., Fontanil T., Cal S., Mendoza-Revilla J., Fuentes-Guajardo M., Chacón-Duque J.-C., Al-Saadi F., Johansson J.A., Quinto-Sanchez M., Acuña-Alonzo V., et al. A Genome-Wide Association Scan in Admixed Latin Americans Identifies Loci Influencing Facial and Scalp Hair Features // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. Art. № 10815. <https://doi.org/10.1038/ncomms10815>
29. Wu S., Zhang M., Yang X., Peng F., Zhang J., Tan J., Yang Y., Wang L., Hu Y., Peng Q., Li J., Liu Y., Guan Y., Chen C., Hamer M.A., Nijsten T., Zeng C., Adhikari K., Gallo C., Poletti G., Schuler-Faccini L., Bortolini M.C., Canizales-Quinteros S., Rothhammer F., Bedoya G., González-José R., Li H., Krutmann J., Liu F., Kayser M., Ruiz-Linares A., Tang K., Xu S., Zhang L., Jin L., Wang S. Genome-Wide Association Studies and CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Identify Regulatory Variants Influencing Eyebrow Thickness in Humans // *PLoS Genet.* 2018. Vol. 14, № 9. Art. № 1007640. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007640>
30. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях // *Науч. результат. Медицина и фармация.* 2018. Т. 4, № 2. С. 40–54. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>

References

1. Bala M., Pathak A. Ectodermal Dysplasia with True Anodontia. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 244–246. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.84515>
2. Zhang L., Yu M., Wong S.-W., Qu H., Cai T., Liu Y., Liu H., Fan Z., Zheng J., Zhou Y., Feng H., Han D. Comparative Analysis of Rare *EDAR* Mutations and Tooth Agenesis Pattern in *EDAR*- and *EDA*-Associated Nonsyndromic Oligodontia. *Hum. Mutat.*, 2020, vol. 41, no. 11, pp. 1957–1966. <https://doi.org/10.1002/humu.24104>
3. Lan R., Wu Y., Dai Q., Wang F. Gene Mutations and Chromosomal Abnormalities in Syndromes with Tooth Agenesis. *Oral Dis.*, 2023, vol. 29, no. 6, pp. 2401–2408. <https://doi.org/10.1111/odi.14402>
4. Gamayunov B.N., Vasilyev G.S., Pekareva N.A., Shubina E., Goltsov A.Yu. Ectodermal Dysplasia in a Child with Hypotrichosis, Scalp Erosion and Atresia of Lacrimal Points. *Russ. J. Clin. Dermatol. Venereol.*, 2020, vol. 19, no. 6, pp. 899–903 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061899>
5. Smerdina Yu.G., Smerdina L.N. Genesis i klinika ektodermal'noy displazii angidroticheskoy (sindrom Krista–Simensa–Turena) [Genesis and Clinical Features of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia (Christ–Siemens–Touraine Syndrome)]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2008, no. 5, pp. 138–139.
6. Torgashina A.G., Firsova I.V. Simptomokompleks ektodermal'noy displazii v klinike stomatologii [Symptom Complex of Ectodermal Dysplasia in Dental Symptomatology]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 745–747.
7. Eismann H., Knauer K., Künzel W., Müller M., Müller W. Störungen der Dentition und Zahnentwicklung. *Kinderstomatologie*. Leipzig, 1988, pp. 136–139.
8. Zonana J., Elder M.E., Schneider L.C., Orlow S.J., Moss C., Golabi M., Shapira S.K., Farndon P.A., Wara D.W., Emmal S.A., Ferguson B.M. A Novel X-Linked Disorder of Immune Deficiency and Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Is Allelic to Incontinentia Pigmenti and Due to Mutations in *IKK-Gamma (NEMO)*. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, vol. 67, no. 6, pp. 1555–1562. <https://doi.org/10.1086/316914>
9. McGrath J.A., Duijf P.H., Doetsch V., Irvine A.D., de Waal R., Vanmolkot K.R., Wessagowit V., Kelly A., Atherton D.J., Griffiths W.A., Orlow S.J., van Haeringen A., Ausems M.G., Yang A., McKeon F., Bamshad M.A., Brunner H.G., Hamel B.C., van Bokhoven H. Hay–Wells Syndrome Is Caused by Heterozygous Missense Mutations in the SAM Domain of p63. *Hum. Mol. Genet.*, 2001, vol. 10, no. 3, pp. 221–229. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
10. Rinne T., Hamel B., van Bokhoven H., Brunner H.G. Pattern of p63 Mutations and Their Phenotypes – Update. *Am. J. Med. Genet. A*, 2006, vol. 140, no. 13, pp. 1396–1406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31271>

11. Zelenova M.A., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Kurinnaya O.S., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu. Duplikatsiya gena *EDA* u mal'chika s rasstroystvom autisticheskogo spektra i zaderzhkoy razvitiya: molekulyarno-tsitogeneticheskoe, bioinformaticheskoe i psikhologicheskoe issledovanie redkoy genomnoy patologii [Duplication of *EDA* Gene in a Boy with Autism Spectrum Disorder and Developmental Delay: Molecular Cytogenetic, Bioinformatic and Psychological Investigation of Rare Genomic Pathology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, no. 7-1, pp. 97–101.
12. Gaide O., Schneider P. Permanent Correction of an Inherited Ectodermal Dysplasia with Recombinant *EDA*. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 614–618. <https://doi.org/10.1038/nm861>
13. Filippova V.V., Neretina I.A., Matveeva E.A., Ershova N.M. Angidroticheskaya ektodermal'naya displaziya. Sindrom Krista–Simensa–Turena. Diagnosticheskaya odisseya [Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. Christ–Siemens–Touraine Syndrome. Diagnostic Odyssey]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2023, no. 4, pp. 17–22.
14. Muzychina A.A., Bugorkova I.A., Tutova K.S., Muzychina A.V. Sindrom Krista–Simensa–Turena u rebenka (klinicheskiy sluchay) [Christ–Siemens–Touraine Syndrome in a Child (Case Report)]. *Meditssinsko-sotsial'nye problemy sem'i*, 2019, vol. 24, no. 2, pp. 117–120.
15. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin Signaling in Development. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol. 14, no. 3–4, pp. 211–224. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00020-0)
16. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., van Bon B.W., Vulto-van Silfhout A.T., Bosco P., Friend K.L., Baker C., Buono S., Vissers L.E., et al. Refining Analyses of Copy Number Variation Identifies Specific Genes Associated with Developmental Delay. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 10, pp. 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>
17. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic Pathway of Autism Spectrum Disorders: Linking Germline and Somatic Mutations to Genetic–Environmental Interactions. *Curr. Bioinform.*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 19–26. <http://dx.doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
18. Kovalskaia V.A., Cherevatova T.B., Polyakov A.V., Ryzhkova O.P. Molecular Basis and Genetics of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasias. *Vavilov J. Genet. Breed.*, 2023, vol. 27, no. 6, pp. 676–683. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-78>
19. Yu K., Sheng Y., Wang F., Yang S., Wan F., Lei M., Wu Y. Eight *EDA* Mutations in Chinese Patients with Tooth Agenesis and Genotype–Phenotype Analysis. *Oral Dis.*, 2024, vol. 30, no. 7, pp. 4598–4607. <https://doi.org/10.1111/odi.14878>
20. Ranjan P., Das P. Understanding the Impact of Missense Mutations on the Structure and Function of the *EDA* Gene in X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Bioinformatics Approach. *J. Cell. Biochem.*, 2022, vol. 123, no. 2, pp. 431–449. <https://doi.org/10.1002/jcb.30186>
21. Gökdere S., Schneider H., Hehr U., Willen L., Schneider P., Maier-Wohlfart S. Functional and Clinical Analysis of Five *EDA* Variants Associated with Ectodermal Dysplasia but with a Hard-to-Predict Significance. *Front. Genet.*, 2022, vol. 13. Art. no. 934395. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.934395>
22. Bao D.-Y., Yang Y., Tong X., Qin H.-Y. Activation of Wnt/β-Catenin Signaling Pathway Down Regulated Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Stem Cells in an Anhidrotic Ectodermal Dysplasia Patient with *EDA/EDAR/EDARADD* Mutation. *Heliyon*, 2023, vol. 10, no. 1. Art. no. e23057. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23057>
23. Wohlfart S., Hammersen J., Schneider H. Mutational Spectrum in 101 Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Breakpoint Mapping in Independent Cases of Rare Genomic Rearrangements. *J. Hum. Genet.*, 2016, vol. 61, no. 10, pp. 891–897. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.75>
24. Yu K., Huang C., Wan F., Jiang C., Chen J., Li X., Wang F., Wu J., Lei M., Wu Y. Structural Insights into Pathogenic Mechanism of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by Ectodysplasin A Variants. *Nat. Commun.*, 2023, vol. 14, no. 1. Art. no. 767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>
25. Zhao Z., Zhang T., Li T., Ye Y., Feng C., Wang H., Zhang X. A Novel *EDAR* Variant Identified in Non-Syndromic Tooth Agenesis: Insights from Molecular Dynamics. *Arch. Oral Biol.*, 2023, vol. 146. Art. no. 105600. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105600>
26. Gao Y., Jiang X., Wei Z., Long H., Lai W. The *EDA/EDAR/NF-κB* Pathway in Non-Syndromic Tooth Agenesis: A Genetic Perspective. *Front. Genet.*, 2023, vol. 14. Art. no. 1168538. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1168538>
27. Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C., D'Souza R.N., Sybert V.P., Morasso M.I. Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway. *Am. J. Med. Genet. A*, 2019, vol. 179, no. 3, pp. 442–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>

28. Adhikari K., Fontanil T., Cal S., Mendoza-Revilla J., Fuentes-Guajardo M., Chacón-Duque J.-C., Al-Saadi F., Johansson J.A., Quinto-Sanchez M., Acuña-Alonzo V., et al. A Genome-Wide Association Scan in Admixed Latin Americans Identifies Loci Influencing Facial and Scalp Hair Features. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7. Art. no. 10815. <https://doi.org/10.1038/ncomms10815>

29. Wu S., Zhang M., Yang X., Peng F., Zhang J., Tan J., Yang Y., Wang L., Hu Y., Peng Q., Li J., Liu Y., Guan Y., Chen C., Hamer M.A., Nijsten T., Zeng C., Adhikari K., Gallo C., Poletti G., Schuler-Faccini L., Bortolini M.C., Canizales-Quinteros S., Rothhammer F., Bedoya G., González-José R., Li H., Krutmann J., Liu F., Kayser M., Ruiz-Linares A., Tang K., Xu S., Zhang L., Jin L., Wang S. Genome-Wide Association Studies and CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Identify Regulatory Variants Influencing Eyebrow Thickness in Humans. *PLoS Genet.*, 2018, vol. 14, no. 9. Art. no. 1007640. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007640>

30. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza assotsiatsiy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh [Selection of Polymorphic Loci for Association Analysis in Genetic-Epidemiological Studies]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 40–54. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>

*Поступила в редакцию 29.05.2024 / Одобрена после рецензирования 04.09.2024 / Принята к публикации 11.11.2024.
Submitted 29 May 2024 / Approved after reviewing 4 September 2024 / Accepted for publication 11 November 2024.*



Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 1. С. 91–103.
Journal of Medical and Biological Research, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 91–103.



Обзорная статья
УДК 616-005.1
DOI: 10.37482/2687-1491-Z232

Фактор фон Виллебранда как маркер воспаления и гемостаза (обзор)

Мария Владимировна Калашникова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2247-0425>
Нушик Сааковна Саркисян* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>
Александр Николаевич Куличенко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

*Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт
(Ставрополь, Россия)

Аннотация. Представлен анализ литературных данных о роли фактора фон Виллебранда (ФВ) в системе гемостаза и воспаления, дана патофизиологическая оценка влияния взаимодействия ФВ с патогенными микробиологическими агентами на его метаболизм и роли металлопротеиназы ADAMTS-13 в этом процессе. Описаны структура, функции и процессы обмена ФВ в организме при патологических состояниях. Приведены данные, свидетельствующие, что высвобождение ФВ из эндотелиоцитов способствует связыванию и снижению активности ADAMTS-13, регулирующей функциональную активность данного фактора. Это, в свою очередь, приводит к накоплению сверхкрупных мультимеров данного маркера в кровотоке, индуцирующему развитие тромбоза. Отмечено, что биологически активные вещества, задействованные в патологических процессах, выступают стимуляторами экзоцитоза ФВ из телец Вейбеля–Паладе, что приводит к развитию нарушений микроциркуляторного звена. Цель обзора – провести оценку роли ФВ в патогенезе воспалительных и тромботических нарушений. В подборку были включены оригинальные статьи и краткие сообщения, опубликованные с 2005 по 2022 год, размещенные в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», посвященные патофизиологической роли ФВ в поддержании системного воспаления. Применена следующая стратегия поиска и отбора научных статей с использованием терминов, индексированных MeSH: von Willebrand factor [Supplementary Concept], ADAMTS-13 [MeSH Terms], systemic inflammation [MeSH Terms], thrombotic disorders [MeSH Terms]. Анализ научных публикаций позволяет рассматривать ФВ одновременно как маркер гемостаза и воспаления. Отмечено влияние инфекционных агентов на его метаболизм: при воспалении бактерии, связавшиеся с мультимерами гликопротеина ФВ, преодолевают гемодинамическое воздействие кровотока, ускользают от клеток иммунной системы и фиксируются на поверхности эндотелия, вызывая эндovasкулярные нарушения.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, тельца Вейбеля–Паладе, ADAMTS-13, иммунотромбоз, системное воспаление

© Калашникова М.В., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., 2025

Ответственный за переписку: Нушик Сааковна Саркисян, адрес: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15; e-mail: nyshik25@yandex.ru

Для цитирования: Калашникова, М. В. Фактор фон Виллебранда как маркер воспаления и гемостаза (обзор) / М. В. Калашникова, Н. С. Саркисян, А. Н. Куличенко // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 91-103. – DOI 10.37482/2687-1491-Z232.

Review article

Von Willebrand Factor as a Marker of Inflammation and Haemostasis (Review)

Maria V. Kalashnikova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2247-0425>
Nushik S. Sarkisyan* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>
Aleksandr N. Kulichenko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

*Stavropol Plague Control Research Institute
(Stavropol, Russia)

Abstract. The review presents an analysis of literature data on the role of von Willebrand factor (VWF) in the system of haemostasis and inflammation as well as provides a pathophysiological assessment of the influence of VWF interaction with pathogenic microbiological agents on its metabolism and of the role of the metalloproteinase ADAMTS-13 in this process. The structure, functions and metabolism of VWF in pathological conditions are described. Data are presented indicating that the release of VWF from endothelial cells promotes the binding and decrease in the activity of ADAMTS-13, which regulates the functional activity of VWF. This, in turn, leads to the accumulation of ultralarge VWF multimers in the bloodstream, inducing the development of thrombosis. It is noted that biologically active substances involved in pathological processes act as stimulators of VWF exocytosis from Weibel–Palade bodies, which results in the development of microcirculatory disorders. The review aimed to assess the importance of VWF in the pathogenesis of inflammatory and thrombotic disorders. The sample consisted of original articles and short reports published from 2005 to 2022 and included in the PubMed, eLIBRARY.RU and Cyberleninka databases and addressing the pathophysiological role of VWF in maintaining systemic inflammation. The following search and selection strategy for scientific articles was applied using MeSH-indexed terms: von Willebrand factor [Supplementary Concept], ADAMTS-13 [MeSH Terms], systemic inflammation [MeSH Terms], and thrombotic disorders [MeSH Terms]. The analysis of scientific publications allows us to consider VWF as a marker of both haemostasis and inflammation. The influence of infectious agents on its metabolism is pointed out: during inflammation, bacteria associated with VWF multimers overcome the haemodynamic effects of the bloodstream, evade the immune cells and become fixed on the surface of the endothelium, causing endovascular disorders.

Keywords: *von Willebrand factor, Weibel–Palade bodies, ADAMTS-13, immunothrombosis, systemic inflammation*

For citation: Kalashnikova M.V., Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Von Willebrand Factor as a Marker of Inflammation and Haemostasis (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 91–103. DOI: 10.37482/2687-1491-Z232

Corresponding author: Nushik Sarkisyan, *address:* ul. Sovetskaya 13-15, Stavropol, 355035, Russia; *e-mail:* nyshik25@yandex.ru

Структура, функции и метаболизм фактора фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда (ФВ) – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови и субэндотелиального матрикса, который также присутствует в тромбоцитах (α -гранулы) и эндотелиоцитах (тельца Вейбеля–Паладе). ФВ выполняет две основные функции. Во-первых, он участвует в адгезии тромбоцитов к поврежденному участку сосудистой стенки, что имеет ключевую роль в физиологическом гомеостазе при формировании тромбоцитарного тромба в местах эндотелиального повреждения: ФВ, высвобожденный из α -гранул тромбоцитов, приводит к прилипанию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу кровеносных сосудов посредством гликопротеина Ia/IIa, но в то же время ФВ, секретлируемый эндотелиоцитами, активируется коллагеном и связывается с тромбоцитарным рецептором *GPIb*, что запускает адгезию тромбоцитов и последующую экспрессию рецепторов *GPIIb/IIIa*. Во вторых, ФВ принимает участие в плазменно-коагуляционном звене гемостаза, связываясь с молекулой фактора VIII, обеспечивая ее стабильность в циркуляторном русле, транспортируя данный комплекс к месту активного образования гемостатической пробки, защищая его от протеолитической инактивации естественными антикоагулянтами (протеином С, антитромбином III) [1–4].

В кровотоке ФВ существует в одной из двух конформаций (глобулярной или фибриллярной). На строение молекулы гликопротеина влияет скорость сдвига кровотока в сосудах. При нормальной скорости сдвига ФВ представлен в кровотоке глобулярной формой, в которой сайты связывания с тромбоцитами скрыты. В случае увеличения гидродинамических сил глобулярная конформация разворачивается в крупную фибриллярную структуру и открывает сайты связывания с тромбоцитами. Такие мультимеры ФВ имеют большую молекулярную массу, обладают высокой степенью сродства к субэндотелиальному клеточному матриксу (потенциально тромбогенны, взаимодействуя с

тромбоцитами, вызывают их адгезию и агрегацию). Более крупные мультимеры обеспечивают больший гемостатический потенциал, чем мелкие формы. Чрезмерное накопление мультимеров ФВ, имеющих сверхвысокую молекулярную массу (СВМФВ), может приводить к образованию сгустков, блокирующих систему микроциркуляции; физиологический механизм предотвращения развития тромбообразования заключается в регулировании размера и активности мультимеров ФВ. После секреции молекулы гликопротеина подвергаются ферментативному расщеплению металлопротеиназой ADAMTS-13, которая выступает как ферментативные «ножницы», разрезая ультракрупные мультимеры ФВ на короткие, менее гемостатически активные мультимеры. ADAMTS-13 регулирует функциональную активность данного фактора свертывания, препятствуя росту тромбов в микроциркуляторном русле. Нарушение баланса между активностью металлопротеиназы и расщеплением ФВ может привести к ряду патологических состояний [2, 5].

