

Научный вестник

Омского государственного
медицинского университета

№ 1 (17). Том 5

2025

Научный вестник

Омского государственного медицинского университета

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Сетевое издание.

ISSN 2782-3024 (online)

Журнал основан в 2020 году.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ЭЛ № ФС77-79095.

Периодичность: 4 раза в год.
Издатель: ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Журнал распространяется бесплатно.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, краткие сообщения, клинические случаи, рецензии, а также российские и зарубежные рекомендации, консенсусы, меморандумы, декларации и заявления по наиболее важным проблемам медицины.

К публикации принимаются статьи, поданные только через личный кабинет автора. Авторы должны быть предварительно ознакомлены с инструкциями и договором публичной оферты: www.science-med.ru.

Точка зрения авторов статей может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Выпуск и распространение данного издания в соответствии с рекомендациями Роскомнадзора допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, разрешено в соответствии со Статьей 1274. ГК РФ.

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

Главный редактор **Николай Анатольевич НИКОЛАЕВ**
д.м.н., доцент (Омск, Россия)

Ответственный секретарь **Кирилл Андреевич АНДРЕЕВ** (Омск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.А. ЛИВЗАН (председатель), чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. (Омск, Россия);
О.В. КОРПАЧЕВА (зам. председателя), д.м.н., проф. (Омск, Россия);
Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **В.Д. ВАГНЕР**, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **О.М. ДРАПКИНА**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия);
В.П. КОНЕВ, д.м.н., профессор (Омск, Россия); **А.В. КОНОНОВ**, д.м.н., проф. (Омск, Россия); **Т. ЛЮКЕ**, проф. (Бохум, Германия); **И.В. МАЕВ**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия); **Г.И. НЕЧАЕВА**, д.м.н., проф. (Омск, Россия);
О.Б. ОСПАНОВ, д.м.н., проф. (Астана, Казахстан);
Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

О.В. АНТОНОВ д.м.н., доц. (Омск); **С.В. БАРИНОВ** д.м.н., проф. (Омск);
И.А. ВИКТОРОВА д.м.н., проф. (Омск); **О.И. ВИНОГРАДОВ** д.м.н., проф. (Москва); **О.Н. ГЕРАСИМЕНКО** д.м.н. (Новосибирск);
Е.Н. ДЕГОВЦОВ д.м.н., доц. (Омск); **И.В. ДРУК** д.м.н., доц. (Омск);
А.В. ЕРШОВ д.м.н., доц. (Москва); **Е.В. ЕФРЕМОВА** д.м.н., доц. (Ульяновск);
М.Ф. КАЛАШНИКОВА д.м.н. (Москва); **С.С. КАНЕВСКАЯ** д.м.н., проф. (Белгород); **В.В. КАШТАЛАП** д.м.н. (Кемерово); **С.В. КОЛБАСНИКОВ** д.м.н., проф. (Тверь); **А.М. КОЧЕРГИНА** д.м.н. (Кемерово); **А.Г. КУТИХИН** д.м.н. (Кемерово); **О.Л. МОРОЗОВА** д.м.н., доц. (Москва); **М.В. ОСИКОВ** д.м.н., проф. (Челябинск); **Е.Б. ПАВЛИНОВА** д.м.н., проф. (Омск); **О.А. ПАСЕЧНИК** д.м.н., доц. (Омск); **А.В. ПИСКЛАКОВ** д.м.н., проф. (Омск); **О.В. ПЛОТНИКОВА** д.м.н., доц. (Омск); **Р.А. РОЗОВ** д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); **И.В. САВЕЛЬЕВА** д.м.н., доц. (Омск); **А.А. СТРЕМОУХОВ** д.м.н., проф. (Москва); **А.В. ТЕТЕНЕВА** д.м.н., (Томск); **Г.Ф. ТОТЧИЕВ** д.м.н. (Москва); **Г.М. УСОВ** д.м.н., доц. (Омск);
Т.В. ФОФАНОВА д.м.н. (Москва).

Журнал индексируется в базах данных: **CrossRef, Ulrich's International Periodical Directory, Google Scholar, WorldCat, КиберЛенинка**

Все выпуски журнала и полные тексты статей размещаются в Российской электронной библиотеке www.elibrary.ru

Журнал размещается на платформе российской группы компаний «Эко-Вектор»

191181, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д.3, литера А, помещение 1Н

Телефон: +7 (812) 648 8367 Email: info@eco-vector.com

ПОДПИСКА Телефон: +7 (495) 409 8339

Редакция: 644050, Россия, Омск, Проспект Мира, 9, к. 41.

Сайт: www.science-med.ru

<https://journals.eco-vector.com/2782-3024/index>

E-mail: www.science-med.ru

Телефоны:

Ответственный секретарь: +7(968)1031541

Главный редактор: +7(913)6782566



Оглавление

Слаповская О.И., Патюков А.Г., Комаров А.Ю., Русаков В.В., Диких А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕАППАРАТНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДОШКОЛЬНИКОВ С РЕЧЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	2
Смирнова С.А., Пилевич Д.С. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ	7
Пацукова Н.В. АЛЬВЕОКОККОЗ ЛЕГКИХ У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	14
Радоуцкая Е.Ю., Онищук Я.И., Свечкарь П.Е., Шмыгун М.В. ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ПЕРЕГРУЗОК И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ У РАБОТНИКОВ КРУПНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ Г. НОВОСИБИРСКА И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ	19
Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВЕРОЯТНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА	25
Савченко О.А., Новиков Е.А., Плотникова О.В., Савченко О.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗОЛИРОВАННОГО ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ	34
Кучкова Л.А., Кузнецова Н.С., Шредер А.Ю., Позднякова М.М. ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА	50
Горбенко А.В., Пашкова Е.В., Котелевская Е.Д., Куатова К.Д., Андреев К.А., Федорин М.М., Шадевский В.М., Николаев Н.А. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ КАК МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА.....	55
Целоусова Ю.М., Кашина А.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ ДЛЯ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЦЕЛЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ	64

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕАППАРАТНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДОШКОЛЬНИКОВ С РЕЧЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Слаповская О.И., Патюков А.Г., Комаров А.Ю., Русаков В.В., Диких А.А

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Слаповская Оксана Игоревна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: cher.73@mail.ru, ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-6462-1525>)

Патюков Александр Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: patyukov.a@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-2904>)

Комаров Александр Юрьевич – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: alekom70@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2177>)

Русаков Владимир Валентинович – д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: vvrusakov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7730-1942>)

Диких Анастасия Александровна – к.вет.н., ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: aamatweewa150488@mail.ru, ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-4556-6142>)

Автор, ответственный за переписку:

Слаповская Оксана Игоревна – кандидат медицинских наук., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: cher.73@mail.ru)

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-2-6

Статья посвящена анализу эффективности использования моторных тестов и графического варианта теппинг-теста по Е.П. Ильину для определения ведущей руки и силы нервных процессов у дошкольников с общим недоразвитием речи перед комплексным электрофизиологическим исследованием.