ФВ, находящийся в депо (тельца Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток), представлен мультимерами сверхкрупной молекулярной массы; усиленное высвобождение из эндотелия приводит к накоплению в кровотоке большого количества гиперадгезивных СВМФВ, способствуя повышению потребления ADAMTS-13 и, как следствие, развитию ее дефицита, который вносит свой вклад в активацию развития тромбообразования [6].

Взаимодействие между ФВ и металлопротеиназой ADAMTS-13 двоякое: с одной стороны, высвобождение большого количества данного маркера из эндотелиоцитов может связывать ADAMTS-13, приводя к спаду ее активности, а с другой – сниженная активность металлопротеиназы способствует накоплению сверхкрупных мультимеров ФВ в кровотоке и индуцирует развитие тромбоза [7]. Врожденный или приобретенный дефицит ADAMTS-13 приводит к увеличению доли СВМФВ, что может способствовать развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

Однако усиленное расщепление мультимеров ФВ может вызывать кровотечения [2]. Снижение активности ADAMTS-13 наблюдается при кардио- и цереброваскулярных заболеваниях, остром панкреатите, циррозе печени, гепатите, раке легких, инфекционных патологиях (COVID-19, лихорадка Денге), сепсисе, гломерулярных поражениях почек разного генеза и др. [7, 8].

При повреждении сосудистой стенки различной природы происходит контактная активация гемостатических механизмов эндотелиальных клеток; процесс может усугубляться гипоксией и накоплением продуктов нарушенного метаболизма. При экзо- и эндотоксикозах, хронических воспалительных процессах, сепсисе, аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе и других патологиях наблюдаются снижение тромборезистентности и увеличение прокоагулянтной активности сосудистой стенки. Повреждение эндотелия может быть также обусловлено воздействием медиаторов воспаления, иммунных комплексов, лейкоцитарных протеаз и бактериальных эндотоксинов [9]. Многие биологически активные вещества (гистамин, васкулоэндотелиальный фактор, тромбин, лейкотриены, адреналин, цитокины, вазопрессин, супероксиданионы, плазмин, компоненты комплемента), задействованные в патологических процессах, выступают стимуляторами экзоцитоза ФВ из телец Вейбеля–Паладе [3, 10]. Стимулируя активное высвобождение крупных мультимеров ФВ из эндотелиальных клеток, данные вещества вносят свой вклад в развитие нарушений микроциркуляторного звена. Таким образом, нарушения в системе ФВ–ADAMTS-13 можно рассматривать как возможный патогенетический механизм тромбообразования при различных патологических состояниях.

Метаболизм ФВ при воспалении

ФВ высвобождается эндотелием сосудов и действует как ключевой регуляторный элемент воспаления, способствующий развитию протромботического состояния [11].

В научной литературе появляется все больше доказательств связи воспаления и тромбозов. Одной из линий иммунной защиты хозяина является имунотромбоз, поддерживаемый иммунными клетками и специфическими молекулами, связанными с тромбозом, что создает внутрисосудистый каркас для сохранения целостности макроорганизма. ФВ, предположительно, может выступать связующим звеном между гемостатическим и воспалительным путями, опосредующим адгезию и рекрутирование тромбоцитов и лейкоцитов: связь опосредуется процессом активации эндотелия, высвобождением мультимеров ФВ, их разворачиванием и расщеплением металлопротеиназой ADAMTS-13, построением сети из гиперадгезивных нитей ФВ, формированием ФВ-опосредованной адгезии тромбоцитов. Патологическая активация фактора свертывания и длительное поддержание имунотромбоза могут способствовать развитию тромботических осложнений [2, 12].

Активация иммунных клеток при инфекции приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, ответственных за развитие воспалительных реакций и патофизиологических процессов. Цитокины оказывают влияние на метаболизм ФВ: стимулируют его высвобождение из телец Вейбеля–Паладе эндотелиоцитов (IL-1, IL-8, TNF- α) и ингибируют его расщепление металлопротеиназой (IL-6) [13].

При воспалительных заболеваниях кишечника отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, связанной с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и окислительным стрессом. Выявлено, что IL-6 и TNF- α увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках, вызывают апоптоз и развитие микро- и макрососудистой дисфункции, повышают и поддерживают протромботическое состояние [14].

Активные формы кислорода (АФК), генерируемые нейтрофилами при воспалительных процессах, окисляют боковые цепи белков ФВ в сайте расщепления ADAMTS-13; такая кон-

формационная перестройка в структуре ФВ делает его устойчивым к расщеплению металлопротеиназой. АФК также окисляют остатки метионина в молекулах ADAMTS-13, ингибируя ее протеолитическую активность. Таким образом, окислительные модификации могут влиять на реактивность ФВ и способствовать развитию и поддержанию протромботического состояния [15, 16]. АФК необходимы для поддержания метаболического гомеостаза, сосудистого тонуса и ангиогенеза, их чрезмерное образование ухудшает функцию эндотелия, способствуя его воспалению [17]. Пероксид водорода стимулирует экзоцитоз ФВ из телец Вейбеля–Паладе, что подтверждает роль ФВ в тромбообразовании при воспалительных процессах [18]. Таким образом, цитокины и АФК, задействованные в воспалении, оказывают влияние на метаболизм ФВ, вызывая накопление крупных мультимеров гликопротеина в кровотоке и на поверхности эндотелиоцитов.

При воспалении отмечается снижение активности металлопротеиназы, расщепляющей мультимеры ФВ. Резкое понижение активности ADAMTS-13 наблюдается при тяжелом сепсисе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) и осложненной малярийной инфекции [19]. При остром системном воспалении отмечено изменение активности ADAMTS-13. В эксперименте с внутривенным введением 10 добровольцам мужского пола эндотоксина в дозировке 2 нг/кг через 4 и 24 ч наблюдались активация коагуляции и снижение активности металлопротеиназы. К 7-м суткам активность ADAMTS-13 стабилизировалась [20].

В случаях тяжелого дефицита ADAMTS-13, например при ТТП, зафиксировано увеличение количества сверхкрупных мультимеров ФВ, вызывающих активацию тромбоцитов и последующую тромботическую микроангиопатию, приводящую к тяжелой органной недостаточности. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 – один из механизмов, способствующих активации тромбоцитов при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсисе [21]. При

системном воспалении снижение активности ADAMTS-13 прямо коррелирует с уменьшением степени воспалительной реакции [22].

Крупные мультимеры ФВ имеют более высокую степень сродства к субэндотелиальному клеточному матриксу и обладают высоким тромбогенным потенциалом. Они связываются с рецепторами тромбоцитов, вызывая спонтанную адгезию и агрегацию. Помимо привлечения тромбоцитов, адгезивные нити ФВ фиксируют лейкоцитарные клетки. На поверхности эндотелиоцитов длинные сетчатые структуры гликопротеина, нагруженные тромбоцитами, привлекают лейкоциты даже в условиях высокого сдвигового напряжения, обеспечивая потенциальную связь между тромбозом и воспалением [23, 24].

В научной литературе описано взаимодействие ФВ с нейтрофильными гранулоцитами. Нейтрофилы, осуществляя свою антимикробную функцию, выбрасывают во внеклеточное пространство фибриллярные структуры – нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), представляющие собой сеть нитей ДНК, состоящую из гистонов и антимикробных белков. НВЛ действуют как эффективный антимикробный барьер, фиксируя микроорганизмы и сдерживая распространение инфекции [25]. Известно, что гистоны НВЛ связываются с доменом A1 ФВ [26]. Роль гистонов и ФВ в развитии протромботического состояния была продемонстрирована на мышинной модели тромбоза глубоких вен. Гистоны провоцируют приток Ca^{2+} в клетки, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция запускает высвобождение гликопротеина из эндотелиальных клеток, при этом часть мультимеров ФВ остается связанной с плазматической мембраной клеток и вызывает рекрутирование тромбоцитов, которые, в свою очередь, могут стимулировать продукцию НВЛ и способствовать высвобождению ФВ из эндотелиальных клеток. Все это формирует замкнутый цикл, инициирующий тромбообразование в данной модели [27]. НВЛ могут являться связующим звеном между воспалением и тромбозом [28]. Анализ научных

публикаций показал, что НВЛ-опосредованное высвобождение ФВ из депо и его связывание с гистонами НВЛ могут провоцировать развитие гемодинамических нарушений.

В современных исследованиях показано, что ФВ взаимодействует с системой комплемента, вызывая его активацию по альтернативному пути (АП). Компоненты АП системы комплемента накапливаются и активируются на крупных мультимерах ФВ, зафиксированных на поверхности эндотелиальных клеток [29]. Связывание ФВ с субэндотелием и тромбоцитами приводит к его локальному накоплению, что позволяет мультимерам ФВ участвовать в регуляции комплемента на клеточных мембранах [30].

В условиях дефицита ADAMTS-13 ФВ-опосредованное образование продуктов комплемента, особенно C5a, изменяет тромборезистентность эндотелия и вызывает тромбоз сосудов [31].

Ультракрупные мультимеры ФВ могут активировать комплемент по АП [32]. При взаимодействии компонентов комплемента с ФВ отмечается дифференциальное связывание компонентов C3, C3b, C4 с мультимерами гликопротеина. При этом C3 обладает большей аффинностью связывания с доменом А3 ФВ, чем C4. Именно домен А3 является местом стыковки, где C3 связывается и инициирует сборку компонентов комплемента (активация конвертазы C3, C5), приводя к запуску АП. Исследователи предполагают, что блокировка связывания домена А3 ФВ с компонентом C3 может ингибировать инициацию АП при воспалении [33].

В научных работах отражена роль системы комплемента в развитии тромбообразования при воспалении [32, 33]. Тромбоз, опосредованный комплементом, имеет патофизиологическую значимость при различных заболеваниях. Протромботическое состояние индуцируется напрямую, через C5a-опосредованную экспрессию тканевого фактора на нейтрофилах, секрецию ФВ из эндотелиальных клеток и

C5b7-индуцированную экспрессию тканевого фактора на моноцитах. При ССВО и сепсисе наблюдается усиление активации комплемента и тромбогенности крови, что приводит к обострению заболевания и развитию осложнений, таких как ДВС-синдром [34].

При коронавирусной инфекции (COVID-19) чрезмерная активация комплемента и последующее комплемент-зависимое цитотоксическое повреждение тканей способствуют прогрессированию заболевания и развитию тромбоэмболических осложнений. Анафилотоксины системы комплемента C3a и C5a запускают экзоцитоз P-селектина и ФВ из эндотелиоцитов, дегрануляцию тучных клеток, повышая фагоцитарную активность лейкоцитов, вызывая местную воспалительную реакцию [35, 36].

Комплементарное звено иммунной системы призвано защищать организм от чужеродных агентов, но в то же время становится ключевым звеном патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний. Таким образом, нарушение в системе ФВ–ADAMTS-13 можно рассматривать как патофизиологический механизм тромбообразования при воспалительных процессах.

Метаболизм ФВ и патогенные микробиологические агенты

ФВ – маркер активации эндотелия и протромботического состояния при инфекционных заболеваниях. Взаимодействие инфекта с данным фактором представляет научный интерес. Доказано, что на секрецию белков из эндотелиальных клеток оказывают влияние патогенные пневмококки. *Streptococcus pneumoniae*, прикрепленные к микрососудистым эндотелиальным клеткам легких, стимулируют экзоцитоз телец Вейбеля–Паладе, секрецию ФВ и IL-8. Высвобождение провоспалительных и прокоагулянтных компонентов при пневмококковой инфекции приводит к повреждению тканей [37]. Связывание пневмококков с плазменным ФВ и нитями фактора на поверхности эндотелиоцитов происходит за счет енолазы – фактора па-

тогенности пневмококков. Молекула ФВ растягивается силами сдвига, при этом обнажается сайт связывания с енолазой (домен А1); такое взаимодействие способствует прикреплению бактерий к эндотелию сосудов и образованию бактериальных агрегатов с развитием окклюзии сосудов, приводящей к осложнениям при системной пневмококковой инфекции [38].

Воздействие экзотоксина ExoU бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (штамм PA103) на эндотелиальные клетки сопровождается усиленным высвобождением ФВ, что приводит к изменению тромборезистентности эндотелия и развитию прокоагулянтного состояния [39].

Показано взаимодействие стафилококков с ФВ. Связываясь со сверхкрупными мультимерами ФВ, *Staphylococcus aureus* преодолевает силы сдвига притекающей крови, что способствует адгезии *S. aureus* к эндотелию и приводит к развитию эндокардита [40].

Синтезируемый стафилококком белок vWpb, связывающий ФВ, способствует адгезии бактерий к ФВ и их проникновению в суставы с развитием септического артрита [41]. Помимо связывания ФВ, vWpb активирует протромбин для расщепления фибриногена, а фактор слипания А позволяет стафилококкам связываться с фибриногеном с образованием фибриновых нитей, что помогает бактериям защищаться от нейтрофильного и фагоцитарного клиренса, способствуя летальному исходу инфекции у мышей [42].

В экспериментах с эндотелиальными клетками пупочной вены человека и супернатантами бактериальной культуры *Bacillus anthracis* продемонстрировано, что бактериальная культура, а также выделенные белки (токсин антролизин О и фосфатаза С) индуцируют высвобождение ФВ из эндотелиальных клеток. При сибиреязвенной инфекции отмечаются активация эндотелия и изменения в системе гемостаза, приводящие к развитию тромбообразования [43]. На биомоделях показано влияние сибиреязвенной инфекции на метаболизм ФВ и ADAMTS-13: протеолитические факторы *B.*

anthracis Npr599 и InhA играют существенную роль в развитии коагулопатии при сибирской язве, выключая естественный протеолиз ФВ металлопротеиназой и расщепляя его *in vitro*, что изменяет свойства фактора в отношении связывания коллагена. InhA не только расщепляет ФВ, но и разрушает металлопротеиназу ADAMTS-13, при этом степень нарушения коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [44].

При мелиоидозе происходит стимуляция эндотелия эндотоксином, провоспалительными цитокинами и тромбином, отмечаются увеличение концентрации ФВ, снижение активности ADAMTS-13 и уровня тромбоцитов [45].

Таким образом, научные данные подтверждают влияние инфекционного агента на метаболизм ФВ. При воспалении отмечается двойственная роль ФВ: с одной стороны, обеспечение прокоагулянтного состояния, что является необходимым условием для захвата бактерий в микроциркуляторном русле, а с другой – формирование эндovasкулярных нарушений за счет связывания бактерий с мультимерами гликопротеина (комплекс ускользает от клеток иммунной системы, преодолевая гемодинамическое влияние кровотока, фиксируясь на поверхности эндотелия, приводя к его дисфункции) [46, 47].

Анализ научной литературы позволяет рассматривать ФВ одновременно как маркер гемостаза и воспаления. Высвобождение в кровотоке сверхкрупных мультимеров данного фактора свертывания – ответ макроорганизма на воспаление, направленный на сохранение целостности эндотелиальных барьеров при разных патофизиологических состояниях. Эндотелий – депо ФВ, и повреждение эндотелиоцитов приводит к нарушениям в его метаболизме: снижается активность металлопротеиназы, крупные мультимеры накапливаются в плазме. Это может вызывать активацию тромбообразования.

Связывание бактериальных агентов с мультимерами ФВ – стратегия, применяемая бакте-

риями для подрыва гомеостаза и уклонения от иммунных клеток хозяина. Безусловно, более детальное изучение особенностей взаимодействия ФВ с микроорганизмами позволит оценить роль этого процесса в развитии системного воспалительного ответа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. Т. 53, № 3. С. 25–30.
2. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза // Атеротромбоз. 2022. № 2. С. 79–102. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>
3. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопр. соврем. педиатрии. 2006. Т. 5, № 3. С. 22–30.
4. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // Сиб. мед. обозрение. 2014. № 5(89). С. 23–25.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy // Mediat. Inflamm. 2017. Vol. 2017, № 1. Art. № 5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
6. De Ceunynck K., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. Unwinding the von Willebrand Factor Strings Puzzle // Blood. 2013. Vol. 121, № 2. P. 270–277. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442285>
7. Козловская Н.Л., Хафизова Е.Ю., Боброва Л.А., Бобкова И.Н., Кучиева А.М., Варшавский В.А., Столяревич Е.С., Авдонин П.В., Захарова Е.В. Роль дефицита ADAMTS13 в развитии тромбозов микроциркуляторного русла почек, не ассоциированных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой // Клин. нефрология. 2011. № 6. С. 25–31.
8. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis // Semin. Thromb. Hemost. 2021. Vol. 47, № 4. P. 400–418. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>
9. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 122–127.
10. Авдонин П.В., Цитрина А.А., Миронова Г.Ю., Авдонин П.П., Жарких И.Л., Надеев А.Д., Гончаров Н.В. Пероксид водорода стимулирует экзоцитоз фактора Виллебранда эндотелиальными клетками пупочной вены человека // Изв. РАН Сер. биол. 2017. № 5. С. 549–556. <https://doi.org/10.7868/S0002332917050101>
11. Dal Lin C., Acquasaliente L., Iliceto S., De Filippis V., Vitiello G., Tona F. Von Willebrand Factor Multimers and the Relaxation Response: A One-Year Study // Entropy (Basel). 2021. Vol. 23, № 4. Art. № 447. <https://doi.org/10.3390/e23040447>
12. Дивакова Ю.В., Колосков А.В. Эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие при сепсисе // Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67, № 3. С. 406–418. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>
13. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Габбасов З.А. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология // Атеросклероз и дислипидемии. 2022. № 4(49). С. 10–24. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>
14. Хлынова О.В., Степина Е.А., Трапезникова А.А. Воспалительные заболевания кишечника и кардиоваскулярная патология: патогенетические взаимосвязи и возрастные особенности // Терапия. 2022. № 7(59). С. 54–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.54-58>
15. Chen J., Fu X., Wang Y., Ling M., McMullen B., Kulman J., Chung D.W., López J.A. Oxidative Modification of von Willebrand Factor by Neutrophil Oxidants Inhibits Its Cleavage by ADAMTS13 // Blood. 2010. Vol. 115, № 3. С. 706–712. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967>

16. Wang Y, Chen J, Ling M, López J.A., Chung D.W., Fu X. Hypochlorous Acid Generated by Neutrophils Inactivates ADAMTS13: An Oxidative Mechanism for Regulating ADAMTS13 Proteolytic Activity During Inflammation // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, № 3. P. 1422–1431. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.599084>
17. Karki P, Birukov K.G. Rho and Reactive Oxygen Species at Crossroads of Endothelial Permeability and Inflammation // *Antioxid. Redox Signal.* 2019. Vol. 31, № 13. P. 1009–1022. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7798>
18. Авдонин П.П., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Рыбакова Е.Ю., Гончаров Н.В., Авдонин П.В. Использование конъюгированного с флуоресцентной меткой аптамера ARC1779 для оценки влияния H₂O₂ на экзоцитоз фактора Виллебранда // *Биохимия.* 2021. Т. 87, № 2. С. 147–157. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020019>
19. Schwameis M., Schörghofer C., Assinger A., Steiner M.M., Jilma B. VWF Excess and ADAMTS13 Deficiency: A Unifying Pathomechanism Linking Inflammation to Thrombosis in DIC, Malaria, and TTP // *Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 113, № 4. С. 708–718. <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731>
20. Reiter R.A., Varadi K., Turecek P.L., Jilma B., Knöbl P. Changes in ADAMTS13 (von-Willebrand-Factor-Cleaving Protease) Activity After Induced Release of von Willebrand Factor During Acute Systemic Inflammation // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 93, № 3. P. 554–558. <https://doi.org/10.1160/TH04-08-0467>
21. Kremer Hovinga J.A., Zeerleder S., Kessler P., Romani de Wit T., van Mourik J.A., Hack C.E., ten Cate H., Reitsma P.H., Willemin W.A., Lämmle B. ADAMTS-13, von Willebrand Factor and Related Parameters in Severe Sepsis and Septic Shock // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5, № 11. P. 2284–2290. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x>
22. Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U., Kentouche K., Schneppenheim R., Lösche W., Reinhart K., Brunkhorst F.M. Inflammation-Associated ADAMTS13 Deficiency Promotes Formation of Ultra-Large von Willebrand Factor // *Haematologica.* 2008. Vol. 93, № 1. P. 137–140. <https://doi.org/10.3324/haematol.11677>
23. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Choi H., Moake J.L., Dong J.F. Platelets Adhered to Endothelial Cell-Bound Ultra-Large von Willebrand Factor Strings Support Leukocyte Tethering and Rolling Under High Shear Stress // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3, № 3. P. 562–570. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x>
24. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Ковтунова М.Е., Калинина С.Л., Семакин А.С. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органных дисфункций // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021. № 3. С. 4–11. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>
25. Одицова И.А., Миргородская О.Е., Русакова С.Э., Горбулич А.В., Гололобов В.Г. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: структура и биологическая роль // *Гены и клетки.* 2022. Т. 17, № 4. С. 63–74. <https://doi.org/10.23868/gc352562>
26. Ward C.M., Tetaz T.J., Andrews R.K., Berndt M.C. Binding of the von Willebrand Factor A1 Domain to Histone // *Thromb. Res.* 1997. Vol. 86, № 6. P. 469–477. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00096-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00096-0)
27. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., Bhandari A.A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
28. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, № 36. P. 15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
29. Turner N.A., Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 3. Art. № e59372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059372>
30. Feng S., Liang X., Kroll M.H., Chung D.W., Afshar-Kharghan V. Von Willebrand Factor Is a Cofactor in Complement Regulation // *Blood.* 2015. Vol. 125, № 6. P. 1034–1037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-585430>
31. Bettoni S., Galbusera M., Gastoldi S., Donadelli R., Tentori C., Sparta G., Bresin E., Mele C., Alberti M., Tortajada A., Yebenes H., Remuzzi G., Noris M. Interaction Between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis // *J. Immunol.* 2017. Vol. 199, № 3. P. 1021–1040. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601121>
32. Wu H., Jay L., Lin S., Han C., Yang S., Cataland S.R., Masias C. Interrelationship Between ADAMTS13 Activity, von Willebrand Factor, and Complement Activation in Remission from Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura // *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189, № 1. P. e18–e20. <https://doi.org/10.1111/bjh.16415>

33. Nolasco J.G., Nolasco L.H., Da Q., Cirlos S., Ruggeri Z.M., Moake J.L., Cruz M.A. Complement Component C3 Binds to the A3 Domain of von Willebrand Factor // *TH Open*. 2018. Vol. 2, № 3. P. e338–e345. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672189>
34. Rawish E., Sauter M., Sauter R., Nording H., Langer H.F. Complement, Inflammation and Thrombosis // *Br. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 178, № 14. P. 2892–2904. <https://doi.org/10.1111/bph.15476>
35. Gianni P., Goldin M., Ngu S., Zafeiropoulos S., Geropoulos G., Giannis D. Complement-Mediated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19: A Review // *World J. Exp. Med.* 2022. Vol. 12, № 4. P. 53–67. <https://doi.org/10.5493/wjem.v12.i4.53>
36. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Авдонин П.В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии // *Биол. мембраны*. 2021. Т. 38, № 4. С. 237–256. <https://doi.org/10.31857/S0233475521040034>
37. Lüttge M., Fulde M., Talay S.R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K.T., Hammerschmidt S., Steinert M., Mitchell T.J., Chhatwal G.S., Bergmann S. *Streptococcus pneumoniae* Induces Exocytosis of Weibel-Palade Bodies in Pulmonary Endothelial Cells // *Cell. Microbiol.* 2012. Vol. 14, № 2. P. 210–225. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x>
38. Jagau H., Behrens I.-K., Lahme K., Lorz G., Köster R.W., Schneppenheim R., Obser T., Brehm M.A., König G., Kohler T.P., Rohde M., Frank R., Tegge W., Fulde M., Hammerschmidt S., Steinert M., Bergmann S. Von Willebrand Factor Mediates Pneumococcal Aggregation and Adhesion in Blood Flow // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. Art. № 511. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00511>
39. Freitas C., Assis M.-C., Saliba A.M., Morandi V.M., Figueiredo C.C., Pereira M., Plotkowski M.-C. The Infection of Microvascular Endothelial Cells with ExoU-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Triggers the Release of von Willebrand Factor and Platelet Adhesion // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2012. Vol. 107, № 6. P. 728–734. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000600004>
40. Pappelbaum K.I., Gorzelanny C., Grässle S., Suckau J., Laschke M.W., Bischoff M., Bauer C., Schorpp-Kistner M., Weidenmaier C., Schneppenheim R., Obser T., Sinha B., Schneider S.W. Ultralarge von Willebrand Factor Fibers Mediate Luminal *Staphylococcus aureus* Adhesion to an Intact Endothelial Cell Layer Under Shear Stress // *Circulation*. 2013. Vol. 128, № 1. P. 50–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002008>
41. Na M., Hu Z., Mohammad M., Stroparo M.D.M., Ali A., Fei Y., Jarneborn A., Verhamme P., Schneewind O., Missiakas D., Jin T. The Expression of von Willebrand Factor-Binding Protein Determines Joint-Invasive Capacity of *Staphylococcus aureus*, a Core Mechanism of Septic Arthritis // *mBio*. 2020. Vol. 11, № 6. Art. № 02472-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02472-20>
42. Pietrocola G., Nobile G., Rindi S., Speziale P. *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity Through Own and Host-Expressed Proteases // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7. Art. № 166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00166>
43. Popova T.G., Millis B., Bailey C., Popov S.G. Platelets, Inflammatory Cells, von Willebrand Factor, Syndecan-1, Fibrin, Fibronectin, and Bacteria Co-Localize in the Liver Thrombi of *Bacillus anthracis*-Infected Mice // *Microb. Pathog.* 2012. Vol. 52, № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.08.004>
44. Chung M.-C., Popova T.G., Jorgensen S.C., Dong L., Chandhoke V., Bailey C.L., Popov S.G. Degradation of Circulating von Willebrand Factor and Its Regulator ADAMTS13 Implicates Secreted *Bacillus anthracis* Metalloproteases in Anthrax Consumptive Coagulopathy // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, № 15. P. 9531–9542. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705871200>
45. Birnie E., Koh G.C.K.W., Löwenberg E.C., Meijers J.C.M., Maude R.R., Day N.P.J., Peacock S.J., van der Poll T., Wiersinga W.J. Increased von Willebrand Factor, Decreased ADAMTS13 and Thrombocytopenia in Melioidosis // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. Vol. 11, № 3. Art. № e0005468. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005468>
46. Алексеева И.В., Уразильдеева С.А. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии // *Кардиология*. 2022. Т. 62, № 7. С. 54–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n1641>
47. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13 // *Blood*. 2018. Vol. 132, № 2. P. 141–147. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>

References

1. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Vliyanie faktora Villebranda i endotelina-1 na formirovanie tromboticheskogo statusa pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Effect of von Willebrand Factor and Endothelin-1 on Formation of Thrombotic Status in Patients with Ischemic Heart Disease]. *Kardiologiya*, 2013, vol. 53, no. 3, pp. 25–30.
2. Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A. The Role of von Willebrand Factor in Hemostasis Pathology. *Atherothrombosis*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 79–102 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>
3. Margieva T., Sergeeva T. The Involvement of Endothelial Dysfunction Markers in the Pathogenesis of Chronic Glomerulonephritis. *Curr. Pediatr.*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 22–30 (in Russ.).
4. Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Mamaeva M.G. Faktor Villebranda i ego rol' v disfunktsii endoteliya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Von Willebrand Factor and Its Role in Endothelial Dysfunction in Coronary Heart Disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2014, no. 5, pp. 23–25.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediat. Inflamm.*, 2017, vol. 2017, no. 1. Art. no. 5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
6. De Ceunynck K., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. Unwinding the von Willebrand Factor Strings Puzzle. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 2, pp. 270–277. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442285>
7. Kozlovskaya N.L., Khafizova E.Yu., Bobrova L.A., Bobkova I.N., Kuchieva A.M., Varshavskiy V.A., Stolyarevich E.S., Avdonin P.V., Zakharova E.V. Rol' defitsita ADAMTS13 v razvitii trombozov mikrotsirkulyatornogo rusla pochek, ne assotsirovannykh s tromboticheskoy trombotsitopenicheskoy purpuroy [The Role of ADAMTS13 Deficiency in the Development of Renal Microcirculation Thrombosis Not Associated with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura]. *Klinicheskaya nefrologiya*, 2011, no. 6, pp. 25–31.
8. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2021, vol. 47, no. 4, pp. 400–418. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>
9. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmax gemostaza [The Role of Endothelium in Hemostasis Mechanisms]. *Pediatr*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 122–127.
10. Avdonin P.V., Tsitrina A.A., Mironova G.Y., Avdonin P.P., Zharkikh I.L., Nadeev A.D., Goncharov N.V. Hydrogen Peroxide Stimulates Exocytosis of von Willebrand Factor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Biol. Bull.*, 2017, vol. 44, no. 5, pp. 531–537. <https://doi.org/10.1134/S106235901705003X>
11. Dal Lin C., Acquasaliente L., Iliceto S., De Filippis V., Vitiello G., Tona F. Von Willebrand Factor Multimers and the Relaxation Response: A One-Year Study. *Entropy (Basel)*, 2021, vol. 23, no. 4. Art. no. 447. <https://doi.org/10.3390/e23040447>
12. Divakova Yu.V., Koloskov A.V. Endothelial-Platelet Interaction in Sepsis. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 406–418 (in Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>
13. Okhota S.D., Kozlov S.G., Avtaeva Yu.N., Mel'nikov I.S., Gabbasov Z.A. Faktor fon Villebranda i serdechno-sosudistaya patologiya [Von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2022, no. 4, pp. 10–24. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>
14. Khlynova O.V., Stepina E.A., Trapeznikova A.A. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika i kardiovaskulyarnaya patologiya: patogeneticheskie vzaimosvyazi i vozrastnye osobennosti [Inflammatory Bowel Diseases and Cardiovascular Pathology: Pathogenetic Correlations and Age-Related Peculiarities]. *Terapiya*, 2022, no. 7, pp. 54–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.54-58>
15. Chen J., Fu X., Wang Y., Ling M., McMullen B., Kulman J., Chung D.W., López J.A. Oxidative Modification of von Willebrand Factor by Neutrophil Oxidants Inhibits Its Cleavage by ADAMTS13. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 3, pp. 706–712. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967>
16. Wang Y., Chen J., Ling M., López J.A., Chung D.W., Fu X. Hypochlorous Acid Generated by Neutrophils Inactivates ADAMTS13: An Oxidative Mechanism for Regulating ADAMTS13 Proteolytic Activity During Inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 3, pp. 1422–1431. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.599084>

17. Karki P., Birukov K.G. Rho and Reactive Oxygen Species at Crossroads of Endothelial Permeability and Inflammation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2019, vol. 31, no. 13, pp. 1009–1022. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7798>
18. Avdonin P.P., Trufanov S.K., Tsitrina A.A., Rybakova E.Yu., Goncharov N.V., Avdonin P.V. Ispol'zovanie kon'yugirovannogo s fluorestsentnoy metkoy aptamera ARC1779 dlya otsenki vliyaniya H₂O₂ na ekzotsitoz faktora Villebranda [The Use of Fluorescently Labeled ARC1779 Aptamer for Assessing the Effect of H₂O₂ on von Willebrand Factor Exocytosis]. *Biokhimiya*, 2021, vol. 87, no. 2, pp. 147–157. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020019>
19. Schwameis M., Schörgenhofer C., Assinger A., Steiner M.M., Jilma B. VWF Excess and ADAMTS13 Deficiency: A Unifying Pathomechanism Linking Inflammation to Thrombosis in DIC, Malaria, and TTP. *Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 113, no. 4, pp. 708–718. <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731>
20. Reiter R.A., Varadi K., Turecek P.L., Jilma B., Knöbl P. Changes in ADAMTS13 (von-Willebrand-Factor-Cleaving Protease) Activity After Induced Release of von Willebrand Factor During Acute Systemic Inflammation. *Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 93, no. 3, pp. 554–558. <https://doi.org/10.1160/TH04-08-0467>
21. Kremer Hovinga J.A., Zeerleder S., Kessler P., Romani de Wit T., van Mourik J.A., Hack C.E., ten Cate H., Reitsma P.H., Wuillemin W.A., Lämmle B. ADAMTS-13, von Willebrand Factor and Related Parameters in Severe Sepsis and Septic Shock. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 5, no. 11, pp. 2284–2290. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x>
22. Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U., Kentouche K., Schneppenheim R., Lösche W., Reinhart K., Brunkhorst F.M. Inflammation-Associated ADAMTS13 Deficiency Promotes Formation of Ultra-Large von Willebrand Factor. *Haematologica*, 2008, vol. 93, no. 1, pp. 137–140. <https://doi.org/10.3324/haematol.11677>
23. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Choi H., Moake J.L., Dong J.F. Platelets Adhered to Endothelial Cell-Bound Ultra-Large von Willebrand Factor Strings Support Leukocyte Tethering and Rolling Under High Shear Stress. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3, no. 3, pp. 562–570. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x>
24. Lyanguzov A.V., Sergunina O.Yu., Ignat'ev S.V., Kovtunova M.E., Kalinina S.L., Semakin A.S. Rol' faktora fon Villebranda v razvitiy sistemnogo vospaleniya, koagulopatii i organnykh disfunktsiy [The Role of von Willebrand Factor in the Development of Systemic Inflammation, Coagulopathy and Organ Dysfunctions]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2021, no. 3, pp. 4–11. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>
25. Odintsova I.A., Mirgorodskaya O.E., Rusakova S.E., Gorbulich A.V., Gololobov V.G. Neutrophil Extracellular Traps: Structure and Biological Role. *Genes Cells*, 2022, vol. 17, no. 4, pp. 63–74 (in Russ.). <https://doi.org/10.23868/gc352562>
26. Ward C.M., Tetaz T.J., Andrews R.K., Berndt M.C. Binding of the von Willebrand Factor A1 Domain to Histone. *Thromb. Res.*, 1997, vol. 86, no. 6, pp. 469–477. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00096-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00096-0)
27. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., Bhandari A.A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
28. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 36, pp. 15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
29. Turner N.A., Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3. Art. no. e59372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059372>
30. Feng S., Liang X., Kroll M.H., Chung D.W., Afshar-Kharghan V. Von Willebrand Factor Is a Cofactor in Complement Regulation. *Blood*, 2015, vol. 125, no. 6, pp. 1034–1037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-585430>
31. Bettoni S., Galbusera M., Gastoldi S., Donadelli R., Tentori C., Sparta G., Bresin E., Mele C., Alberti M., Tortajada A., Yebenes H., Remuzzi G., Noris M. Interaction Between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 3, pp. 1021–1040. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601121>
32. Wu H., Jay L., Lin S., Han C., Yang S., Cataland S.R., Masias C. Interrelationship Between ADAMTS13 Activity, von Willebrand Factor, and Complement Activation in Remission from Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 189, no. 1, pp. e18–e20. <https://doi.org/10.1111/bjh.16415>