Установлено, что большинство детей 4-7 лет с общим недоразвитием речи самостоятельно справляются с тестовыми заданиями, позволяющими выявить ведущую руку и силу нервных процессов, что помогает достаточно быстро и безопасно определить текущее состояние высшей нервной деятельности.

Таким образом, моторные тесты и графический вариант теппинг-теста (Е.П. Ильин) можно считать адекватными и эффективными методами для определения текущего состояния высшей нервной деятельности у дошкольников с общим недоразвитием речи перед комплексным электрофизиологическим исследованием.

Ключевые слова: высшая нервная деятельность, дошкольники, ведущая рука, сила нервных процессов, общее недоразвитие речи.

THE EFFECTIVENESS OF NON-APPARATUS METHODS FOR ASSESSING THE HIGHER NERVOUS ACTIVITY OF PRESCHOOLERS WITH SPEECH DISORDERS

Slapovskaya O.I., Patyukov A.G., Komarov A.Yu., Rusakov V.V., Dikikh A.A.

Omsk State Medical University

The article is devoted to the analysis of the effectiveness of the use of motor tests and the graphic version of the tapping test according to E. P. Ilyin to determine the leading hand and the strength of nervous processes in preschool children with general speech underdevelopment before a complex electrophysiological examination.

It is established that the majority of children 4-7 years old with general speech underdevelopment independently cope with test tasks that allow identifying the leading hand and the strength of nervous processes, which helps to quickly and safely determine the current state of higher nervous activity.

Thus, motor tests and a graphical version of the tapping test (E. P. Ilyin) can be considered adequate and effective methods for determining the current state of higher nervous activity in preschoolers with general speech underdevelopment before a comprehensive electrophysiological examination.

Key words: higher nervous activity, preschoolers, leading hand, power of nervous processes, general speech underdevelopment.

Введение

Речь – самая сложная функция мозга, присущая только человеку, а становление речи – достаточно сложный биосоциальный процесс, связанный с морфофункциональным развитием различных структур мозга ребенка. Речевое развитие ребенка происходит под влиянием речи взрослого, зависит от социального окружения, воспитания, обучения, которое проводится, начиная с первых дней жизни ребенка. Немалую роль в становлении речевой функции имеет адекватная речевая практика в дошкольном возрасте [2, 3, 8, 9,10]. К сожалению, расстройства речи в дошкольном возрасте встречаются достаточно часто. По мнению ряда авторов, речевые расстройства встречаются у 25-30% дошкольников [4, 5], что влечет за собой трудности в межличностных взаимоотношениях, дальнейшей учебной деятельности и, в целом, снижает качество жизни ребенка. Генез речевых расстройств у дошкольников многогранен и изучен недостаточно [2, 6, 8, 10], что определяет актуальность исследований в этой области. Работа с дошкольниками связана с определенными особенностями при проведении как самого комплексного электрофизиологического исследования, так и при проведении предварительной оценки текущего

состояния высшей нервной деятельности. Трудности при проведении исследовательской работы с данной категорией детей связаны с особенностями соматического статуса, эмоционального настроя ребенка, настороженностью детей при проведении аппаратных исследований. Поэтому в преддверии комплексного электрофизиологического обследования, с целью уменьшения отрицательных эмоциональных рисков, мы применяли простые неаппаратные методики для оценки текущего состояния высшей нервной деятельности детей.

Целью нашего исследования является анализ эффективности использования неаппаратных методов: моторных тестов, графического варианта теппинг-теста по Е.П. Ильину для определения ведущей руки и силы нервных процессов у дошкольников с общим недоразвитием речи перед комплексным электрофизиологическим исследованием.

Материал и методы исследования

С добровольного письменного согласия родителей в исследовании приняли участие 62 дошкольника – воспитанники речевого детского сада, которым был выставлен диагноз общее недоразвитие речи (при наличии нормального слуха и сохраненного интеллекта). Из них: дети 4-5 лет – 18 человек, дети 5-6 лет – 12

человек, дети 6-7 лет – 32 человека. Дети с задержкой психоречевого развития из обследования исключались. На момент исследования соматический статус дошкольников был неотягощен.

У всех дошкольников с помощью моторных тестов, состоящих из девяти заданий, предъявляемых вербально, была определена превалирующая, активная рука (правая или левая) [1]. Задания были следующими: переплести пальцы рук, имитировать аплодисменты, пожать руку в приветствии, причесаться, завести часы, поймать одной рукой брошенный с расстояния 1,5-2 м бумажный шарик, бросить бумажный шарик с расстояния 1,5-2 м в корзину, поднять одной рукой рассыпанные на столе пуговицы, попасть 10 раз карандашом в кружки-«мишени» в центре 2 одинаковых листов бумаги. Активная рука отмечалась в протоколе. По результатам тестирования подсчитывались баллы, 6 баллов и более из 9 (2/3) свидетельствовали о преобладании правой или левой руки. Всем детям также была оценена сила нервных процессов как показатель работоспособности нервных клеток и нервной системы в целом с помощью методики экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям Е.П. Ильина (теппинг-тест) [7]. Мы использовали графический способ регистрации максимального темпа движения рук (поочередно – правой и левой) с помощью стандартных бланков (лист бумаги (А4, 210 x 297)), на котором был изображен большой прямоугольник 200 x 280 мм, разделенный на шесть расположенных по три в ряд равных прямоугольника. Использовали секундомер и карандаш. Дети по команде исследователя в течение 30 секунд в максимальном для себя темпе проставляли карандашом точки в каждом из шести квадратов. Показатели

темпа фиксировались через каждые 5 секунд, и по шести получаемым результатам строилась кривая работоспособности каждого ребенка.

В работе представлена описательная статистика. Использовались возможности программы Microsoft Excel, 2016. Результаты отображены в виде абсолютных и относительных значений.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что 15 (83,3%) детей 4-5 лет с общим недоразвитием речи без затруднений справились с моторными тестами на определение ведущей руки. Только 3 (16,7%) дошкольника нуждались в незначительной помощи со стороны взрослого комментирующего характера. Среди детей 5-6 лет с речевыми расстройствами 11 (91,7%) безошибочно справились с заданием на определение превалирующей руки. Одному ребенку (8,7%) потребовалась направляющая помощь взрослого. Все 32 (100%) дошкольника 6-7 лет с общим недоразвитием речи адекватно справились с заданиями на исследование ведущей руки и не требовали дополнительных разъяснений при выполнении заданий. У большинства детей всех возрастных групп ведущей была правая рука (табл. 1).