33. Nolasco J.G., Nolasco L.H., Da Q., Cirlos S., Ruggeri Z.M., Moake J.L., Cruz M.A. Complement Component C3 Binds to the A3 Domain of von Willebrand Factor. *TH Open*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. e338–e345. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672189>
34. Rawish E., Sauter M., Sauter R., Nording H., Langer H.F. Complement, Inflammation and Thrombosis. *Br. J. Pharmacol.*, 2021, vol. 178, no. 14, pp. 2892–2904. <https://doi.org/10.1111/bph.15476>
35. Gianni P., Goldin M., Ngu S., Zafeiropoulos S., Geropoulos G., Giannis D. Complement-Mediated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19: A Review. *World J. Exp. Med.*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 53–67. <https://doi.org/10.5493/wjem.v12.i4.53>
36. Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V., Rybakova E.Yu., Trufanov S.K., Tsitrina A.A., Avdonin P.V. Faktor Villebranda v norme i pri patologii [Von Willebrand Factor in Health and Disease]. *Biologicheskie membrany*, 2021, vol. 38, no. 4, pp. 237–256. <https://doi.org/10.31857/S0233475521040034>
37. Lüttge M., Fulde M., Talay S.R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K.T., Hammerschmidt S., Steinert M., Mitchell T.J., Chhatwal G.S., Bergmann S. *Streptococcus pneumoniae* Induces Exocytosis of Weibel-Palade Bodies in Pulmonary Endothelial Cells. *Cell. Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 210–225. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x>
38. Jagau H., Behrens I.-K., Lahme K., Lorz G., Köster R.W., Schneppenheim R., Obser T., Brehm M.A., König G., Kohler T.P., Rohde M., Frank R., Tegge W., Fulde M., Hammerschmidt S., Steinert M., Bergmann S. Von Willebrand Factor Mediates Pneumococcal Aggregation and Adhesion in Blood Flow. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10. Art. no. 511. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00511>
39. Freitas C., Assis M.-C., Saliba A.M., Morandi V.M., Figueiredo C.C., Pereira M., Plotkowski M.-C. The Infection of Microvascular Endothelial Cells with ExoU-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Triggers the Release of von Willebrand Factor and Platelet Adhesion. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2012, vol. 107, no. 6, pp. 728–734. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000600004>
40. Pappelbaum K.I., Gorzelanny C., Grässle S., Suckau J., Laschke M.W., Bischoff M., Bauer C., Schorpp-Kistner M., Weidenmaier C., Schneppenheim R., Obser T., Sinha B., Schneider S.W. Ultralarge von Willebrand Factor Fibers Mediate Luminal *Staphylococcus aureus* Adhesion to an Intact Endothelial Cell Layer Under Shear Stress. *Circulation*, 2013, vol. 128, no. 1, pp. 50–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002008>
41. Na M., Hu Z., Mohammad M., Stroparo M.D.N., Ali A., Fei Y., Jarneborn A., Verhamme P., Schneewind O., Missiakas D., Jin T. The Expression of von Willebrand Factor-Binding Protein Determines Joint-Invasive Capacity of *Staphylococcus aureus*, a Core Mechanism of Septic Arthritis. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 6. Art. no. 02472-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02472-20>
42. Pietrocola G., Nobile G., Rindi S., Speziale P. *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity Through Own and Host-Expressed Proteases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, vol. 7. Art. no. 166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00166>
43. Popova T.G., Millis B., Bailey C., Popov S.G. Platelets, Inflammatory Cells, von Willebrand Factor, Syndecan-1, Fibrin, Fibronectin, and Bacteria Co-Localize in the Liver Thrombi of *Bacillus anthracis*-Infected Mice. *Microb. Pathog.*, 2012, vol. 52, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.08.004>
44. Chung M.-C., Popova T.G., Jorgensen S.C., Dong L., Chandhoke V., Bailey C.L., Popov S.G. Degradation of Circulating von Willebrand Factor and Its Regulator ADAMTS13 Implicates Secreted *Bacillus anthracis* Metalloproteases in Anthrax Consumptive Coagulopathy. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 15, pp. 9531–9542. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705871200>
45. Birnie E., Koh G.C.K.W., Löwenberg E.C., Meijers J.C.M., Maude R.R., Day N.P.J., Peacock S.J., van der Poll T., Wiersinga W.J. Increased von Willebrand Factor, Decreased ADAMTS13 and Thrombocytopenia in Melioidosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2017, vol. 11, no. 3. Art. no. e0005468. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005468>
46. Alekseeva I.V., Urazgildeeva S.A. Functional Heterogeneity of the von Willebrand Factor: Pathogenetic Significance and Practical Aspects of Use in Cardiology. *Cardiology*, 2022, vol. 62, no. 7, pp. 54–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n1641>
47. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Blood*, 2018, vol. 132, no. 2, pp. 141–147. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>

Поступила в редакцию 25.03.2024 / Одобрена после рецензирования 21.06.2024 / Принята к публикации 11.11.2024.
Submitted 25 March 2024 / Approved after reviewing 21 June 2024 / Accepted for publication 11 November 2024.



Обзорная статья
УДК 577.175.346:612.8
DOI: 10.37482/2687-1491-Z233

Современные взгляды на нейропептид окситоцин Часть I. Структура, синтез, выведение, регуляция, ингибирование и метаболизм окситоцина. Окситоциновые рецепторы (обзор)

Елена Алексеевна Леонова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5921-0289>
Альбина Аскарбиевна Бахова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1785-1088>
Ирина Леонидовна Чередник* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>
Юлия Викторовна Кашина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>
Александр Николаевич Арделян* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

*Кубанский государственный медицинский университет
(Краснодар, Россия)

Аннотация. Известно, что поведенческие реакции животных и человека контролируются рядом нейропептидов. В статье рассматриваются современные взгляды научного сообщества на физиологические эффекты окситоцина, его влияние на социальное поведение, психологическое состояние, соматовегетативные функции человека и животных, взаимосвязь недостатка выработки изучаемого гормона с патогенезом ряда психических заболеваний. Представлены данные о строении, синтезе, метаболизме и инактивации окситоцина. Приведены сведения о регуляции выделения окситоцина под влиянием психологических факторов и ингибирования выхода окситоцина в ЦНС рядом биологически активных веществ: глюкокортикоиды, тестостерон, ацетилхолин, оксид азота, гамма-аминомасляная кислота. Вещества, подавляющее физиологическое действие окситоцина за счет снижения его влияния на миндалевидное тело, отвечающее за агрессивность, провоцируют враждебность у животных и людей. Обобщены данные о синтезе окситоцина на периферии, в таких органах, как желтое тело, матка, амнион, плацента, интерстициальные клетки семенников, надпочечники, сердце, дерма и тимус. К периферическим органам с экспрессией и связыванием окситоциновых рецепторов относятся клетки плотного пятна коры почек, кардиомиоциты, ноцицептивные ганглиозные нейроны дорсальных корешков, сетчатка, адипоциты и клетки мозгового вещества надпочечников. Синтез окситоцина и экспрессия рецепторов к нему были обнаружены в фибробластах и кератиноцитах кожи человека. Эти клеточные элементы регулируют процессы, участвующие в атопическом дерматите, такие как пролиферация, воспаление и реакция на окислительный стресс в коже. Обсуждены вопросы о расположении рецепторов окситоцина как в ЦНС, так и за ее пределами. Среди областей мозга, которые экспрессируют окситоциновые рецепторы, наиболее изученными являются гипоталамус, префронтальная кора, гиппокамп и миндалевидное тело.

Ключевые слова: окситоцин, окситоциновые рецепторы, нейропептиды, социальное поведение, агрессия

© Леонова Е.А., Бахова А.А., Чередник И.Л., Кашина Ю.В., Арделян А.Н., 2025

Ответственный за переписку: Елена Алексеевна Леонова, адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, д. 4; e-mail: alenaakiyashko@mail.ru

Для цитирования: Современные взгляды на нейропептид окситоцин. Часть I. Структура, синтез, выведение, регуляция, ингибирование и метаболизм окситоцина. Окситоциновые рецепторы (обзор) / Е. А. Леонова, А. А. Бахова, И. Л. Чередник, Ю. В. Кашина, А. Н. Арделян // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 104-114. – DOI 10.37482/2687-1491-Z233

Review article

Modern Views on the Neuropeptide Oxytocin. Part I. Oxytocin Structure, Synthesis, Excretion, Regulation, Inhibition and Metabolism. Oxytocin Receptors (Review)

Elena A. Leonova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5921-0289>
Albina A. Bakhova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1785-1088>
Irina L. Cherednik* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>
Yulia V. Kashina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>
Aleksandr N. Ardelyan* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

*Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)

Abstract. It is known that the behavioural reactions of animals and humans are controlled by a number of neuropeptides. This article examines the modern views of scientists on the physiological effects of oxytocin and its influence on the social behaviour, psychological state and somatoautonomic functions of humans and animals. In addition, the paper looks into studies on the correlation between insufficient oxytocin production and the pathogenesis of various mental diseases. Data on the structure, synthesis, metabolism and inactivation of oxytocin are presented. Information is provided on the regulation of oxytocin release under the influence of psychological factors and inhibition of oxytocin release into the central nervous system by a number of biologically active substances: glucocorticoids, testosterone, acetylcholine, nitric oxide and gamma-aminobutyric acid. Substances suppressing the physiological effect of oxytocin provoke hostility in animals and humans by reducing the effect of oxytocin on the amygdala, which is responsible for aggression. Further, the paper summarizes data on the synthesis of oxytocin on the periphery, in such organs as the corpus luteum, uterus, amnion, placenta, interstitial cells of the testes, adrenal glands, heart, dermis and thymus. Peripheral organs with the expression and binding of oxytocin receptors include macula densa cells, cardiomyocytes, nociceptive dorsal root ganglion neurons, retina, adipocytes and cells of the adrenal medulla. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression have been detected in human skin fibroblasts and keratinocytes. These cells regulate processes involved in atopic dermatitis, such as proliferation, inflammation and reaction to oxidative stress in the skin. Questions about the location of oxytocin receptors, both in the central nervous system and beyond, have been discussed. The most studied brain regions expressing oxytocin receptors are the hypothalamus, prefrontal cortex, hippocampus and amygdala.

Keywords: oxytocin, oxytocin receptors, neuropeptides, social behaviour, aggression

Corresponding author: Elena Leonova, address: ul. M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: alenaakiyashko@mail.ru

For citation: Leonova E.A., Bakhova A.A., Cherednik I.L., Kashina Yu.V., Ardelyan A.N. Modern Views on the Neuropeptide Oxytocin. Part I. Oxytocin Structure, Synthesis, Excretion, Regulation, Inhibition and Metabolism. Oxytocin Receptors (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 104–114. DOI: 10.37482/2687-1491-Z233

Окситоцин – один из множества нейропептидов, принимающих участие в формировании поведенческих реакций как у животных, так и у человека. Он является филогенетически наиболее древним гормоном млекопитающих, способствующим сохранению биологических систем, синтезируется в гипоталамусе [1].

Генри Дейл впервые выделил окситоцин из задней доли гипофиза человека в 1909 году и обнаружил, что он вызывает сокращение матки у беременной кошки. Винсент дю Виньо за синтез окситоцина в 1953 году получил Нобелевскую премию по химии. В 1984 году исследователи разгадали конструкцию гена окситоцина [2]. На протяжении 100 лет данный гормон связывали исключительно с женской репродуктивной функцией (влияние на процесс родов, лактацию и материнское поведение), однако за последние 10 лет научные взгляды на его биологические функции претерпели революционные изменения.

Цель работы – обобщение литературных данных о строении, синтезе, выделении, рецепции, физиологической функции окситоцина с акцентом на его роль в социальном поведении животных и человека.

Основные сведения об окситоцине. Гормон окситоцин имеет молекулярную массу 1007 Да, включает в себя такие аминокислоты, как цистеин, изолейцин, глицинамид, глутамин, аспарагин, цистеин, пролин, лейцин, тирозин. По строению он схож с вазопрессином, который секретируется в гипоталамусе и участвует в регуляции количества воды в организме, отличаясь только расположением аминокислот в 3-м и 8-м положении.

Ген окситоцина у мышей обнаружен на 2-й хромосоме, а у человека – на 20-й. В его структуру входят три экзона и два интрона. Предшественник окситоцина – препропротеин, кодируемый данным геном, состоит из трех со-

единений: окситоцина, сигнального пептида и нейрофизина I. Образование окситоцина происходит путем расщепления препого гормона во время транспорта по аксону с помощью фермента – пептидилглицин-альфа-амидирующей монооксигеназы [2].

Область энхансера и промотора гена окситоцина у млекопитающих включает области связывания рецепторов биологически активных веществ, таких как прогестерон, эстрадиол, три- и тетрагидротиронин и др.

У млекопитающих окситоцин вырабатывается в нейронах гипоталамуса. Затем он перемещается в аксонных пузырьках в нейрогипофиз. Далее окситоцин попадает в капилляры нейрогипофиза, после – в общий кровоток. Также данный гормон вырабатывается нейронами ствола мозга, перегородки, миндалевидного тела, спинальных ганглиев, высвобождаясь за счет экзоцитоза [3].

Выделению окситоцина способствует ряд различных раздражителей: стимуляция шейки матки, молочной железы, сексуальное возбуждение, стресс и др. Значительную роль в его выделении играют телесные соприкосновения (например, дружественное пожатие руки) [4]. Социальное взаимодействие у людей и крыс увеличивается по мере повышения содержания окситоцина в общем кровотоке особей. Эстрадиол, серотонин, ряд наркотических веществ также активируют синтез данного гормона.

Выделение окситоцина регулируется гипоталамусом при участии ферментного белка CD38/аденозиндифосфат-рибозилциклазы. CD38/аденозиндифосфат-рибозилциклаза и циклическая аденозиндифосфат-рибоза (цАДФ-рибоза) имеют особое значение для таких физиологических действий, как размножение клеток, сокращение мышечных волокон и обновление стволовых клеток [3].

Белок CD157 участвует в образовании цАДФ-рибозы, благодаря которой происходит выход ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Это приводит к увеличению Ca^{2+} в цитозоле нейрона.

Было доказано, что, когда выработка АДФ-рибозилциклазы мала, количество цАДФ-рибозы уменьшается, вследствие чего открыто меньшее количество каналов TRPM2. Это ведет к снижению содержания Ca^{2+} в цитозоле и блокировке выделения окситоцина [5].

Ауторегуляция окситоцина происходит в период родовой деятельности и при грудном вскармливании. Сигнал окситоцина проходит по пути: G1-активация фосфолипазы L → повышенная продукция инозитолтрифосфата и диацилглицерина → активация протеинкиназы C. После этого происходит взаимодействие данного гормона с рецепторами окситоциновых нейронов [2].

У мужчин за синтез окситоцина также отвечает репродуктивная система, а именно – предстательная железа и придатки яичка. Благодаря исследуемому гормону происходит выделение семенной жидкости, увеличение полового члена, развитие сперматозоидов.

Ингибирование выхода окситоцина в центральную нервную систему (ЦНС) осуществляют ряд биологически активных веществ: глюкокортикоиды, тестостерон, ацетилхолин, оксид азота, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Доказано, что аутизм при недостатке выделения окситоцина у мужчин наблюдается чаще, чем у женщин. Это свидетельствует о тормозном влиянии тестостерона [3].

Вещества, которые подавляют физиологическое действие окситоцина за счет снижения его влияния на миндалевидное тело, отвечающее за агрессивность, провоцируют у животных и людей враждебность [4].

Метаболизация и инактивация окситоцина осуществляются системами почек и печени. Окситоциназа – фермент, метаболизирующий окситоцин, – стремительно разрушается после осуществления разрыва контакта между цистеином и тирозином. В период родовой деятель-

ности активность окситоциназы уменьшена, а во время беременности, наоборот, – увеличена. Окситоциназа обнаруживается в плаценте, околоплодных водах. Нейрофизин I предохраняет окситоцин от разрушительного действия данного фермента. Среднее время полураспада окситоцина составляет около 7–12 мин [2].

Окситоциновые рецепторы. Экспрессия рецепторов к окситоцину. В мозге млекопитающих были описаны широко распространенная экспрессия окситоциновых рецепторов (ОР) и связывание окситоцина с этими рецепторами, хотя ОР, по-видимому, обычно экспрессируются в небольшом количестве. Методологические ошибки ограничивают наши знания о детальном распределении ОР в мозге. В частности, антитела к ОР крыс и мышей, по-видимому, лишены специфичности [6]. Однако исследования по количественному определению либо локальной матричной РНК (мРНК) ОР, либо ОР с использованием мышей-репортеров выявили области мозга, которые экспрессируют ОР у взрослых грызунов: центральная, медиальная и базолатеральная миндалины, прилежащее ядро, паравентрикулярное ядро (ПВЯ), медиальная преоптическая область, вентромедиальное ядро (ВМЯ) гипоталамуса, гиппокамп, вентральный паллидум, серое вещество вокруг водопровода, полосатое тело, латеральная перегородка, вентральная покрывка и обонятельная луковица [7]. Среди областей мозга, которые экспрессируют ОР, наиболее исследованными являются гипоталамус, префронтальная кора, гиппокамп и миндалевидное тело. Выделены видовые, половые и клеточные различия в экспрессии ОР.

Гипоталамус. Исследования, целью которых было определение общего уровня экспрессии ОР в ПВЯ мышей, людей и обыкновенных мартышек, продемонстрировали относительно низкие количества ОР [8]. Для обнаружения ОР при их малой численности можно использовать два пути: применение высокочувствительных методов, одним из которых является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией отдельных клеток;

предварительное усиление экспрессии ОР с помощью специфического антагониста. Несмотря на показанную модуляцию уровня экспрессии ОР в головном мозге под влиянием половых гормонов, в ПВЯ гипоталамуса самцов и девственных самок крыс экспрессия ОР не имеет различий [8]. Более того, уровень экспрессии ОР стабилен в течение полового цикла и в период от раннего срока беременности до ее середины (13–15-й дни). Однако было обнаружено увеличение уровня мРНК ОР в ПВЯ крысы в середине беременности (15-й день) и на поздних сроках (20-й день). Интересно, что популяции нейронов, экспрессирующих ОР, в ПВЯ гипоталамуса не являются однородными, а состоят из клеток с отдельными электрофизиологическими и транскрипционными характеристиками, вызывающих дифференциальные ответы на окситоцин [8]. Например, большинство окситоцинергических и вазопрессинергических магноцеллюлярных нейронов в ПВЯ не экспрессируют ОР, но небольшая популяция, которая экспрессирует данные рецепторы, делится на кортикотропин-положительные (секретирующие кортикотропин-высвобождающий фактор; около 40 %) и кортикотропин-отрицательные (около 60 %) [8, 9]. Напротив, ОР-положительные парвоцеллюлярные нейроны относятся исключительно к типу, который не секретирует кортикотропин-высвобождающий фактор. Кроме того, экспрессирующие ОР нейроны в ПВЯ являются исключительно глутаматергическими, тогда как ОР-нейроны в ядре ложа терминальной полоски – ГАМК-ергическими, на что указывает GAD67 (для ГАМК) или VGLUT2 (для глутамата) [8, 10]. В ВМЯ гипоталамуса крыс, мышей и морских свинок также была обнаружена экспрессия ОР. Уровень экспрессии ОР в данной области находится под контролем тестостерона и его метаболитов, эстрогена и дигидротестостерона. Если сравнивать ВМЯ с ПВЯ, экспрессия ОР в первой области у самцов крыс выше, чем у самок, а кардинальное изменение гормонального фона (кастрация и овариэктомия соответственно) приводит к снижению уровня мРНК

ОР у животных обоих полов [11]. Однако у некоторых видов, таких как золотой хомяк, отсутствует экспрессия ОР в ВМЯ гипоталамуса, что указывает на видовозависимые различия [11]. Астроциты, выделенные из эмбрионального гипоталамуса, также экспрессируют ОР, и эта экспрессия контролируется факторами, высвобождаемыми нейронами гипоталамуса. При культивировании без контакта с нейронами астроциты экспрессировали низкий уровень ОР, но при обработке средой из культивированных нейронов уровень астроцитарных ОР повышался, скорее всего из-за высвобождения трансформирующего фактора роста бета-нейронами и поглощения его астроцитами [12].