При выполнении графического варианта теппинг-теста (И.П. Ильин) 14 (77,8%) дошкольников 4-5 лет с речевыми нарушениями самостоятельно справились с предложенным заданием, четверо (22,2%) нуждались в небольшой направляющей помощи взрослого. Все дети 5-6 и 6-7 лет (100%) справлялись с заданием самостоятельно. Больше, чем у 2/3 детей 4-5 и 6-7 лет преобладала нервная система средней силы, среди детей 5-6 лет также сила нервных процессов соответствовала среднему типу (табл. 2).

Таблица 1

Распределение дошкольников с общим недоразвитием речи по ведущей руке

Возраст детей, количество	Ведущая рука – правая		Ведущая рука – левая	
	абс	%	абс	%
4-5 лет, (n = 18)	16	88,9	2	11,1
5-6 лет, (n = 12)	12	100	-	-
6-7 лет, (n = 32)	29	90,6	3	9,4

Таблица 2

Распределение дошкольников с общим недоразвитием речи в зависимости от типа силы нервных процессов

Возраст детей, количество	Типы силы нервных процессов							
	сильный тип		слабый тип		средний тип		средне- слабый тип	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
4-5 лет, (n = 18)	-	-	3	16,7	13	72,2	2	11,1
5-6 лет, (n = 12)	-	-	1	8,3	11	91,7	-	-
6-7 лет, (n = 32)	4	12,5	-	-	23	71,9	5	15,6

Вышеперечисленные неаппаратные методы помогли нам достаточно быстро и без риска негативных последствий для дошкольников выявить особенности текущего состояния высшей нервной деятельности: ведущую руку и силу нервных процессов, что стало основой для формирования корректных групп дошкольников с общим недоразвитием речи для проведения дальнейшего комплексного электрофизиологического исследования.

Заключение

Неаппаратные методы определения текущего состояния высшей нервной деятельности у дошкольников с общим недоразвитием речи можно считать доступными, эффективными, не оказывающими негативного влияния на общий статус ребенка методами, которые способствуют дальнейшему корректному проведению психофизиологических, электрофизиологических исследований у данной категории детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasserman L.I., Dorofeyeva S.A., Meyerson Y.A. Metody nejropsihologicheskoy diagnostiki. Saint-Petersburg: Strojlespechat'; 1997. Russian (Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. СПб.: Стройлеспечат'; 1997).
2. Derjabin V.S. Psihologija lichnosti i vysshaja nervnaja dejatel'nost'. Psihofiziologicheskie ocherki. Moscow: URSS; 2016. Russian (Дерябин В.С. Психология личности и высшая нервная деятельность. Психофизиологические очерки. М.: URSS; 2016).
3. Kamenskaya V.G., Kozhevnikova O.A. Comparative analysis of the rate and quality of solving intellectual and perceptive-motor problems by senior pre-school children with different levels of speech development. Educational Psychology in

- Polycultural Space 2014;4:76-85. Russian (Каменская В.Г., Кожевникова О.А. Сравнительный анализ скорости и качества выполнения интеллектуальных и перцептивно-моторных задач старшими дошкольниками с разным уровнем развития речи. Психология образования в поликультурном пространстве 2014;4:76-85).
4. Makarov I.V., Emelina D.A. Developmental language disorders in children. Social and clinical psychiatry 2017;27(4):101-105. Russian (Макаров И.В., Емелина Д.А. Нарушения речевого развития у детей. Социальная и клиническая психиатрия 2017;27(4):101-105).
5. Nesterova T.V. Health problems of preschool with speech violation. Universum: Meditsina i Farmakologiya 2014;2. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/983>.

Last access date: December 26 2024. Russian (Нестерова Т.В. Проблемы состояния здоровья дошкольников с нарушениями речевого развития. *Universum: медицина и фармакология* 2014;2.

<http://7universum.com/ru/med/archive/item/983>.

Дата последнего доступа: 26.12.2024).

6. Sergeeva O.A., Shul'ga A.V. Analiz sovremennogo sostojanija problemy obshhego nedorazvitija rechi u detej doskol'nogo vozrasta. *Young Scientist* 2015;6:682-683. Russian (Сергеева О.А., Шульга А.В. Анализ современного состояния проблемы общего недоразвития речи у детей дошкольного возраста. *Молодой ученый* 2015;6:682-683).

7. Tsagarelli Yu.A. The works of E. P. Ilyin as an encyclopaedia of modern psychology. *Psychology in Education* 2019;1(4):330-340. Russian (Цагарелли Ю.А. Труды Е. П. Ильина как энциклопедия

современной психологии. *Психология человека в образовании* 2019;1(4):330-340).

8. Elbro C., Borstrom I., Petersen D.K. Predicting Dyslexia from Kindergarten: The Importance of Distinctness of Phonological Representations of Lexical Items. *Reading Research Quarterly* 1998;33(1):36-60.

9. Lohvansuu K., Hämäläinen J.A., Tanskanen A. et al. Enhancement of brain event-related potentials to speech sounds is associated with compensated reading skills in dyslexic children with familial risk for dyslexia. *Int J Psychophysiol* 2014;94(3):298-310. doi:

[10.1016/j.ijpsycho.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.002).

10. Yoshimura Y., Kikuchi M., Ueno S. et al. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. *Neuroimage* 2014;101:440-447. doi: [10.1016/j.neuroimage.2014.07.034](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.034).

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Смирнова С.А., Пилевич Д.С.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Авторы:

Смирнова Софья Андреевна - студент лечебно-профилактического дела ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ

Пилевич Дарья Сергеевна - Ассистент кафедры биохимии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ

Автор, ответственный за переписку:

Смирнова Софья Андреевна, студент лечебно-профилактического дела ФГБОУ ВО УГМУ, 620131, г. Екатеринбург, ул. Крауля, 80/3-17, Российская Федерация. E-mail: smirnovaag1703@mail.ru.)