Префронтальная кора. Нейроны префронтальной коры головного мозга экспрессируют ОР. Данный факт в настоящее время описан у мышей, крыс и полевок. Более того, была выявлена латерализация экспрессии ОР в коре головного мозга у мышей женского пола благодаря использованию новых антител к ОР. При этом ОР больше в левой слуховой коре, чем в правой [13]. Вероятно, данный факт связан с поведением матери, поскольку для реализации поискового рефлекса в отношении детенышей требуется левая, а не правая слуховая кора. Экспрессия ОР была обнаружена в интернейронах медиальной префронтальной коры [13]. В данных клетках наблюдалась коэкспрессия белка, связывающего кортикотропин-высвобождающий фактор, ГАМК и соматостатин. Эти интернейроны также характеризуются регулярным пиковым паттерном [14]. Исследователи предполагают, что функция интернейронов, экспрессирующих ОР, у самцов и самок несколько отличается: если у самок мышей они ответственны за регуляцию социально-сексуального поведения, то у самцов – участвуют в регуляции тревожно-подобного поведения [14]. Обнаруженные у крыс в префронтальной коре ОР участвуют в реализации материнского поведения и поведения, связанного с тревогой. Это доказывается эффектами введения ОР в прелимбическую часть медиальной префронтальной коры, в результате которого про-

исходило уменьшение тревожно-подобного поведения у самцов и самок крыс [13]. Блокада ОР их антагонистом в этой же зоне приводит к нарушению материнской заботы и повышению материнской агрессии [14]. Моногамные степные полевки отличаются от полигамных более высокой экспрессией ОР в медиальной префронтальной коре, а самки обоих видов демонстрируют более высокие уровни экспрессии ОР в префронтальной коре, чем самцы [9]. В целом связывание ОР в височно-теменных ассоциативных областях коры степной полевки относительно выше по сравнению со слуховой или соматосенсорной корой [9]. Кроме того, были описаны заметные различия в экспрессии ОР между слоями коры – в частности, отмечен очень низкий уровень экспрессии ОР в слое 4. Слои 2, 3 и 5, напротив, отличаются более высоким уровнем секреции ОР. Данные результаты могут говорить о роли окситоцина в интеграции сенсорных и моторных функций в ЦНС степных полевок, что необходимо для тонкой настройки социальных взаимодействий у этого моногамного вида.

Гиппокамп. С помощью специфических репортеров экспрессия ОР у мышей была обнаружена во всех субрегионах гиппокампа: в СА1, СА2, СА3, субикулуме (основании гиппокампа) и зубчатой извилине. При помощи рецепторной автордиографии, иммуноокрашивания или количественной ПЦР экспрессия ОР выявлена у мышей, крыс, золотистых хомяков, сирийских хомяков, грызунов туко-туко, голых слепышей и тайваньских полевок [15]. В гиппокампе крысы самая высокая плотность ОР зафиксирована в СА1 (по сравнению с меньшей экспрессией в СА2 или СА3), где их функциональность также была подтверждена. Экспрессирующие ОР ГАМК-ергические внутренние нейроны гиппокампа возбуждаются селективным агонистом ОР TGOT ([Thr4, Gly7]-oxytocin) *in vitro*. В срезах гиппокампа 3-минутная аппликация в ванночке с 200 нМ TGOT деполаризовала малые внутригрудные интернейроны с ОР, что способствовало высвобождению ГАМК не только в онтопирамидные клетки, но и в мшистые

клетки зернистого слоя зубчатой извилины. TGOT-индуцированное высвобождение ГАМК приводило к значительному увеличению частоты и амплитуды тормозных постсинаптических токов, которые возвращались к исходным уровням в течение 10 мин [16]. Ингибирующий эффект окситоцина оказался обратимым и преходящим, однако долгосрочная инкубация срезов гиппокампа (3 ч) с окситоцин-индуцированной CREB-зависимой долгосрочной потенциацией через путь MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа), вероятно, участвует в пространственной памяти во время лактации. В экспериментах *in vivo* было показано, что инъекции окситоцина в гиппокамп усиливают нейрогенез в вентральной, но не дорсальной, зубчатой извилине и защищают от стресса или вызванного кортикостероном снижения пластичности гиппокампа. Введение кортикостерона увеличивало связывание ОР в гиппокампе крыс-самцов, адrenaлэктомиа оказывала противоположный эффект [17].

Амигдала. В миндалевидном теле крыс и мышей экспрессия и связывание ОР наблюдается в основном в центральной и медиальной частях. Функциональная роль ОР миндалевидного тела включает регуляцию социального поведения и выражения страха. Экспрессия ОР в центральной части миндалевидного тела не имеет зависимости от половых гормонов, поэтому, количество ОР в центральном и медиальном ядрах миндалина стабильно в течение полового цикла, а также в течение беременности и лактации у самок крыс и кроликов [18]. С другой стороны, имеются данные, согласно которым в центральной части миндалевидного тела самок имеется отрицательная корреляция экспрессии ОР с социальным интересом, а у самцов, напротив, – положительная [19]. Выражение страха отрицательно регулируется ОР в латеральной части центральной амигдалы. Подавление проявления страха окситоцином обусловлено возбуждением нейронов с ОР в латеральной части центральной миндалина, которые проецируются на выходные нейроны в медиальной части центральной миндалина.

Они, в свою очередь, возбуждаясь, секретируют ГАМК, подавляя двигательную реакцию страха. Эта регуляторная функция также зависит от дофаминового рецептора D2, который образует гетерокомплексы с ОР. Данный гетерокомплекс облегчает соединение рецепторов с сигнальными каскадами, а именно MAPK- и Ca²⁺-зависимой передачей сигналов кальциневрина, тем самым усиливая анксиолитический эффект окситоцина [20].

Субклеточное распределение ОР. С помощью электронной микроскопии экспрессия белка ОР была идентифицирована в различных субклеточных компартментах корковых нейронов, включая пресинаптические и постсинаптические мембраны предполагаемых возбуждающих синапсов, в тормозных синапсах, расположенных на дендритах, перисоматических и претерминальных сегментах, а также на мембране клеток микроглии [18]. Иммуноокрашивание ОР отсутствовало в кортикальных дендритах. Функциональную роль ОР в дендритных стволах еще предстоит определить, но доминирующая роль окситоцина в регуляции ингибирующей ГАМК-ергической передачи была показана в различных исследованиях [18].

Экспрессия и связывание ОР в мозге приматов и человека. Для изучения вопроса о том, какую роль окситоцин играет в сложном социальном поведении, трудно найти модель лучше, чем приматы. Стоит отметить, что автордиографический протокол, позволяющий обеспечить селективное связывание ОР у приматов, удалось разработать лишь недавно [17]. Благодаря этому протоколу в мозге макаков-резусов (*Macaca mulatta*) были идентифицированы сайты связывания ОР в базальном ядре Мейнерта (зрительное внимание), педунклопонтинном покрывчатом ядре (зрительное внимание и возбуждение), поверхностном сером слое верхних бугорков (контроль взгляда), трапециевидном теле (слуховая обработка сигнала) и вентромедиальном гипоталамусе (сексуальное поведение и питание) [15]. Полученные данные подтверждались экспрессией

локальной мРНК ОР, которая была идентична выявленным связывающим областям [14]. Исследования в отношении другого примата – медного прыгуна (*Plecturocebus cupreus*), являющегося моногамным по своей природе, выявили ОР и мРНК в базальном ядре Мейнерта, а также в областях, которые не были обнаружены у макаков, например в поле СА1 и зубчатой извилине гиппокампа, слоях 1 и 3 пресубкулы, сером веществе вокруг водопровода, подушке, слое 4С первичной зрительной коры затылочной доли, глубоких слоях верхних холмиков, переднем ядре подъязычного нерва, сером веществе моста, спинномозговом ядре тройничного нерва. Экспрессия ОР у одного животного наблюдалась и в латеральной перегородке [15]. Использование специфических моноклональных человеческих антител к ОР, названных 2F8, позволило выявить экспрессию ОР в ткани головного мозга взрослой яванской обезьяны. Эта экспрессия аналогична описанной ранее у грызунов, т. к. окрашивание ОР было обнаружено в телах клеток и волокнах преоптической области, а также в перегородочном ядре. Эти же специфические моноклональные антитела были использованы для окрашивания ОР в мозге женщин [16]. В данном исследовании экспрессия ОР преимущественно описывалась в лимбических и гипоталамических структурах, таких как центральная и базолатеральная миндалина (реакция на страх, аутизм), передняя поясная извилина (принятие решений, связь с посттравматическим стрессовым расстройством и шизофренией) и грушевидная кора (обучение запахам и вкусу), медиальная преоптическая область (сексуальное и родительское поведение), вентролатеральное и вентромедиальное ядра гипоталамуса (сексуальное поведение), ядро одиночного тракта (вкусовое восприятие, половое поведение) и подъязычное ядро (дыхание, речь, вертикальное движение глаз). Примечательным является отсутствие окрашивания в СА1 и СА2 гиппокампа, ядре ложа терминальной полоски, ПВЯ гипоталамуса, в нейронах моста, ядер оливы и ядер шва [16,

17]. Можно предположить, что существуют области мозга, где экспрессия ОР падает ниже предела обнаружения, но в целом использованная техника детекции ОР является адекватной для большинства отделов ЦНС.

Периферический синтез окситоцина и экспрессия ОР. Процессы экспрессии ОР и синтеза окситоцина происходят не только в головном мозге, но и в периферических тканях, что выявляется посредством иммуногистохимии, рецепторной автордиографии, количественной ПЦР с обратной транскрипцией или их комбинации у различных млекопитающих, включая крыс, мышей, коров, собак, бабуинов и людей. Синтез окситоцина на периферии, в отличие от экспрессии ОР, обнаружен пока лишь в немногих органах, таких как желтое тело, матка, амнион, плацента, интерстициальные клетки семенников, надпочечники, сердце, дерма и тимус. К периферическим органам с экспрессией и связыванием ОР относятся клетки плотного пятна коры почек, кардиомиоциты, ноцицептивные ганглиозные нейроны дорсальных корешков, сетчатка, адипоциты и клетки мозгового вещества надпочечников [17].

Недавно были идентифицированы дополнительные места экспрессии, что привело к неожиданным последствиям для окситоцин-связанных функций в оси «тело–мозг». ОР, обнаруженные во вкусовых рецепторах мышей, дают окситоцину возможность напрямую участвовать в регулировании потребления пищи помимо центральной регуляции насыщения. В остеокластах и остеобластах также была описана экспрессия ОР [18]. В последних мембраносвязанная форма ОР может интегрироваться и транспортироваться к ядерной мембране, участвуя в созревании кости, вероятно, посредством сигнальных каскадов, отличных от тех, которые описаны для ОР. Этот факт позволил выдвинуть гипотезу о прямом влиянии ядерной формы ОР на транскрипцию генов [19]. Поэтому выявление вклада ядерной передачи сигналов ОР в регуляцию других физиологических и поведенческих функций – очень важная задача, которую еще предстоит решить в будущем.

Экспрессия ОР была дополнительно выявлена в кишечной системе, особенно в кишечных нейронах и энтероцитах [18]. Недавно установлено, что системная доставка окситоцина через бедренную вену уменьшает воспаление кишечника, возможно, путем поступления вызванных воспалением сигналов в соответствующие области мозга, такие как ПВЯ, миндалина и грушевидная кора [19].

Синтез окситоцина и экспрессия рецепторов к нему были обнаружены в фибробластах и кератиноцитах кожи человека. Эти клеточные элементы регулируют процессы, участвующие в атопическом дерматите, такие как пролиферация, воспаление и реакция на окислительный стресс в коже. В основе усугубления симптомов атопического дерматита, являющегося многофакторным заболеванием кожи, лежит не только физиологический, но и психологический стресс. Результаты исследований, в которых зафиксирована связь воспалительных заболеваний кожи с психопатологиями, связанными с нарушением регуляции системы окситоцина, такими как расстройства аутистического спектра или синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дополнительно подтверждают регуляцию периферических воспалительных процессов с помощью окситоцина.

Очевидный дисбаланс между секрецией окситоцина в немногих органах и широкой экспрессией его рецепторов может быть объяснен общим периферическим распределением окситоцина по кровотоку, что создает потребность в периферической экспрессии ОР и относительно редких местах секреции окситоцина на периферии. ОР анализировались методом рецепторной автордиографии на сагитальных срезах тела самцов и самок мышей P0 C57BL/6J. Специфичность радиолиганда проверялась с помощью мышей, нокаутных по ОР, и анализа конкурентного связывания с увеличением концентрации окситоцина. ОР были обнаружены в глазах новорожденных мышей, а также подушечках усов, полости носа, надпочечниках и аногенитальной области. Интересно, что неспеци-

фическое связывание лиганда наблюдалось в печени и бурой жировой ткани мышей с нокаутом *OR*, что указывает на измененный состав жировой ткани, напоминающий сайты связывания окситоцина [20].

Заключение. В статье выполнена систематизация данных о гормоне нейрогипофиза – окситоцине, открытом более 100 лет назад. Многочисленными исследованиями доказано участие окситоцина в регуляции не только родовой деятельности и лактации, но и различных функций организма человека и животных. Известна его роль в сохранении вида с помощью влияния на социальное поведение, а также связь с патогенезом аутизма, шизофрении,

тревожности. Были изучены данные о строении, метаболизме окситоцина, его синтезе в ЦНС и на периферии и влияние ряда биологически активных соединений на данные процессы. Проведен подробный анализ литературы на тему расположения и экспрессии рецепторов к окситоцину.

Учитывая имеющуюся информацию на сегодняшний день, можно прогнозировать высокие перспективы применения окситоцина в лечении психических заболеваний и корректровке отклонений в социальном поведении. Нерешенными остаются вопросы о более эффективных способах введения окситоцина и возможных побочных действиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шепелева Д.В., Гриневич В.В. Окситоцин: коэволюция человека и одомашнированных животных // Вавилов. журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 2. С. 220–227. <https://doi.org/10.18699/VJ16.145>
2. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 270–283. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270>
3. Тепляшина Е.А., Лопатина О.Л., Екимова М.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 123, № 8. С. 21–26. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487>
4. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса // Курск. науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье. 2020. № 3. С. 37–45. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-3/05>
5. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Окситоцин – нейрогормон доверия и эмоциональной привязанности: влияние на поведение у детей и подростков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 12. С. 148–153. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148>
6. Hidema S., Fukuda T., Hiraoka Y., Mizukami H., Hayashi R., Otsuka A., Suzuki S., Miyazaki S., Nishimori K. Generation of *Oxtr cDNA^{flA}-Ires-Cre* Mice for Gene Expression in an Oxytocin Receptor Specific Manner // J. Cell. Biochem. 2016. Vol. 117, № 5. P. 1099–1111. <https://doi.org/10.1002/jcb.25393>
7. Jurek B., Slattery D.A., Hiraoka Y., Liu Y., Nishimori K., Aguilera G., Neumann I.D., van den Burg E.H. Oxytocin Regulates Stress-Induced *Crf* Gene Transcription Through CREB-Regulated Transcription Coactivator 3 // J. Neurosci. 2015. Vol. 35, № 35. P. 12248–12260. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1345-14.2015>
8. Dabrowska J., Hazra R., Guo J.-D., DeWitt S., Rainnie D.G. Central CRF Neurons Are Not Created Equal: Phenotypic Differences in CRF-Containing Neurons of the Rat Paraventricular Hypothalamus and the Bed Nucleus of the Stria Terminalis // Front. Neurosci. 2013. Vol. 7, № 156. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00156>
9. Caldwell H.K. Oxytocin and Vasopressin: Powerful Regulators of Social Behavior // Neuroscientist. 2017. Vol. 23, № 5. P. 517–528. <https://doi.org/10.1177/1073858417708284>

10. Nakajima M., Görlich A., Heintz N. Oxytocin Modulates Female Sociosexual Behavior Through a Specific Class of Prefrontal Cortical Interneurons // *Cell*. 2014. Vol. 159, № 2. P. 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.020>
11. Li K., Nakajima M., Ibañez-Tallon I., Heintz N. A Cortical Circuit for Sexually Dimorphic Oxytocin-Dependent Anxiety Behaviors // *Cell*. 2016. Vol. 167, № 1. P. 60–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.067>
12. Duchemin A., Seelke A.M.H., Simmons T.C., Freeman S.M., Bales K.L. Localization of Oxytocin Receptors in the Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*) Neocortex // *Neuroscience*. 2017. Vol. 348. P. 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.017>
13. Harden S.W., Frazier C.J. Oxytocin Depolarizes Fast-Spiking Hilar Interneurons and Induces GABA Release onto Mossy Cells of the Rat Dentate Gyrus // *Hippocampus*. 2016. Vol. 26, № 9. P. 1124–1139. <https://doi.org/10.1002/hipo.22595>
14. Lehner M., Skórzewska A., Wisłowska-Stanek A. Sex-Related Predisposition to Post-Traumatic Stress Disorder Development – the Role of Neuropeptides // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Vol. 19, № 1. Art. № 314. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010314>
15. de la Mora M.P., Pérez-Carrera D., Crespo-Ramírez M., Tarakanov A., Fuxe K., Borroto-Escuela D.O. Signaling in Dopamine D2 Receptor-Oxytocin Receptor Heterocomplexes and Its Relevance for the Anxiolytic Effects of Dopamine and Oxytocin Interactions in the Amygdala of the Rat // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862, № 11. P. 2075–2085. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.004>
16. Bartz J.A., Nitschke J.P., Krol S.A., Tellier P.-P. Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy: A Replication in Men and Novel Insights in Women // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2019. Vol. 4, № 12. P. 1042–1048. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.014>
17. Alaerts K., Steyaert J., Vanaudenaerde B., Wenderoth N., Bernaerts S. Changes in Endogenous Oxytocin Levels After Intranasal Oxytocin Treatment in Adult Men with Autism: An Exploratory Study with Long-Term Follow-Up // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021. Vol. 43. P. 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.014>
18. Kerem L., Lawson E.A. The Effects of Oxytocin on Appetite Regulation, Food Intake and Metabolism in Humans // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 14. Art. № 7737. <https://doi.org/10.3390/ijms22147737>
19. Colaiani G., Tamma R., Di Benedetto A., Yuen T., Sun L., Zaidi M., Zallone A. The Oxytocin–Bone Axis // *J. Neuroendocrinol.* 2014. Vol. 26, № 2. P. 53–57. <https://doi.org/10.1111/jne.12120>
20. Giel K., Zipfel S., Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. Vol. 16, № 8. P. 1111–1121. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171128143158>

References

1. Gerbek Yu.E., Gulevich R.G., Shepeleva D.V., Grinevich V.V. Oksitotsin: koevolyutsiya cheloveka i domestitsirovannykh zhivotnykh [Oxytocin: Co-Evolution of Human and Domesticated Animals]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 220–227. <https://doi.org/10.18699/VJ16.145>
2. Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Oxytocin: Synthesis, Release, Metabolism and the Regulation of These Processes (Review). *J. Med. Biol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 270–283. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270>
3. Teplyashina E.A., Lopatina O.L., Ekimova M.V., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. Rol' oksitotsina i oksitotsinovykh retseptorov v regulyatsii reproductivnykh funktsiy i follikulogeneza [Role of Oxytocin and Oxytocin Receptors in the Regulation of the Reproductive Function and Folliculogenesis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 2013, vol. 123, no. 8, pp. 21–26. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487>
4. Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Influence of Neuropeptides on Psychoemotional State Under Conditions of “Social” Stress. *Kursk Sci. Pract. Bull. Man His Health*, 2020, no. 3, pp. 37–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-3/05>
5. Tereshchenko S.Yu., Smol'nikova M.V. Oxytocin Is a Hormone of Trust and Emotional Attachment: The Influence on Behavior of Children and Adolescents. *S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry*, 2019, vol. 119, no. 12, pp. 148–153 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148>
6. Hidema S., Fukuda T., Hiraoka Y., Mizukami H., Hayashi R., Otsuka A., Suzuki S., Miyazaki S., Nishimori K. Generation of *Oxtr cDNA^{HA}-Ires-Cre* Mice for Gene Expression in an Oxytocin Receptor Specific Manner. *J. Cell. Biochem.*, 2016, vol. 117, no. 5, pp. 1099–1111. <https://doi.org/10.1002/jcb.25393>

7. Jurek B., Slattery D.A., Hiraoka Y., Liu Y., Nishimori K., Aguilera G., Neumann I.D., van den Burg E.H. Oxytocin Regulates Stress-Induced *Crf* Gene Transcription Through CREB-Regulated Transcription Coactivator 3. *J. Neurosci.*, 2015, vol. 35, no. 35, pp. 12248–12260. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1345-14.2015>
8. Dabrowska J., Hazra R., Guo J.-D., DeWitt S., Rainnie D.G. Central CRF Neurons Are Not Created Equal: Phenotypic Differences in CRF-Containing Neurons of the Rat Paraventricular Hypothalamus and the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Front. Neurosci.*, 2013, vol. 7. Art. no. 156. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00156>
9. Caldwell H.K. Oxytocin and Vasopressin: Powerful Regulators of Social Behavior. *Neuroscientist*, 2017, vol. 23, no. 5, pp. 517–528. <https://doi.org/10.1177/1073858417708284>
10. Nakajima M., Görlich A., Heintz N. Oxytocin Modulates Female Sociosexual Behavior Through a Specific Class of Prefrontal Cortical Interneurons. *Cell*, 2014, vol. 159, no. 2, pp. 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.020>
11. Li K., Nakajima M., Ibañez-Tallon I., Heintz N. A Cortical Circuit for Sexually Dimorphic Oxytocin-Dependent Anxiety Behaviors. *Cell*, 2016, vol. 167, no. 1, pp. 60–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.067>
12. Duchemin A., Seelke A.M.H., Simmons T.C., Freeman S.M., Bales K.L. Localization of Oxytocin Receptors in the Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*) Neocortex. *Neuroscience*, 2017, vol. 348, pp. 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.017>
13. Harden S.W., Frazier C.J. Oxytocin Depolarizes Fast-Spiking Hilar Interneurons and Induces GABA Release onto Mossy Cells of the Rat Dentate Gyrus. *Hippocampus*, 2016, vol. 26, no. 9, pp. 1124–1139. <https://doi.org/10.1002/hipo.22595>
14. Lehner M., Skórzewska A., Wisłowska-Stanek A. Sex-Related Predisposition to Post-Traumatic Stress Disorder Development – the Role of Neuropeptides. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 1. Art. no. 314. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010314>
15. de la Mora M.P., Pérez-Carrera D., Crespo-Ramírez M., Tarakanov A., Fuxe K., Borroto-Escuela D.O. Signaling in Dopamine D2 Receptor-Oxytocin Receptor Heterocomplexes and Its Relevance for the Anxiolytic Effects of Dopamine and Oxytocin Interactions in the Amygdala of the Rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1862, no. 11, pp. 2075–2085. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.004>
16. Bartz J.A., Nitschke J.P., Krol S.A., Tellier P.-P. Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy: A Replication in Men and Novel Insights in Women. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, 2019, vol. 4, no. 12, pp. 1042–1048. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.014>
17. Alaerts K., Steyaert J., Vanaudenaerde B., Wenderoth N., Bernaerts S. Changes in Endogenous Oxytocin Levels After Intranasal Oxytocin Treatment in Adult Men with Autism: An Exploratory Study with Long-Term Follow-Up. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2021, vol. 43, pp. 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.014>
18. Kerem L., Lawson E.A. The Effects of Oxytocin on Appetite Regulation, Food Intake and Metabolism in Humans. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 14. Art. no. 7737. <https://doi.org/10.3390/ijms22147737>
19. Colaianni G., Tamma R., Di Benedetto A., Yuen T., Sun L., Zaidi M., Zallone A. The Oxytocin–Bone Axis. *J. Neuroendocrinol.*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 53–57. <https://doi.org/10.1111/jne.12120>
20. Giel K., Zipfel S., Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Curr. Neuropharmacol.*, 2018, vol. 16, no. 8, pp. 1111–1121. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171128143158>

Поступила в редакцию 15.03.2024 / Одобрена после рецензирования 26.06.2024 / Принята к публикации 11.11.2024.
Submitted 15 March 2024 / Approved after reviewing 26 June 2024 / Accepted for publication 11 November 2024.



Обзорная статья
УДК 577.175.44
DOI: 10.37482/2687-1491-Z234

Современные представления о регулировании активности тиреоидных гормонов и механизме их действия на клеточном уровне (обзор)

Юлия Александровна Шатыр* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-5282>

Галина Алексеевна Срослова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9118-7098>

Никита Олегович Назаров*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-0886>

Руслан Иванович Глушаков* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)

**Волгоградский государственный университет
(Волгоград, Россия)

***Центр внедрения изменений Министерства здравоохранения Московской области
(Красногорск, Московская обл., Россия)

Аннотация. Гормоны щитовидной железы, или тиреоидные гормоны (ТГ), задействованы во многих физиологических процессах, протекающих в живом организме. Они участвуют в регуляции деятельности нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мышечной и костно-суставной систем, а также в процессах термогенеза, сна и бодрствования, в репродуктивной функции, осуществляют модуляцию ряда нейротрансмиттерных систем мозга. Изучение механизма действия ТГ необходимо как для понимания происходящих под их влиянием в организме реакций, так и для разработки способов регулирования их активности. В данном обзоре по результатам анализа публикаций российских и зарубежных исследователей за период с 2011 по 2023 год, согласно современным представлениям о регулировании активности и механизме действия на клеточном уровне ТГ, определены особенности и принципы клеточной регуляции ТГ, описаны процессы их активации под действием ферментов дейодиназ, охарактеризован биологический эффект регуляции ТГ. Также представлены механизмы геномного и негеномного действия ТГ. Показано, что геномное («классическое») действие ТГ через модуляцию транскрипции специфических генов влияет на процессы роста, развития, дифференцировки и поддержания в границах нормального функционирования тканей-мишеней. Негеномные механизмы действия ТГ опосредуются плазматической мембраной или цитоплазматическими рецепторами, регулируют в организме процессы роста, развития и метаболизма. При этом негеномное действие ТГ может как реализовываться независимо от геномного, так и способно дополнять, усиливать или угнетать эффекты связывания ТГ с транскрипционно активными ядерными рецепторами при реализации их геномного действия. Согласно результатам исследования, действие гормонов щитовидной железы на

© Шатыр Ю.А., Срослова Г.А., Назаров Н.О., Глушаков Р.И., 2025

Ответственный за переписку: Юлия Александровна Шатыр, адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. В; e-mail: yuliashatyr@gmail.com

геномном и негеномном уровнях реализуется комплексно, и именно комбинация геномного и негеномного влияния гормонов щитовидной железы определяет эффективность тиреоидной регуляции клеточных процессов.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, щитовидная железа, трийодтиронин, тироксин, дейодиназы, геномное действие, негеномное действие

Для цитирования: Современные представления о регулировании активности тиреоидных гормонов и механизме их действия на клеточном уровне (обзор) / Ю. А. Шатыр, Г. А. Срослова, Н. О. Назаров, Р. И. Глушаков // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 115-125. – DOI 10.37482/2687-1491-Z234.

Review article

Current Ideas About the Regulation of the Activity of Thyroid Hormones and the Mechanism of Their Action at the Cellular Level (Review)

Yuliya A. Shatyr* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-5282>

Galina A. Sroslova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9118-7098>

Nikita O. Nazarov*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-0886>

Ruslan I. Glushakov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

*Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(St. Petersburg, Russia)

**Volograd State University
(Volograd, Russia)

***Centre for the Introduction of Changes of the Ministry of Health
of the Moscow Region
(Krasnogorsk, Moscow Region, Russia)

Abstract. Thyroid hormones (THs) are involved in a number of physiological processes occurring in a living organism. They participate in the regulation of the nervous, respiratory, cardiovascular, muscular, and osteoarticular systems, as well as in the processes of thermogenesis, sleep and wakefulness, and reproductive function, and modulate a number of neurotransmitter systems in the brain. Studying the mechanism of TH action in the body is necessary both to understand the reactions these hormones are involved in and to develop ways to regulate their activity. Based on the results of the analysis of Russian and foreign studies for 2011–2023, in line with the current ideas about the regulation of activity and cellular-level mechanism of action of THs, the review points out the specific features and principles of cellular regulation of THs, describes the processes of TH activation under the action of deiodinase enzymes, and characterizes the biological effect of TH regulation. In addition, the mechanisms of genomic and non-genomic action of THs are presented. It has been shown that the genomic (“classical”) action of THs through modulation of the transcription of specific genes affects the growth, development, differentiation and maintenance of the normal functioning of target tissues. Non-genomic mechanisms of TH action are mediated by the plasma membrane or cytoplasmic receptors and regulate the processes of growth, development and metabolism

Corresponding author: Yuliya Shatyr, address: ul. Akademika Lebedeva 6, lit. B, St. Petersburg, 194044, Russia; e-mail: yuliashatyr@gmail.com

in the body. At the same time, the non-genomic action of THs can both be realized independently of the genomic action and complement, enhance or inhibit the effects of TH binding to transcriptionally active nuclear receptors during the implementation of TH genomic action. According to the results of the study, TH action at the genomic and non-genomic levels is realized in a complex manner, and it is the interaction between the genomic and non-genomic influence of THs that determines the effectiveness of thyroid regulation of cellular processes.

Keywords: *thyroid hormones, thyroid gland, triiodothyronine, thyroxine, deiodinases, genomic action, non-genomic action*

For citation: Shatyr Yu.A., Sroslova G.A., Nazarov N.O., Glushakov R.I. Current Ideas About the Regulation of the Activity of Thyroid Hormones and the Mechanism of Their Action at the Cellular Level (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 115–125. DOI: 10.37482/2687-1491-Z234

Актуальность определения механизма действия тиреоидных гормонов (ТГ) на клеточном уровне и особенностей регулирования их активности определяется важной ролью ТГ в поддержании функциональной активности органов и систем. Гормоны щитовидной железы задействованы в большинстве физиологических процессов, происходящих в живом организме. Они регулируют деятельность нервной, сердечно-сосудистой, мышечной и костно-суставной систем, дыхание, движение, процессы сна и бодрствования, термогенез и репродуктивную функцию, а также модуляцию ряда нейротрансмиттерных систем мозга [1, 2].

Секреция гормонов щитовидной железы регулируется гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой, в то время как их биологическая активность в значительной степени определяется модулированием непосредственно на уровне тканей-мишеней. Щитовидная железа вырабатывает два основных типа ТГ: 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (тироксин, или T_4) и 3,5,3'-трийодтиронин (T_3). ТГ, прежде всего T_3 , T_4 и реверсивный трийодтиронин (rT_3), являются главными участниками регуляции таких основных физиологических процессов, как рост и развитие организма, дифференцировка и метаболизм тканей [3].

Регулирование выделения T_3 и T_4 под действием тиреотропного гормона (ТТГ) происходит посредством прямого контроля; в свою очередь, T_3 и T_4 оказывают влияние на секрецию ТТГ посредством отрицательной обратной связи [4, 5] (рис. 1, см. с. 118).

ТТГ, выделяясь в гипофизе под действием гипоталамического гормона тиролиберина, стимулирует щитовидную железу вырабатывать T_4 и, в меньшей степени, T_3 , который является примерно в 4 раза более биологически активным по сравнению с T_4 . Впоследствии наибольшая доля гормона T_3 (около 80 %) продуцируется из T_4 главным образом путем экстратиреоидной дейодиназии под действием группы ферментов – дейодиназ 1, 2 и 3-го типа (DIO1, DIO2 и DIO3 соответственно) – в периферических тканях [6].

Традиционно считается, что T_4 является предшественником T_3 – активной формы ТГ. Локальная активация T_4 до T_3 служит ключевым механизмом регуляции метаболизма ТГ. В то же время, согласно отдельным данным, T_4 , rT_3 и ряд метаболитов ТГ (3-йодтироамин, 3,5-дийод-L-тиронин) также обладают высокой биологической активностью [7]. Совместное действие щитовидной железы и дейодиназ стабилизирует уровень T_3 в плазме, сохраняя передачу сигналов ТГ и клинический эутиреоз в большинстве тканей. При гипотиреозе наблюдаются увеличение DIO2-опосредованного фракционного превращения T_4 в T_3 и снижение DIO3-опосредованного клиренса T_3 [8].

Биологическая активность гормона T_3 во многом определяется его внутриклеточной концентрацией, которая, в свою очередь, зависит от транспорта ТГ через клеточную мембрану и наличия ряда ферментов. Ферменты DIO1 и DIO2 активируют внутриклеточный T_4 путем

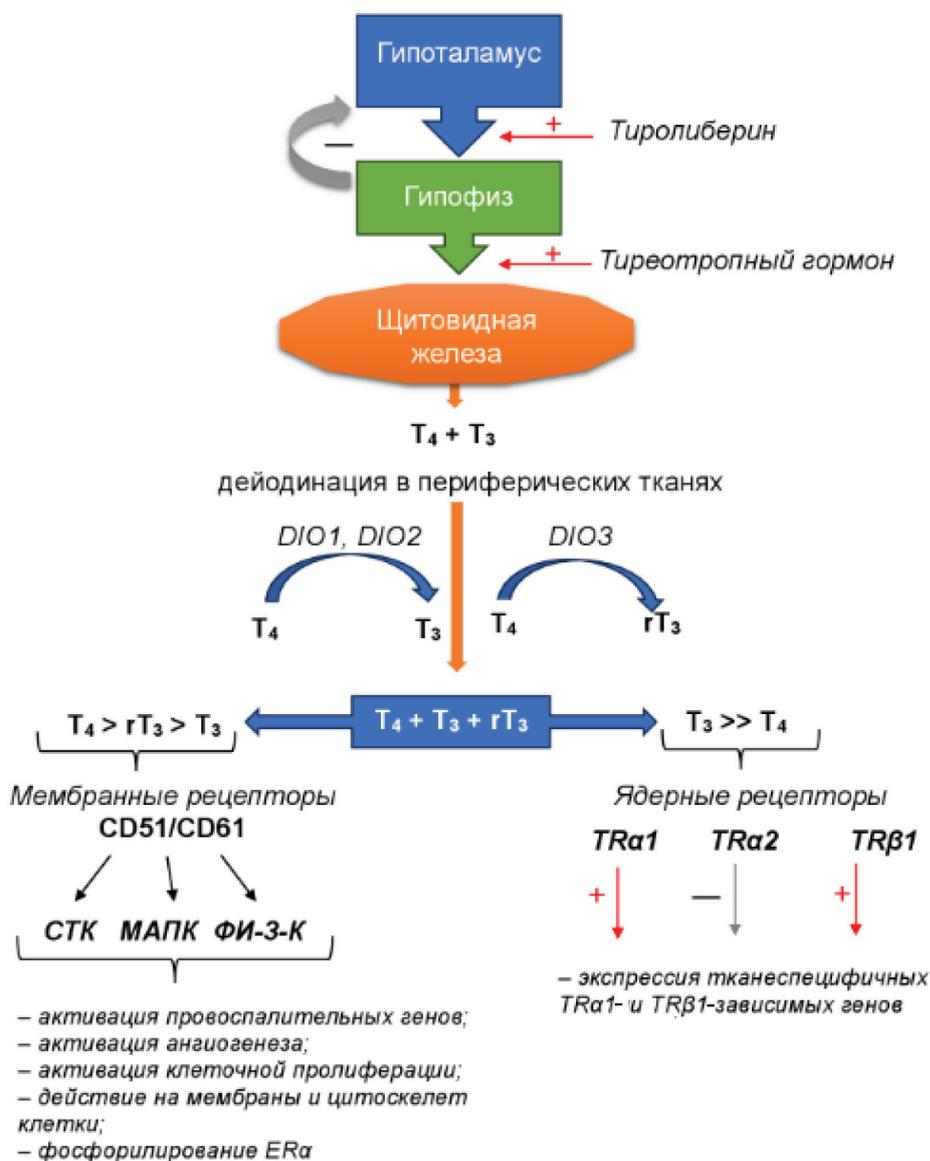


Рис. 1. Схема образования и направленности действия тиреоидных гормонов: T_3 – трийодтиронин; T_4 – тироксин; rT_3 – реверсивный трийодтиронин; DIO1 – дейодиназа 1-го типа; DIO2 – дейодиназа 2-го типа; DIO3 – дейодиназа 3-го типа; CD51/CD61 – интегрин $\alpha v\beta3$; $TR\alpha1$, $TR\alpha2$, $TR\beta1$ – ядерные рецепторы тиреоидных гормонов; СТК – серин-трионинкиназа; МАПК – митоген-активируемая протеинкиназа; ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа; $ER\alpha$ – альфа-рецептор эстрогена; «+» – активирующее действие; «-» – ингибирующее действие

Fig. 1. Chart describing the production and the direction of action of thyroid hormones

преобразования его в биологически активную форму ТГ – T_3 , а фермент DIO3 трансформирует T_3 в метаболически неактивный rT_3 [8, 9]. Биологически активный T_3 связывается с внутриклеточными рецепторами TR ($TR\alpha$ и $TR\beta$) и инициирует действие ТГ на гены-мишени и активацию других метаболических путей [10].