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-7-13

Аннотация

Цель исследования – рассмотреть возможные генотоксические эффекты антидепрессантов, на примере используемых на территории РФ препаратов: венлафаксин, кломипрамин и флуоксетин. **Материалы и методы исследования.** В процессе проведения исследования были использованы следующие методы: синтез и анализ (при поиске и обработке научных статей, отборе необходимых сведений и их обобщение), сравнение (при сопоставлении выбранной информации). Материалом исследования послужили научные публикации по выбранной теме. **Результаты.** Венлафаксин способен увеличивать количество активных форм кислорода (АФК), как следствие, инициировать процессы, приводящие к возникновению мутаций и канцерогенных изменений при высоких концентрациях, которые могут искусственно усиливать проявление генотоксичности. Генотоксический эффект кломипрамина может быть опосредован оксидативным стрессом – дисбалансом между образованием свободных радикалов и способностью организма их нейтрализовать антиоксидантными системами. Кломипрамин и его метаболиты могут генерировать свободные радикалы, которые повреждают геном, вызывая окислительное повреждение. Длительное применение флуоксетина может привести к кумуляции (накоплению) его активных метаболитов в организме. Действие этого психотропного препарата в гипертерапевтических концентрация (>50 мг в сутки) направлено на снижение митохондриальной функции, которое выражается в недостаточном потреблении кислорода клеткой. Этот процесс увеличивает активность анаэробного гликолиза и продукцию лактата, что в итоге может привести к апоптозу. **Заключение.** Обсуждение генотоксичности антидепрессантов позволяет ввести дополнительные переменные для учета в контексте индивидуализированного подхода в психофармакологии, где понимание механизмов действия и токсичности препаратов помогает оптимизировать лечение и минимизировать риск неблагоприятных последствий. Генотоксический потенциал рассмотренных лекарственных препаратов является результатом сложного взаимодействия между дозировкой, длительностью лечения, индивидуальными особенностями пациента и возможным воздействием других факторов. Строгое соблюдение рекомендованных доз является крайне важным для минимизации потенциального генотоксического эффекта антидепрессантов. Необходимы дальнейшие исследования, включающие более длительные периоды наблюдения, широкий спектр методов и учёт фармакокинетических особенностей препаратов и их метаболитов для окончательной оценки их генотоксического действия.

Ключевые слова: генотоксичность, антидепрессанты, генотоксическое действие, психотропные препараты.

STUDY OF THE GENOTOXIC EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS USING ANTIDEPRESSANTS AS AN EXAMPLE

Smirnova S.A., Pilevich D.S.

Ural State Medical University

Objective – To examine the possible genotoxic effects of antidepressants, using drugs commonly prescribed in the Russian Federation as examples: venlafaxine, clomipramine, and fluoxetine. **Materials and Methods.** The study employed the following methods: synthesis and analysis (for searching and processing scientific articles, selecting relevant data, and summarizing findings), and comparison (for contrasting the gathered information). The research material consisted of scientific publications on the selected topic. **Results.** Venlafaxine can increase the levels of reactive oxygen species (ROS), consequently triggering processes that lead to mutations and carcinogenic changes at high concentrations, which may artificially enhance genotoxicity. The genotoxic effect of clomipramine may be mediated by oxidative stress—an imbalance between the production of free radicals and the body's ability to neutralize them through antioxidant systems. Clomipramine and its metabolites can generate free radicals that damage the genome, causing oxidative damage. Long-term use of fluoxetine may lead to the accumulation of its active metabolites in the body. At supratherapeutic concentrations (>50 mg per day), this psychotropic drug reduces mitochondrial function, manifesting as insufficient oxygen consumption by cells. This process increases anaerobic glycolysis activity and lactate production, ultimately potentially leading to apoptosis. **Conclusion.** The discussion of antidepressant genotoxicity introduces additional variables to consider within the framework of personalized psychopharmacology, where understanding the mechanisms of drug action and toxicity helps optimize treatment and minimize the risk of adverse effects. The genotoxic potential of the studied drugs results from a complex interplay between dosage, treatment duration, individual patient characteristics, and potential exposure to other factors. Strict adherence to recommended doses is crucial for minimizing the potential genotoxic effects of antidepressants. Further research involving longer observation periods, a broader range of methods, and consideration of pharmacokinetic properties of the drugs and their metabolites is necessary for a definitive assessment of their genotoxic impact.

Keywords: genotoxicity, antidepressants, genotoxic effects, psychotropic drugs.

Введение

Депрессия — это серьезное психическое заболевание, которое затрагивает миллионы людей во всем мире. Депрессия оказывает значительное влияние на физическое и психическое здоровье, а также на социально-экономическую жизнь человека. Вклад депрессивных расстройств в мировую статистику заболеваний постоянно растет. В настоящий момент, согласно данным ВОЗ, по всему миру от данного

расстройства страдает около 350 млн человек [14]. Антидепрессанты — один из вариантов медикаментозной терапии патологических состояний, связанных с депрессивными и другими психическими расстройствами. Данные средства способны модулировать нейротрансмиссию в моноаминергических системах, включающих серотонин, дофамин и норадреналин. Антидепрессанты оказывают влияние на уровень и

активность нейротрансмиттеров, изменяя их метаболизм или блокируя соответствующие рецепторы, что способствует улучшению настроения, уменьшению тревожности и повышению общего уровня функционирования. Антидепрессанты входят в число препаратов, наиболее часто назначаемых не только в психиатрии, но и в других медицинских специальностях [6,8].

Эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависят от индивидуальных особенностей метаболизма пациента, в том числе, активности ферментов, участвующих в расщеплении данных лекарственных препаратов [9,10]. В настоящее время для ряда назначаемых психотропных препаратов отмечены генотоксические свойства. Такие вещества могут провоцировать мутации в генах, способствовать развитию злокачественных новообразований, вызывать проблемы с вынашиванием беременности и увеличивать риск наследственных заболеваний. Генотоксические примеси могут также образовываться из-за нежелательных побочных реакций в процессе синтеза лекарственных препаратов [1,16].

Исследование мутаген-модифицирующей активности подобных лекарственных средств имеет важность для дальнейшей разработки путей их производства и безопасного применения. Понимание механизмов, через которые психотропные средства могут вызывать генетические повреждения, позволит врачам осуществлять подбор психотропных препаратов безопаснее и эффективнее, а также в мониторинге состояния здоровья пациентов. Осведомленность о генотоксичности назначаемых лекарственных средств может оказать влияние на выбор конкретного антидепрессанта и его дозировку.

Цель исследования – рассмотреть возможные генотоксические эффекты антидепрессантов, на примере используемых на территории РФ

препаратов: венлафаксин, кломипрамин и флуоксетин.

Материалы и методы исследования
В процессе проведения исследования были использованы следующие методы: синтез и анализ (при поиске и обработке научных статей, отборе необходимых сведений и их обобщение), сравнение (при сопоставлении выбранной информации). Материалом исследования послужили научные публикации по выбранной теме.

Результаты

Венлафаксин (1-[2-диметиламин-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексан-1-ол) – это антидепрессант, относящийся к классу ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Метаболизируется в печени с помощью фермента CYP2D6.