Ферменты дейодиназы различаются по субклеточной локализации: DIO1 и DIO3 экспрессируются на клеточной мембране, а DIO2 – в эндоплазматическом ретикулуме. DIO1 экспрессируется главным образом в печени, почках и щитовидной железе, DIO2 – в головном мозге, гипофизе, щитовидной железе, бурой жировой ткани, коже, скелетных и гладких мышцах. Высокая активность DIO1 в печени и почках стимулирует процесс дейодирования T_4 и rT_3 и способствует повышению уровня T_3 в сыворотке крови. Экспрессия DIO2 в мозге способствует компенсации дефицита транспорта T_3 посредством интенсификации процессов местного производства данного гормона [11]. Согласно предположению R. Mullur et al., экспрессия фермента DIO1 актуальна при адаптации к дефициту йода и для снижения влияния повышенных уровней ТГ при гипертиреозе. DIO2 экспрессируется в ключевых тканях, чувствительных к гормонам щитовидной железы (мозг, скелетные мышцы, бурая жировая ткань), и является основным ферментом, ответственным за быстрое увеличение уровня внутриклеточного T_3 , а также главным производителем сывороточного T_3 у людей; активность данного фермента стимулируется низким уровнем сывороточного T_4 , а также адренергической активацией [12].

Экспрессия DIO3, обнаруженная в большинстве тканей плода, снижается после рождения. У взрослых экспрессия DIO3 отмечена в основном в мозге, матке и плаценте при беременности, коже и бета-клетках поджелудочной железы. Активность фермента DIO3 в плаценте защищает плод от избыточного уровня ТГ матери. Активация экспрессии DIO3 происходит под действием индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α), ключевой молекулы, управля-

ющей переключением процессов метаболизма, таких как гликолиз и синтез глюкозы в печени, на анаэробный путь. Экспрессия DIO2 и DIO3 в метаболически значимых тканях (печень, бурая жировая ткань, скелетные мышцы) корригирует во всех указанных тканях/органах время и интенсивность действия ТГ: при увеличении количества DIO2 происходит усиленная передача сигналов гормона T_3 , активируются процессы метаболизма. Экспрессия фермента DIO3, напротив, способствует подавлению передачи сигналов гормона T_3 и снижению метаболических процессов в тканях [8].

Действие гормонов щитовидной железы на клеточном уровне реализуется путем комплекса ядерных (геномных) и внеядерных (негеномных) механизмов, схематично изображенных на *рис. 2* (см. с. 120).

ТГ, связываясь как с ядерными рецепторами (геномные эффекты), так и с экспрессирующимися на цитоплазматической мембране клеток рецепторами, расположенными на специфических сайтах связывания трансмембранного белка DIO (негеномные эффекты), принимают участие во многих физиологических реакциях посредством метаболического влияния на ткани и системы организма, а также воздействуя на про- и антиоксидантные механизмы. Негеномные эффекты, инициируемые ТГ, реализуются путем регулирования последующей экспрессии генов взаимодействием с интегрином $\alpha v\beta 3$; геномные – в виде транскрипционной активности, индуцируемой взаимодействиями с ядерными белками рецепторов ТГ и дальнейшим связыванием с элементами ответа на ТГ специфических генов [13–16].

Геномные («классические») механизмы действия ТГ проявляются в виде модуляции транскрипции специфических генов, которая опосредована следующими факторами: ядерным поглощением T_3 , образованием комплекса, состоящего из T_3 и ядерных рецепторов гормонов щитовидной железы TR (T_3 -TR), с последующим занятием регуляторных комплексов в элементах ответа на йодтиронины (TRE), располагающихся на чувствительных к ТГ генах.

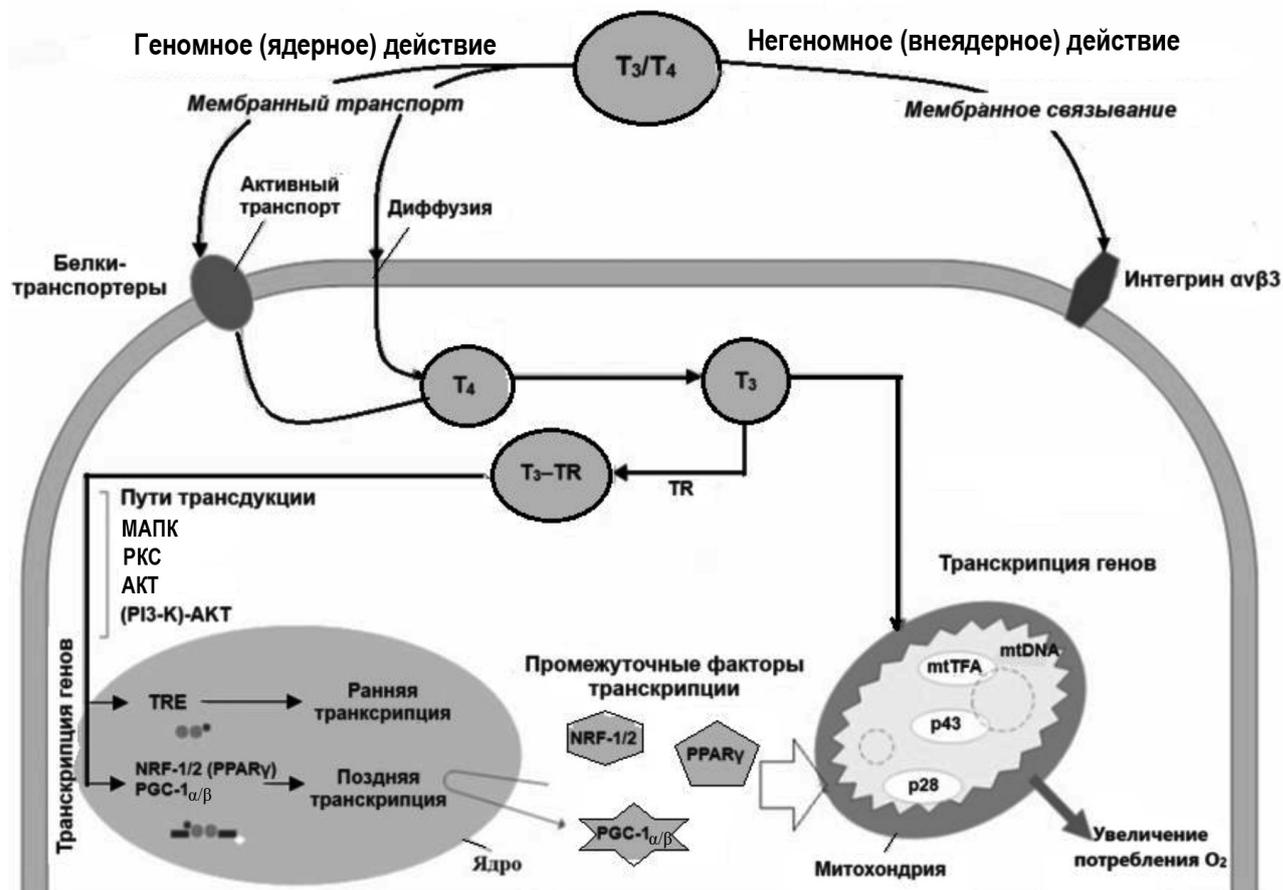


Рис. 2. Механизмы действия тиреоидных гормонов: T₃ – трийодтиронин; T₄ – тироксин; DIO1 – дейодиназа 1-го типа; DIO2 – дейодиназа 2-го типа; TR – цитозольный рецептор тиреоидных гормонов; МАПК – митоген-активируемые протеинкиназы; PKC – протеинкиназа C; АКТ – протеинкиназа B; (PI3-К)-АКТ – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3К) и протеинкиназы (АКТ); TRE (thyroid response elements, или тиреоид-чувствительные элементы) – элементы ответа на гормон щитовидной железы (T₃) в последовательности распознавания нуклеотидов; NRF-1/2 – ядерный респираторный фактор 1 и 2; PPARγ – гамма-коактиватор рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами; PGC-1_{α/β} – коактиваторы транскрипции генов ядерного и митохондриального генома; mtDNA – митохондриальная ДНК; mtTFA – митохондриальный фактор транскрипции А; p43, p28 – укороченные изоформы рецептора гормона щитовидной железы α₁ с молекулярными массами 43 и 28 кДа соответственно

Fig. 2. Mechanisms of action of thyroid hormones

Проникновение ТГ через клеточную мембрану при геномном действии осуществляется двумя путями: пассивным транспортом и при помощи белков-переносчиков. Ряд таковых обнаружен в тканях, наиболее чувстви-

тельных к влиянию ТГ, в частности в головном мозге, а сами белки-переносчики экспрессируются в определенном временном и пространственном паттерне в развивающемся мозге [17–19].

Связывание T_3 с его рецепторным участком индуцирует изменение конформации, которое приводит к диссоциации корепрессоров и привлечению коактиваторов (мультибелковых комплексов, контролирующих геномные механизмы действия ТГ), иницируя таким образом индуцированную лигандом транскрипторную активность. Большинство биологических эффектов ТГ опосредуется двумя основными изоформами TR – TR α и TR β , кодируемыми соответственно генами *THRA* и *THRB*. Подобно другим семействам ядерных транскрипционных факторов, TR может комбинироваться с другими ядерными факторами транскрипции, опосредуя таким образом экспрессию гена-мишени. Кроме того, комплексы T_3 -TR способны оказывать модулирующее влияние на транскрипцию генов, не содержащих TRE, путем образования в ядре комплексов с транскрипционными факторами. Посредством геномных механизмов ТГ влияют на рост, развитие, дифференцировку и поддержание в границах нормы тканей-мишеней [17, 20–22].

Негеномные эффекты ТГ, в свою очередь, опосредуются плазматической мембраной или цитоплазматическими рецепторами, главным образом интегрином $\alpha\beta_3$. Негеномные механизмы действия ТГ реализуются в течение нескольких минут или часов, не зависят от транскрипции генов и синтеза белка и запускаются на уровне плазматической мембраны или цитоплазмы. Они включают процессы взаимодействия ТГ с мембранными рецепторами интегрин $\alpha\beta_3$, а также с TR (TR α 1 и TR β 1) в цитоплазме. При негеномном действии гормонов щитовидной железы эффекты, инициированные ядерными рецепторами, реализуются посредством внеядерного образования комплекса T_3 -TR, который при этом не оказывает прямого влияния на экспрессию генов. К настоящему времени идентифицирован ряд негеномных механизмов действия ТГ, определяющих регулирование в организме процессов роста, развития и метаболизма. Связывание ТГ интегрином $\alpha\beta_3$ осуществляется на двух его сайтах, S1 и S2, что приводит к различным

внутриклеточным эффектам ТГ. Так, домен S1 специфически связывает T_3 в физиологических концентрациях, что вызывает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы ((PI3-K)-АКТ) и перемещение TR α 1 из цитоплазмы в ядро клетки, а также повышение экспрессии гена *HIF-1 α* ; в результате устойчивость клеток к гипоксии увеличивается. Домен S2 связывает преимущественно T_4 , индуцируя активацию рецепторных белков фосфолипазы C, затем – протеинкиназы C- α (PKC- α), активирующей, в свою очередь, сигнал-регулируемую киназу 1/2 (ERK1/2). ERK1/2 перемещается в ядро клетки, где посредством фосфорилирования TR β 1 обеспечивает процессы транскрипции генов. В цитоплазме ERK1/2 активирует фосфорилирование белков TR β 1, p35 (активатор циклин-зависимой киназы 5), транскрипционного фактора STAT1 α , рецептора эстрогенов ER α , стимулируя их перемещение в ядро. Негеномные эффекты йодтиронинов не зависят от захвата T_3 ядром и внутриядерного образования комплексов T_3 -TR с другими нуклеопротеинами. В отличие от геномного действия, негеномное проявляется быстро и не зависит от ингибиторов генетической транскрипции [23–26].

Негеномное действие гормонов щитовидной железы может как реализовываться независимо от геномного, так и дополнять, усиливать или угнетать эффекты связывания ТГ с транскрипционно активными ядерными рецепторами при осуществлении их геномного действия. Последнее (дополняющее) влияние реализуется в том случае, если негеномное действие является качественно схожим с геномным, при этом предшествует ему. Усиление геномного действия негеномным происходит за счет увеличения количества или активности ядерных рецепторов ТГ в клетке. Угнетение геномного действия негеномными влияниями, в свою очередь, обусловлено конкуренцией за гормон между транскрипционно активными и неактивными изоформами ядерных рецепторов TR в клетке. Как геномное, так и негеномное действие ТГ вызывает увеличение потребления кислорода и скорости окислительного фосфо-

рилирования в митохондриях. Взаимодействие геномного и негеномного влияния гормонов щитовидной железы определяет эффективность тиреоидной регуляции клеточных процессов [23, 26–29].

В заключение необходимо отметить, что реализация действия гормонов щитовидной

железы на геномном и негеномном уровнях осуществляется не изолированно, а комплексно. Механизмы действия ТГ на уровне клетки требуют дальнейших исследований в отношении определения возможностей влияния на физиологические и патологические процессы, обусловленные гормонами щитовидной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Давтян А.Р., Памаев С.В., Давудов И.Т. Исследовательская активность у самок мышей линии СЗН-А на фоне измененного тиреоидного статуса // Смолен. мед. альм. 2019. № 1. С. 87–89.
2. Kazakou P., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Basic Concepts and Hormonal Regulators of the Stress System // *Horm. Res. Paediatr.* 2023. Vol. 96, № 1. P. 8–16. <https://doi.org/10.1159/000523975>
3. Litwack G. Chapter 5 – Thyroid Hormones // *Litwack G. Hormones.* London: Academic Press, 2022. P. 101–121. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90262-5.00028-7>
4. Luongo C., Dentice M., Salvatore D. Deiodinases and Their Intricate Role in Thyroid Hormone Homeostasis // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. P. 479–488. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2>
5. Tedeschi L., Vassalle C., Iervasi G., Sabatino L. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action // *Molecules.* 2021. Vol. 26, № 23. Art. № 7337. <https://doi.org/10.3390/molecules26237337>
6. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid Hormones Act as Modulators of Inflammation Through Their Nuclear Receptors // *Front. Endocrinol.* 2022. Vol. 13. Art. № 937099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099>
7. Cioffi F., Giacco A., Goglia F., Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones // *Cells.* 2022. Vol. 11, № 6. Art. № 997. <https://doi.org/10.3390/cells11060997>
8. Russo S.C., Salas-Lucia F., Bianco A.C. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action // *Endocrinology.* 2021. Vol. 162, № 8. Art. № bqab059. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab059>
9. Forrest D., Hernandez A. ABCD of Thyroid Hormone Action: After and Before Cloning of Deiodinase Genes // *Endocrinology.* 2021. Vol. 162, № 10. Art. № bqab151. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab151>
10. Bianco A.C., Dumitrescu A., Gereben B., Ribeiro M.O., Fonseca T.L., Fernandes G.W., Bocco B.M.L.C. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40, № 4. P. 1000–1047. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00275>
11. Al-Suhaimi E.A., Khan F.A. Thyroid Glands: Physiology and Structure // *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions* / ed. by E.A. Al-Suhaimi. Singapore: Springer, 2022. P. 133–160. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7_5
12. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G.A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism // *Physiol. Rev.* 2014. Vol. 94, № 2. P. 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
13. McDermott M.T. Hypothyroidism // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173, № 1. P. ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC202007070>
14. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // *Гены и клетки.* 2011. Т. 6, № 4. С. 26–33.
15. Machado M., Vachini F., Iaborahy A. Thyroid Hormones and Skeletal Muscle Beyond Thermogenesis // *J. Sport Exerc.* 2023. Vol. 6. P. 315–323. <https://doi.org/10.1007/s42978-023-00235-y>
16. Ma Z., Song P., Ji D., Zheng M., Qiu Z., Liu Z., Wang B. Thyroid Hormones as Biomarkers of Lung Cancer: A Retrospective Study // *Ann. Med.* 2023. Vol. 55, № 1. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2196088>

17. Visser W.E., Friesema E.C.H., Visser T.J. Minireview: Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns // *Mol. Endocrinol.* 2011. Vol. 25, № 1. P. 1–14. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0095>
18. Sharlin D.S., Visser T.J., Forrest D. Developmental and Cell-Specific Expression of Thyroid Hormone Transporters in the Mouse Cochlea // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152, № 12. P. 5053–5064. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1372>
19. Bernal J. Thyroid Hormone Transport in Developing Brain // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011. Vol. 18, № 5. P. 295–299. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834a78b3>
20. Giammanco M., Di Liegro C.M., Schiera G., Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 11. Art. № 4140. <https://doi.org/10.3390/ijms21114140>
21. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 106. P. 67–96. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.06.001>
22. Incerpi S., Gionfra F., De Luca R., Candelotti E., De Vito P., Percario Z.A., Leone S., Gnocchi D., Rossi M., Caruso F., Scapin S., Davis P.J., Lin H.Y., Affabris E., Pedersen J.Z. Extranuclear Effects of Thyroid Hormones and Analogs During Development: An Old Mechanism with Emerging Roles // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. Vol. 13. Art. № 961744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961744>
23. Almojali A.I., Almalki S.A., Alothman A.S., Masuadi E.M., Alaqeel M.K. The Prevalence and Association of Stress with Sleep Quality Among Medical Students // *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2017. Vol. 7, № 3. P. 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jegh.2017.04.005>
24. Маркевич Т.Н., Городецкая И.В. Влияние стресса на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 76-й науч. сессии ВГМУ. Витебск: Витеб. гос. мед. ун-т, 2021. С. 282–284.*
25. Зябишьева В.Н. Актуальность физиологических исследований в условиях Европейского Севера на примере изучения фотопериодической динамики показателей тиреоидного профиля // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2022. Т. 10, № 2. С. 180–183. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z100>
26. Селиванова Е.К., Тарасова О.С. Негеномное действие тиреоидных гормонов: роль в регуляции сосудистой системы // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16: Биология.* 2020. Т. 75, № 4. С. 226–236.
27. Nappi A., Murolo M., Sagliocchi S., Miro C., Cicatiello A.G., Di Cicco E., Di Paola R., Raia M., D'Esposito L., Stornaiuolo M., Dentice M. Selective Inhibition of Genomic and Non-Genomic Effects of Thyroid Hormone Regulates Muscle Cell Differentiation and Metabolic Behavior // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 13. Art. № 7175. <https://doi.org/10.3390/ijms22137175>
28. Liu Y.-C., Yeh C.-T., Lin K.-H. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 20. Art. № 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
29. Lanni A., Moreno M., Goglia F. Mitochondrial Actions of Thyroid Hormone // *Compr. Physiol.* 2016. Vol. 6, № 4. P. 1591–1607. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150019>