Информация об изменениях в молекуле ДНК под действием венлафаксина ограничена. Существуют данные об умеренных повреждениях ДНК под действием венлафаксина в гемоцитах голубых мидий (*Cerastoderma edule*) [11]. Эксперименты по генотоксичности в эритроцитах взрослых особей рыб данио-рерио (*Danio rerio*), подвергшихся воздействию различных концентраций венлафаксина не выявили значительных повреждений ДНК. Однако, было показано, что воздействие высоких доз венлафаксина (316,4-1000 мг/л) подавляет развитие эмбрионов данного вида рыб и приводит к их гибели через 24 часа [12]. С помощью метода ДНК-микроматрицы, примененного к человеческим лимфоцитам пациентов с депрессией, получавших венлафаксин, было обнаружено влияние на экспрессию некоторых генов [2]. Существуют также данные о том, что венлафаксин способен увеличивать количество активных форм кислорода (АФК), как следствие, инициировать процессы, приводящие к возникновению мутаций и канцерогенных изменений при высоких концентрациях (>100 мкМ) [17].

Важно учитывать, что перечисленные выше исследования не могут однозначно указывать на значительную

генотоксическую опасность для пациентов, получающих соответствующее лечение венлафаксином, поскольку наблюдаемые эффекты были вызваны воздействием более высоких доз венлафаксина, чем терапевтические (рекомендуемая начальная доза – 75 мг в сутки). Высокие концентрации могут искусственно усиливать наблюдаемый эффект, что не отражает реальную клиническую картину. Короткий период полувыведения препарата, составляющий примерно 5 часов, позволяет организму быстро вывести венлафаксин, минимизируя время воздействия на ДНК и, соответственно, снижает вероятность возникновения повреждений, поэтому риски проявления генотоксических повреждений в терапии невысоки. Тем не менее, отличия в результатах, полученных различными методами, подчёркивают необходимость использования широкого спектра генотоксикологических тестов. Кроме того, важно учитывать продолжительность наблюдения. Краткосрочные исследования могут не выявить повреждений, которые могут проявиться при длительном воздействии препарата. Таким образом, отсутствие обнаруженных повреждений в некоторых исследованиях не означает полного отсутствия генотоксического потенциала венлафаксина. Полученные результаты могут послужить сигналом о необходимости строго следовать рекомендованным дозировкам в рамках установленного диапазона, а также могут стать основанием для дальнейших исследований, касающихся длительного применения препарата [5,12].

Кломипрамин (3-хлор-5-(3-(диметиламино) пропил) –10,11-дигидро-5Н-дibenзо (b,f)-азепин) – это трициклический антидепрессант, обладающий выраженным влиянием на обратный захват серотонина, α-адреноблолирующим и противогистаминным действием. Кломипрамин хорошо всасывается из

ЖКТ при приеме внутрь (общая абсорбция около 90–95 %), но подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, в основном при участии фермента CYP2D6. Активный метаболит кломипрамина — норкломипрамин, в свою очередь, является очень мощным ингибитором норадреналина. Кломипрамин обладает высокой липофильностью и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [5]. Молекула кломипрамина содержит два бензольных кольца, которые способны участвовать в образовании свободных радикалов и взаимодействовать с клеточными структурами, в том числе, вызывать повреждения ДНК [15]. Для оценки генотоксических побочных эффектов кломипрамина было проведено исследование на соматических и половых клетках мышей, результаты которого указывали на увеличение хромосомных аберраций в красном костном мозге (ККМ) после ежедневного п/о введения в течение 30 дней в дозах 9.75, 13 или 32.5 мг/кг. При этом в случае 5-дневного применения данный эффект не наблюдался.

В процессе преобразования молекулы кломипрамина под действием CYP2E1, CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 образуются фенольные метаболиты, например, десметилкломипрамин (N-десметилкломипрамин). Эти производные могут подвергаться дальнейшей трансформации. Взаимодействие фенольных метаболитов кломипрамина с ДНК может приводить к образованию ДНК-аддуктов – ковалентных связей между метаболитом и молекулой ДНК. Эти аддукты могут нарушать структуру и функцию ДНК, вызывая мутации и, потенциально, приводя к развитию рака. После образования в печени, эти активные метаболиты попадают в клетки организма, где могут продолжать взаимодействовать с различными биомолекулами, помимо ДНК. Это может приводить к различным нежелательным эффектам, от повреждения клеточных

мембран до нарушения работы клеточных органелл [15,18]. В том числе генотоксический эффект может быть опосредован оксидативным стрессом – дисбалансом между образованием свободных радикалов и способностью организма их нейтрализовать антиоксидантными системами. Кломипрамин и его метаболиты могут генерировать свободные радикалы, которые повреждают геном, вызывая окислительное повреждение [15].

Флуоксетин ($\pm$)-N-Метил-гамма-[4-(трифторметил)фенокси]бензолпропана мин – это антидепрессант, принадлежащий к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Данный препарат широко используется для лечения пациентов с психическими расстройствами, такими как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и паническое расстройство [13]. Метаболизм флуоксетина в организме человека, в первую очередь, происходит с участием фермента CYP2D6 в печени. В ходе метаболизма данного препарата возможно образование свободных радикалов, которые способны участвовать в повреждении ДНК и других макромолекул [2].

Исследование, проведенное на эритроцитах нильской тилапии *Oreochromis niloticus*, показало, что при повышении концентрации флуоксетина с 10 мкг/л до 100, 1000 мкг/л, наблюдается его негативное влияние на структуру ДНК. Кроме того, было показано, что воздействие высоких доз этого психотропного препарата приводит к гибели нильской тилапии через 96 часов [3].

Важно учитывать, что наблюдаемый эффект проявления генотоксичности был обнаружен при более высокой дозе, чем терапевтически назначенная (рекомендуемая начальная доза – 20-50 мг в сутки). Это означает, что в рамках стандартного лечения риск генотоксичности, обусловленный приемом флуоксетина, остается

относительно низким. Тем не менее, длительное применение этого психотропного препарата может привести к кумуляции (накоплению) его активных метаболитов в организме. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, например, нарушение функций печени и почек может замедлять метаболизм и экскрецию флуоксетина и его метаболитов, что повышает вероятность развития генотоксических эффектов [3,13].

Действие флуоксетина в гипертерапевтических концентрациях (>50 мг в сутки) направлено на снижение митохондриальной функции, которое выражается в недостаточном потреблении кислорода клеткой. Этот процесс увеличивает активность анаэробного гликолиза и продукцию лактата, что в итоге может привести к апоптозу [13].

Обсуждение

Генотоксичность антидепрессантов – актуальная проблема, требующая глубокого анализа в психофармакологии. Понимание механизмов генотоксического действия этих препаратов важно для оптимизации лечения и снижения риска развития серьезных побочных эффектов. Генотоксический потенциал антидепрессантов – это сложная, многофакторная система, включающая дозировку, длительность приема, генетическую предрасположенность пациента, возраст, сопутствующие заболевания, наличие других лекарственных препаратов в терапии (включая лекарственные взаимодействия, приводящие к повышению концентрации действующего вещества или его метаболитов) и образ жизни (курение, употребление алкоголя, питание). Пациенты с замедленным метаболизмом подвергаются большему риску накопления препарата и, следовательно, усиления его потенциально генотоксического действия. Кроме того, некоторые антидепрессанты метаболизируются до активных

метаболитов (например, кломипрамин), которые могут обладать собственной генотоксичностью, превосходящей исходное вещество.

Современные методы генотоксикологического анализа, такие как микроядерный тест, анализ хромосомных aberrаций, кометный тест (анализ ДНК-повреждений) и анализ мутаций генов, позволяют оценивать различные типы ДНК-повреждений, вызываемых антидепрессантами. Однако, эти методы часто ограничены исследованиями «in vitro» и «in vivo» на животных, и перенос данных на человека требует осторожности.

Превышение рекомендованных доз значительно увеличивает риск генотоксического воздействия. Однако, даже при соблюдении всех рекомендаций, индивидуальные особенности пациента могут определять различный уровень чувствительности к генотоксическому эффекту. Дальнейшие исследования должны сосредоточиться на уточнении механизмов генотоксичности различных групп антидепрессантов, изучении взаимодействия психотропных препаратов с другими лекарственными средствами, а также разработке методов прогнозирования индивидуального риска генотоксического повреждения. Это позволит разработать более персонализированные подходы к лечению депрессии, минимизирующие потенциальные побочные эффекты и обеспечивающие максимальную эффективность терапии. Только комплексный подход, объединяющий

клинические наблюдения, экспериментальные исследования и биоинформационный анализ, позволит полностью раскрыть проблему генотоксичности антидепрессантов и разработать подход для обеспечения безопасной и эффективной психофармакологической терапии.

Выводы

1) Обсуждение генотоксичности антидепрессантов позволяет ввести дополнительные переменные для учета в контексте индивидуализированного подхода в психофармакологии, где понимание механизмов действия и токсичности препаратов помогает оптимизировать лечение и минимизировать риск неблагоприятных последствий.

2) Генотоксический потенциал рассмотренных лекарственных препаратов является результатом сложного взаимодействия между дозировкой, длительностью лечения, индивидуальными особенностями пациента и возможным воздействием других факторов.

3) Строгое соблюдение рекомендованных доз является крайне важным для минимизации потенциального генотоксического эффекта антидепрессантов.

4) Необходимы дальнейшие исследования, включающие более длительные периоды наблюдения, широкий спектр методов и учёт фармакокинетических особенностей препаратов и их метаболитов для окончательной оценки их генотоксического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнев А.Д., Еремина Н.В., Жанатаев А.К. и др. Генотоксичность психотропных лекарств в экспериментальных и клинических исследованиях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(10):7-16. doi: 10.17116/jnevro20221221017.
2. Кулес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А. и др. Фармакогенетика системы цитохрома P-450 и безопасность терапии антидепрессантам. 2014;(1):67-80.

3. Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П., Корюкина И.П., Данилова В.К., Осинцева М.В. Исследование возможного раздражающего действия флуоксетина при изучении токсичности. Пермский медицинский журнал. 2012;29(4):117-118.
4. Babynin E.V., Nuretdinov I.A., Gubskaya V.P. и др. Study of mutagenic activity of fullerene and some of its derivatives using His⁺ reversions of *Salmonella typhimurium* as an example. Russian Journal of Genetics. 2002;38(4):453-457.

5. Bykov Y.V., Bekker R.A. Anafranil (clomipramine): A New Look on An Old Drug. 2020;22(2):41–50.
6. Ebert U. Basic Mechanisms of Psychotropic Drugs. 2002;43(2):2–7. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.043s2002.x.
7. Elmorsy E., Al-Ghafari A., Almutairi F. et al. Antidepressants are cytotoxic to rat primary blood brain barrier endothelial cells at high therapeutic concentrations. Journal of Toxicology in Vitro. 2017;(44):154–163. doi:10.1016/j.tiv.2017.07.011.
8. Henssler J., Heinz A., Brandt L. et al. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. 2019;116(20):355–361. doi: 10.3238/arztebl.2019.0355.
9. Khokhlov L.K., Lukyanov N.E. Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies 2019;4(2): 33–34. doi:10.29413/ABS.2019-4.2.5.
10. Locher C., Koechlin H., Zion S.R. et al. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis 2017;74(10):1011–1020. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2432.
11. Madrigal-Bujaidar E., Paniagua-Pérez E.R., Rendón-Barrón M.J. et al. Investigation of the DNA Damage and Oxidative Effect Induced by Venlafaxine in Mouse Brain and Liver Cells. 2022;10(12):737. doi: 10.3390/toxics10120737.
12. Oliveira A.C., Fascineli M.L., Oliveira P.M. Et al. Multi-level toxicity assessment of the antidepressant venlafaxine in embryos/larvae and adults of zebrafish (Danio rerio). 2023;46(3):1–4. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2022-0377.
13. Sayed A.E.-D.H, Mahmoud U.M., Mekkawy I.A. Erythrocytes alterations of monosex tilapia (Oreochromis niloticus, Linnaeus, 1758) produced using methyltestosterone. The Egyptian Journal of Aquatic Research. 2015;42(1):83–90. doi:10.1016/j.ejar.2015.10.004.
14. Shorey S., Debby N.E., Wong H.C. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. 2022;61(2):287–305. doi: 10.1111/bjc.12333.
15. Su R., Zhang J., Yin L. et al. Investigation into variation of endogenous metabolites in bone marrow cells and plasma in C3H/He mice exposed to benzene. 2014;15(3):4994–5010. doi: 10.3390/ijms15034994.
16. Sumanth M., Swetha S., Narasimharaju K. et al. Genotoxicity testing of Lipovedic-A polyherbal anti-hypercholesterolemic drug. 2016;4(8):1189–1192.
17. Tzanakaki M., Guazzelli M., Nimatoudis I. et al. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. 2000;15(1):29–34. doi: 10.1097/00004850-200015010-00004.
18. Várkonyi A., Kelsey K., Semey K. et al. Polyphenol associated-DNA adducts in lung and blood mononuclear cells from lung cancer patients. 2006;236(1):24–31. doi: 10.1016/j.canlet.2005.04.034.
19. Vijitkul P., Kongsema M., Toommakorn T. et al. Investigation of genotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity in erythrocytes of Nile tilapia (Oreochromis niloticus) after fluoxetine exposure. 2022;9:588–596. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.03.031.

АЛЬВЕОКОККОЗ ЛЕГКИХ У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пацукова Н.В.