References

1. Davtyan A.R., Pamaev S.V., Davudov I.T. Issledovatel'skaya aktivnost' u samok myshey linii C3H-A na fone izmenennogo tireoidnogo statusa [The Influence of Experimentally Changed Thyroid Status on Cognition of Female Inbred Mice C3H-A]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*, 2019, no. 1, pp. 87–89.
2. Kazakou P., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Basic Concepts and Hormonal Regulators of the Stress System. *Horm. Res. Paediatr.*, 2023, vol. 96, no. 1, pp. 8–16. <https://doi.org/10.1159/000523975>
3. Litwack G. Chapter 5 – Thyroid Hormones. Litwack G. *Hormones*. London, 2022, pp. 101–121. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90262-5.00028-7>
4. Luongo C., Dentice M., Salvatore D. Deiodinases and Their Intricate Role in Thyroid Hormone Homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2019, vol. 15, pp. 479–488. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2>
5. Tedeschi L., Vassalle C., Iervasi G., Sabatino L. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 23. Art. no. 7337. <https://doi.org/10.3390/molecules26237337>

6. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid Hormones Act as Modulators of Inflammation Through Their Nuclear Receptors. *Front. Endocrinol.*, 2022, vol. 13. Art. no. 937099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099>
7. Cioffi F., Giacco A., Goglia F., Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 6. Art. no. 997. <https://doi.org/10.3390/cells11060997>
8. Russo S.C., Salas-Lucia F., Bianco A.C. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action. *Endocrinology*, 2021, vol. 162, no. 8. Art. no. bqab059. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqab059>
9. Forrest D., Hernandez A. ABCD of Thyroid Hormone Action: After and Before Cloning of Deiodinase Genes. *Endocrinology*, 2021, vol. 162, no. 10. Art. no. bqab151. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqab151>
10. Bianco A.C., Dumitrescu A., Gereben B., Ribeiro M.O., Fonseca T.L., Fernandes G.W., Bocco B.M.L.C. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr. Rev.*, 2019, vol. 40, no. 4, pp. 1000–1047. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00275>
11. Al-Suhaimi E.A., Khan F.A. Thyroid Glands: Physiology and Structure. Al-Suhaimi E.A. (ed.). *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. Singapore, 2022, pp. 133–160. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7_5
12. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G.A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol. Rev.*, 2014, vol. 94, no. 2, pp. 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
13. McDermott M.T. Hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 1, pp. ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC202007070>
14. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Rol' tireoidnykh hormonov v regulyatsii angiogeneza, kletchnoy proliferatsii i migratsii [The Role of Thyroid Hormones in the Regulation of the Angiogenesis and Cells Proliferations]. *Geny i kletki*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. 26–33.
15. Machado M., Bachini F., Itaborahy A. Thyroid Hormones and Skeletal Muscle Beyond Thermogenesis. *J. Sci. Sport Exerc.*, 2023, vol. 6, pp. 315–323. <https://doi.org/10.1007/s42978-023-00235-y>
16. Ma Z., Song P., Ji D., Zheng M., Qiu Z., Liu Z., Wang B. Thyroid Hormones as Biomarkers of Lung Cancer: A Retrospective Study. *Ann. Med.*, 2023, vol. 55, no. 1. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2196088>
17. Visser W.E., Friesema E.C.H., Visser T.J. Minireview: Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. *Mol. Endocrinol.*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 1–14. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0095>
18. Sharlin D.S., Visser T.J., Forrest D. Developmental and Cell-Specific Expression of Thyroid Hormone Transporters in the Mouse Cochlea. *Endocrinology*, 2011, vol. 152, no. 12, pp. 5053–5064. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1372>
19. Bernal J. Thyroid Hormone Transport in Developing Brain. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2011, vol. 18, no. 5, pp. 295–299. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834a78b3>
20. Giammanco M., Di Liegro C.M., Schiera G., Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 11. Art. no. 4140. <https://doi.org/10.3390/ijms21114140>
21. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam. Horm.*, 2018, vol. 106, pp. 67–96. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.06.001>
22. Incerpi S., Gionfra F., De Luca R., Candelotti E., De Vito P., Percario Z.A., Leone S., Gnocchi D., Rossi M., Caruso F., Scapin S., Davis P.J., Lin H.Y., Affabris E., Pedersen J.Z. Extranuclear Effects of Thyroid Hormones and Analogs During Development: An Old Mechanism with Emerging Roles. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, vol. 13. Art. no. 961744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961744>
23. Almojali A.I., Almalki S.A., Allothman A.S., Masuadi E.M., Alaqeel M.K. The Prevalence and Association of Stress with Sleep Quality Among Medical Students. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jegh.2017.04.005>
24. Markevich T.N., Gorodetskaya I.V. Vliyanie stressa na uroven' yodsoderzhashchikh hormonov shchitovidnoy zhelezy [The Influence of Stress on the Level of Iodine-Containing Thyroid Hormones]. *Dostizheniya fundamental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii* [Achievements of Fundamental, Clinical Medicine and Pharmacy]. Vitebsk, 2021, pp. 282–284.

25. Zyabisheva V.N. Relevance of Physiological Research in the European North of Russia Exemplified by Studies on the Photoperiodic Dynamics of Thyroid Profile Parameters. *J. Med. Biol. Res.*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 180–183. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z100>

26. Selivanova E.K., Tarasova O.S. Negenomnoe deystvie tireoidnykh gormonov: rol' v regulyatsii sosudistoy sistemy [Nongenomic Effects of Thyroid Hormones: Role in Regulation of the Vascular System]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. 16: Biologiya*, 2020, vol. 75, no. 4, pp. 226–236.

27. Nappi A., Murolo M., Saggiocchi S., Miro C., Cicatiello A.G., Di Cicco E., Di Paola R., Raia M., D'Esposito L., Stornaiuolo M., Dentice M. Selective Inhibition of Genomic and Non-Genomic Effects of Thyroid Hormone Regulates Muscle Cell Differentiation and Metabolic Behavior. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 13. Art. no. 7175. <https://doi.org/10.3390/ijms22137175>

28. Liu Y.-C., Yeh C.-T., Lin K.-H. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 20. Art. no. 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>

29. Lanni A., Moreno M., Goglia F. Mitochondrial Actions of Thyroid Hormone. *Compr. Physiol.*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 1591–1607. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150019>

*Поступила в редакцию 05.02.2024 / Одобрена после рецензирования 06.05.2024 / Принята к публикации 14.11.2024.
Submitted 5 February 2024 / Approved after reviewing 6 May 2024 / Accepted for publication 14 November 2024.*



К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВЫДАЮЩЕГОСЯ ПАРАЗИТОЛОГА ПРОФЕССОРА ЕЛИЗАВЕТЫ ВЛАДИМИРОВНЫ СОРОЧЕНКОВОЙ



В 2024 году исполнилось 110 лет со дня рождения яркого представителя Северной научной школы – Елизаветы Владимировны Сороченковой, которая на протяжении 25 лет руководила кафедрой биологии Архангельского государственного медицинского института (АГМИ; в настоящее время – Северный государственный медицинский университет).

Елизавета Владимировна родилась 5 ноября 1914 года в многодетной крестьянской семье Ла-

скиных в старинном селе Ненокса Беломорского района Архангельской губернии. В 1920-е годы семья переехала в Архангельск, где Елизавета с отличием окончила среднюю школу. Архивные документы свидетельствуют о том, что в 1929–1933 годах Елизавета Владимировна работала учителем в школах Онежского района (деревни Сергиево, Чекуево, Пачепельда, Кянда) и г. Архангельска. Сначала она работала с младшими классами, но в 1932 году прошла 10-месячные курсы преподавателей биологии в г. Вологде и стала работать со старшеклассниками.

В 1933 году Елизавета Ласкина поступила в Архангельский государственный вечерний педагогический институт на факультет естествознания, а в 1937-м – с отличием окончила его. По распределению недавнюю студентку направили на работу ассистентом в АГМИ, которому она впоследствии посвятила всю свою жизнь. В том же году Елизавета Владимировна вышла замуж за преподавателя физики Архангельского лесотехнического института Владимира Сороченкова. В браке у них родились трое детей: дочери-близнецы и сын.

Началась Великая Отечественная война. Владимир ушел на фронт, а Елизавета Владимировна осталась одна с тремя детьми. Было очень трудно, дети болели, не хватало хлеба, дров, но в письмах на фронт она рассказывала не о трудностях, а о том, что верит в победу и с нетерпением ждет встречи. Владимир писал: «Дорогая моя Лизонька, спасибо за хорошие письма. Ими только и живу. Скоро увидимся». Последнее письмо от мужа Елизавета Владимировна получила в 1943 году. Позднее жизнь уготовила ей еще одно тяжелое испытание –

умер сын. Война закончилась. Стихла острая боль утрат. Смыслом жизни Елизаветы Владимировны стали дети, студенты, общественная, а главное – научная работа.

Первое исследование Е.В. Сороченковой было посвящено изучению фитонцидов ольхи, можжевельника и мха. Работа имела большое практическое значение, ее результаты были использованы в клинических условиях для лечения больных. В 1955 году Елизавета Владимировна защитила кандидатскую диссертацию «Сравнительное действие пенициллина и фитонцидов ольхи, можжевельника и исландского мха на простейших». Спустя два года ученый совет АГМИ избрал ее заведующей кафедрой биологии.

Елизавета Владимировна поставила перед собой нелегкую задачу – изучить пути распространения гельминтозов на Севере. С 1960 года основной акцент научной работы кафедры биологии был смещен в сторону исследования эпидемиологии и эпизоотологии паразитов (гельминтозов и протозоонозов) в Архангельской области и Ненецком автономном округе (НАО). Были осуществлены десятки экспедиций в самые отдаленные уголки НАО и во все районы Архангельской области. Добираться приходилось и на самолетах, и на оленьих упряжках, и просто пешком. Нередко экспедиции были сопряжены с трудностями и даже с риском для жизни. Елизавета Владимировна вспоминала, как, направляясь в один из дальних поселков на оленях, они попали в пургу и сбились с пути. Тогда участники экспедиции вынуждены были ночевать в тундре и чуть не замерзли насмерть. Трудности же возникали постоянно: при обследовании оленей, при отлове леммингов, при изучении зараженности песцов. По материалам проведенных исследований были написаны десятки научных статей, защищены диссертации, обогащены новыми данными лекции для студентов. Итогом многолетних поисков стала докторская диссертация «Распространение и особенности эпидемиологии эхинококкоза, альвеококкоза и трихинеллеза в Ненецком автономном округе», которую Е.В. Сороченкова защитила в 1970 году в Цен-

тральном научно-исследовательском институте эпидемиологии. Ее научные исследования позволили разработать целый комплекс мероприятий по снижению опасных инвазий.

Тяжелая паразитологическая ситуация стала триггером для принятия дополнительных мер по борьбе с гельминтозами в НАО и Архангельской области. По инициативе Архангельской областной санитарной эпидемиологической станции и кафедры биологии АГМИ в 1961 году был организован первый студенческий гельминтологический отряд, работавший в период летнего трудового семестра в пос. Нельмин Нос НАО. Результаты его исследований показали, что 44,7 % жителей поселка заражены дифиллоботриозом. Все выявленные больные (взрослые и дети) были пролечены. Лечебно-профилактическая работа доказала целесообразность организации данных отрядов. С 1961 по 1990 год было сформировано 52 студенческих отряда. Согласно отчету Елизаветы Владимировны, за указанный период в 8 районах Архангельской области обследованы 10 801 чел., из них 3432 чел. были инвазированы. Эффективность работы студенческих гельминтологических отрядов также подтверждается результатами ретроспективного анализа состояния пораженности населения дифиллоботриозом в пос. Нельмин Нос: в 1961 году она составляла 44,7 %, а в 1986 году – всего 2,9 %.

Профессиональный путь Елизаветы Владимировны Сороченковой свидетельствует о преданности и любви к профессии, стремлении внести свою лепту в развитие кафедры, института, здоровья населения Архангельской области и НАО. Она сформировала замечательные традиции, которые до сих пор сохраняются на кафедре медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета: высокое качество преподавания профильных предметов, уникальность проводимых научных исследований, постоянное стремление к самосовершенствованию, самоотверженное служение делу.

АНДРЕЕВА Анна Владимировна, заведующая отделом истории медицины института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы Северного государственного медицинского университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9699-5820>,
e-mail: aandra@yandex.ru

ЛЕВИЦКИЙ Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>,
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

БЕБЯКОВА Наталья Александровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-1898>,
e-mail: nbebyakova@mail.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

«Журнал медико-биологических исследований» содержит публикации по основным направлениям научно-исследовательской работы в области биологических, медико-биологических наук, клинической и профилактической медицины.

<i>Общие требования</i>	Тексты представляются в электронном виде. Для этого необходимо зайти на сайт журнала https://vestnikmed.ru и, нажав на кнопку «Отправить материал», перейти на редакционно-издательскую платформу, куда можно будет после регистрации загрузить статью и сопроводительные документы. Необходимо указать отрасль науки и специальность (шифр и название), по которым выполнено научное исследование. Электронный вариант статьи выполняется в текстовом редакторе Microsoft Word и сохраняется с расширением *.doc. В имени файла указываются фамилия, инициалы автора.
<i>Параметры страницы</i>	Формат А4. Поля: правое, левое – 25 мм; верхнее, нижнее – 20 мм.
<i>Форматирование основного текста</i>	Абзацный отступ – 10 мм. Межстрочный интервал – полуторный. Порядковые номера страниц проставляются посередине верхнего поля страницы арабскими цифрами.
<i>Шрифт</i>	Times New Roman. Размер кегля (символов) – 14 пт; аннотации, ключевых слов – 12 пт.
<i>Объем статьи</i>	Максимальный объем статей: научных статей – 10–15 страниц, обзорных статей – до 20 страниц, кратких сообщений – 4–6 страниц.
<i>Сведения об авторе</i>	Указываются на русском и английском языках фамилия, имя, отчество автора (полностью); ученая степень, звание, должность и место работы (кафедра, институт, университет). Общее количество научных публикаций, в т. ч. отдельно количество монографий; рабочий адрес с почтовым индексом; тел./факсы (служебный, домашний, мобильный), e-mail.
<i>ORCID</i>	В сведениях об авторах также необходимо указать международный авторский идентификатор ORCID в формате интерактивной ссылки https://orcid.org/0000-0000-0000-0000 . Если у автора нет номера ORCID, его необходимо получить, зарегистрировавшись на ресурсе orcid.org. В профиле обязательно должна быть указана минимальная информация: место работы, ученая степень, ученое звание, должность.
<i>Индекс УДК</i>	Располагается отдельной строкой слева перед заглавием статьи. Индекс УДК (универсальная десятичная классификация книг) должен соответствовать заявленной теме, проставляется научной библиотекой.
<i>Заглавие</i>	Помещается перед текстом статьи на русском и английском языках. Используется не более 11 слов.

Аннотация	<p>Предоставляется на русском и английском языках. Аннотация должна быть:</p> <ul style="list-style-type: none"> – информативной (не содержать общих фраз); – оригинальной; – содержательной (отражать основное содержание статьи и результаты исследований); – структурированной (содержать те же разделы, что и статья); – компактной (укладываться в объем от 200 до 250 слов). <p>Авторы статей в разделах «Научная жизнь» и «Критика и библиография» предоставляют аннотацию объемом 50–100 слов.</p>
Ключевые слова	<p>После аннотации указывается до 6–8 ключевых слов (словосочетаний), несущих в тексте основную смысловую нагрузку.</p>
Примечания и комментарии	<p>Примечания, комментарии, ссылки на нормативные документы, сайты (если это не книга, сборник, статья и т. п. в электронном виде) даются в виде подстрочных сносок (внизу страницы). Маркер сноски – арабская цифра (нумерация сквозная).</p>
Библиографические ссылки	<p>Библиографические ссылки на использованную литературу оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5–2008 (п. 7 «Затекстовая библиографическая ссылка»).</p> <p>– Подпункт 7.4.1 – ссылка на текст.</p> <p><i>Например</i>, в тексте: Общий список справочников по терминологии, охватывающий время не позднее середины XX века, дает работа библиографа И.М. Кауфмана [59];</p> <p>в списке литературы: 59. <i>Кауфман И.М.</i> Терминологические словари: библиография. М., 1961.</p> <p>– Подпункт 7.4.2 – ссылка на фрагмент текста.</p> <p><i>Например</i>, в тексте: [10, с. 81], [10, с. 106] и т. д.;</p> <p>в списке литературы: 10. <i>Бердяев Н.А.</i> Смысл истории. М., 1990. 175 с.</p>
Рисунки, схемы, диаграммы	<p>Принимается не более 4 рисунков (черно-белых). Рисунки, схемы, диаграммы приводятся в тексте статьи и предоставляются отдельным файлом. Схемы выполняются с использованием штриховой заливки. Электронную версию рисунка следует сохранять в форматах *.tiff, *.tif (Grayscale – Оттенки серого, 300 dpi). Иллюстрации должны быть четкими. В тексте статьи следует дать ссылку на конкретный рисунок, например (<i>рис. 2</i>). На рисунках должно быть минимальное количество слов и обозначений. Под рисунком необходимо разместить порядковый номер, подпись и объяснение значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений.</p>

Таблицы

Таблиц должно быть не более 3. Каждую таблицу следует снабжать порядковым номером и заголовком. Все графы в таблицах должны также иметь тематические заголовки. Сокращение слов допускается только в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.12–2011 (касается русских слов), 7.11–2004 (касается слов на иностранных европейских языках). Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word и пронумерованы по порядку. Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается. Размерность всех физических величин следует указывать в системе единиц СИ.

Формулы

Математические и физические формулы (только формулы!) выполняются в редакторе MS Equation 3.0. Переменные в тексте набираются в обычном текстовом режиме.

- Решение о публикации статьи принимается редколлегией журнала. Электронные варианты отредактированного текста авторам не высылаются, присланные материалы не возвращаются.
 - Все статьи отправляются на независимую экспертизу и публикуются только в случае положительной рецензии. Редакция оставляет за собой право производить необходимые уточнения и сокращения.
 - Статьи публикуются на бесплатной основе.
 - Для отправки статьи воспользуйтесь кнопкой «Отправить материал» на сайте журнала <https://vestnikmed.ru>
- Тел.: (8182) 21-61-21; e-mail: vestnik@narfu.ru; vestnik_med@narfu.ru.
- Редакция принимает предварительные заявки на приобретение номеров журнала.

На электронную версию журнала можно подписаться через каталоги:

«Урал-Пресс» http://www.ural-press.ru/catalog/97266/8652104/?sphrase_id=328738

«Пресса по подписке» https://www.akc.ru/itm/z_hurnal-mediko-biologic_heskih-issledovaniy/

Свободная цена.