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»

Авторы:

Наталья Валерьевна Пацукова - врач-кардиолог кардиологического отделения регионального сосудистого центра БУЗОО «Областная клиническая больница»

Автор, ответственный за переписку:

Наталья Валерьевна Пацукова - врач-кардиолог кардиологического отделения регионального сосудистого центра БУЗОО «Областная клиническая больница» г.Омск, kardiologpatsukova@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-14-18

Альвеококкоз – редкое паразитарное заболевание, вызываемое личиночной стадией гельминта *Alveococcus multilocularis*. Альвеококкоз характеризуется инфильтративным ростом паразитарных тканей с поражением различных органов и метастазированием. В связи с длительным хроническим и порой бессимптомным течением альвеококкоз может приводить к тяжелым органным и системными нарушениями, к инвалидности и нередко гибели больного. Важное значение имеет диагностика альвеококкоза на начальной стадии болезни, которая позволяет начать своевременное лечение и улучшить прогноз. Трудность диагностики альвеококкоза заключается в длительном бессимптомном течении и наличии «масок» других заболеваний. Представлен клинический случай альвеококкоза у молодого мужчины. Уникальность случая заключается в поражении легких без первичного поражения печени.

Ключевые слова: альвеококкоз, легкие, перикардит, острый коронарный синдром.

PULMONARY ALVEOLAR ECHINOCOCCOSIS IN A YOUNG MALE: A CLINICAL CASE REPORT

Patsukova N.V.

Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

Alveolar echinococcosis is a rare parasitic disease caused by the larval stage of the helminth *Alveococcus multilocularis*. This condition is characterized by the infiltrative growth of parasitic tissue, affecting various organs and exhibiting metastatic spread. Due to its prolonged, often asymptomatic course, alveolar echinococcosis can lead to severe organ and systemic dysfunction, disability, and, in many cases, death. Early diagnosis is crucial, as it enables timely treatment and improves prognosis. However, diagnosing alveolar echinococcosis is challenging due to its long asymptomatic phase and its ability to mimic other diseases. This article presents a clinical case of alveolar echinococcosis in a young male. The uniqueness of this case lies in the primary lung involvement without initial liver infestation.

Keywords: alveolar echinococcosis, lungs, pericarditis, acute coronary syndrome.

ВВЕДЕНИЕ. Гельминты и болезни, которые они вызывают, сопутствуют человеческой цивилизации с момента ее зарождения. Первые сведения о поражении человека паразитическими червями обнаружены в древнейших исторических памятниках [1].

В современном мире пораженность населения гельминтозами крайне высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта цифра может приближаться к 4 млрд. На территории Российской Федерации зарегистрировано более 70 видов гельминтов, ежегодно заболевают более 1,5 млн человек, большая часть из них – дети [2].

К менее распространенным, но наиболее опасным гельминтозам относится альвеолярный эхинококкоз (альвеококкоз), который характеризуется развитием кистозных образований, склонных к инфильтративному росту и метастазированию. Впервые в 1852 году немецкий ученый Franz Buhl описал альвеококкоз, спустя три года немецкий ученый Rudolf Virchow доказал паразитарный характер заболевания, обнаружив протосколексы при микроскопическом исследовании [3].

Максимальное число случаев альвеококкоза зарегистрировано в Алтайском крае, Республике Башкортостан, Новосибирской, Кемеровской областях, Москве [4, 5]. Городские и сельские жители подвержены заболеванию в равных долях.

Возбудителем альвеококкоза является *Alveosoccus multilocularis*, небольшая цестода длиной до 4 мм. Основные хозяева альвеококка – плотоядные животные (лисицы, песцы, кошки, собаки), промежуточные – грызуны и человек как биологический тупик. Источник инфекции для человека – основные хозяева, которые с фекалиями выделяют яйца альвеококка в окружающую среду. Заражение происходит при заносе яиц альвеококка в рот при охоте, обработке шкур и разделке

туш убитых животных, употреблении в пищу лесных ягод и фруктов, обсемененных яйцами альвеококка [6, 7]. Особенностью личиночной формы альвеококка являются инфильтративный рост и способность к метастазированию, что ставит альвеококкоз практически в один ряд со злокачественными опухолями. В большинстве случаев первично поражается печень. Возможно метастазирование в лимфатические узлы, легкие, головной мозг, кости скелета [8, 9]. Частота возникновения метастазов по данным различных авторов варьирует от 6 до 25% случаев [5, 10]. Распространение альвеококка в организме человека из первичного очага может осуществляться несколькими путями: гематогенно, по лимфатическим сосудам, желчным протокам, межтканевым промежуткам, а также контактным способом [9, 10]. Наиболее частой зоной метастазирования альвеококка являются легкие. Частота их поражения составляет по данным различных авторов от 2 до 13% [8, 9]. Некоторые авторы признают возможность первичной внепеченочной локализации альвеолярного эхинококка. Опубликовано несколько клинических случаев, когда выявлен альвеококк легких, правой почки, мышц правой щеки, грудины, позвоночника, плевры без поражения печени [10]. Эти данные дают основание предположить, что альвеолярный эхинококкоз не всегда первично поражает печень.

В виду медленного роста паразитарного узла (иногда в течение нескольких десятков лет) альвеококкоз длительное время течет бессимптомно. В клинически выраженной стадии симптоматика малоспецифична и определяется объемом паразитарного поражения, его локализацией и наличием осложнений. Метод и эффективность лечения альвеококкоза зависят от многих факторов: объем образования, наличие метастазов, состояния пораженных органов и систем. При возможности проводят тотальное хирургическое

удаление альвеококкового узла. Учитывая возможность метастазов в отдаленные органы, химиотерапия альвеококкоза является не радикальным, но желательным методом лечения [11, 12].

В данной работе приведено описание случая альвеококкоза легких у молодого мужчины.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 40 лет, проживающий на территории г. Омска, в порядке неотложной помощи был доставлен в БУЗОО «Областная клиническая больница» в тяжелом состоянии с жалобами на дискомфорт в области шеи, левой половине грудной клетки, усиливающейся при глубоком дыхании. Предварительный диагноз – «ИБС: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST».

Из анамнеза известно, что пациент в течение 10 лет наблюдается у пульмонолога с диагнозом «Саркоидоз легких». Ранее проводили лечение глюкокортикостероидами, бронхолитиками. На момент поступления терапию не получал, рекомендовано наблюдение у пульмонолога. В сентябре 2020 г. при контроле мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выявлены множественные очаговые изменения обоих легких, внутригрудная лимфоаденопатия. Одышка и кашель пациента не беспокоили. Несколько лет назад пациенту была выполнена частичная резекция печени по поводу эхинококкоза (диагноз подтвержден гистологически).

Резкое ухудшение состояния пациента – накануне поступления в стационар, когда появилась интенсивная давящая боль в области сердца с иррадиацией в шейный, грудной отдел позвоночника, усиливающаяся при дыхании, появилось чувство нехватки воздуха.

При осмотре: рост – 178 см, масса тела – 87 кг. Состояние тяжелое, сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго). Кожный покров обычной окраски,

умеренной влажности, чистый. При аускультации легких – дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет, частота сердечных сокращений – 100 в минуту. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков не было.

Результаты лабораторных исследований при поступлении: ОАК – лейкоцитоз ($16,4 \cdot 10^9$ л) со сдвигом лейкоформулы влево (палочкоядерные 10%), ускорение СОЭ (13 мм/ч); биохимический анализ крови, тропонины (I, T), общий анализ мочи – норма.

Результаты инструментальных исследований при поступлении.

Электрокардиография – синусовая тахикардия, 100 ударов в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, метаболические изменения в миокарде.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) – полости сердца не увеличены, сократительная способность миокарда удовлетворительная, клапанный аппарат сердца без видимых изменений. Небольшой выпот в полости перикарда (эхо-свободное пространство за правым предсердием – 0,5-0,6 см, в области верхушки левого желудочка – 0,4 см).

МСКТ ОГК – признаки многочисленных очаговых образований в обоих легких с мелкими кальцинированными фрагментами; перицессуральные инфильтраты в верхних отделах обоих легких; справа – с признаками центрального распада. Рекомендован дифференциальный диагноз легочно-медиастинальной формой саркоидоза с инфильтративным туберкулезом.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – признаки диффузных изменений в печени и поджелудочной желез. Очаговых образований в печени не выявлено.

Для уточнения диагноза пациент госпитализирован в кардиологическое отделение.

С целью исключения туберкулеза легких выполнен диаскин-тест, получен отрицательный результат.

Через 4 дня на фоне лечения у пациента выросла одышка, появилось чувство нехватки воздуха в покое. При ЭхоКГ-контроле – уменьшение размеров полостей сердца, значительный выпот в полости перикарда с признаками сдавления (эхо-свободное пространство по задней стенке левого желудочка – 2,6 см, в области верхушки левого желудочка – 2,1 см).

Консультация кардиохирурга:

пациенту показано дренирование полости перикарда. Через межреберье в полость перикарда введен центральный венозный катетер B-BRAUN Certofix Mono V420 с дополнительными отверстиями. По дренажу получен мутноватый желто-коричневый экссудат. Катетер оставлен в полости, подшит, подсоединен стерильный контур для сбора экссудата.

При микроскопическом исследовании перикардального экссудата атипичные клетки не обнаружены, преобладали нейтрофилы, положительная проба Ривальта.

Учитывая прогрессирование инфильтративного процесса и признаки распада в легких, решением консилиума пациент был переведен в отделение торакальной хирургии для проведения диагностической торакотомии с биопсией плевры, легкого и перикарда.

Оперативное вмешательство:

боковая торакотомия слева, пневмолиз, ревизия плевральной полости, атипичная резекция верхней доли (биопсия), биопсия плевры, резекция перикарда (биопсия), санация дренирование левой плевральной полости. При ревизии левой плевральной полости выявлен умеренный спаечный процесс, представленный спайкой в проекции верхушки. Плевра гиперемирована с налётом фибрина, множество

высыпаний по всей поверхности лёгкого и париетальной плевры. При пальпации в толще паренхимы левого лёгкого определялось множество объёмных образований, плотной консистенции, неправильной формы, до 1,5 см в диаметре. Из плевральной полости удалено до 500 мл серозного содержимого (взяты посевы). Аппаратом УО-60 выполнена атипичная резекция S5 (биопсия). При ревизии перикард гиперемирован, напряжён. Толщина перикарда до 1 см с налётом фибрина. Из полости перикарда выделено до 200 мл серозного содержимого. Выполнена частичная резекция перикарда (биопсия).

Гистологическое исследование макропрепарата (фрагмент №1) – альвеококкоз.

Заключительный диагноз: Альвеококкоз легких.

На 18 сутки после оперативного лечения пациент выписан домой с положительной динамикой. Назначены противогельминтные, антигистаминные препараты. Рекомендован контроль МСКТ ОГК с последующей консультацией торакального хирурга, наблюдение инфекциониста.

ОБСУЖДЕНИЕ. В связи с низкой настороженностью медицинских работников и неспецифической симптоматикой альвеококкоз длительное время остается не диагностированным. Зачастую диагноз гельминтоза ставится на позднем сроке заболевания, когда развиваются необратимые изменения органов и систем, ведущие к инвалидизации больного и порой – к фатальному исходу [7, 8].

Большую роль в предотвращении развития гельминтозов имеет осведомленность населения о путях, факторах передачи и мерах профилактики инфекции, а также настороженность врачей в отношении данного заболевания.

Описанный клинический случай демонстрирует хроническое течение

альвеококкоза с неспецифической симптоматикой, что затруднило раннюю диагностику и начало своевременного лечения. У данного пациента альвеококкоз манифестировал под «маской» острого сердечно-сосудистого

заболевания и перикардитом неуточненной этиологии, что подтверждает важность дифференциальной диагностики в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова, И. В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия / И. В. Давыдова // *Consilium Medicum*. – 2017. – №19, вып. 8. – С. 32–40.
2. Коколова, Л. М. *Alveococcus multilocularis*: источники и факторы передачи возбудителей / Л. М. Коколова // *Ветеринарная патология*. – 2019. – №1, вып. 67. – С. 10–17.
3. Биттиров, А. М. Роль диких плотоядных, парнокопытных и грызунов в эпизоотологии эхинококкоза и альвеококкоза / Биттиров А. М., Кабардиев С. Ш., Биттирова А. А. // *Теория и практика инновационного развития аграрной науки: материалы научн. работ д-ра биол. наук, проф. Биттирова Анатолия Мурашевича (посвящается 55-летию со дня рождения); Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт*. – Махачкала: Издат. дом «Эпоха», 2014. – С. 425–429.
4. О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации: Письмо от 24.12.2013 г. № 01/14780-13-32 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1097 (дата обращения: 02.04.2024).
5. Степанова, Ю. А. Альвеококкоз печени: возможности ультразвукового исследования на этапах комбинированного хирургического лечения / Ю. А. Степанова, Д. А. Ионкин, О. И. Ашивкина // *Доктор.Ру*. – 2016. – Т. 118, №1. – С. 74–79.
6. Акешов, А. Ж. Совершенствование оперативного лечения при альвеококкозе / А. Ж. Акешов, А. Макамбаев кызы // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. – 2017. – № 1. – С. 97–99.
7. Бушунова, А. Е. Современные аспекты диагностики и лечения альвеококкоза / А. Е. Бушунова, А. В. Чжао // *Высокотехнологическая медицина*. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 36–44.
8. Канаева, О. А. Альвеококкоз: трудности ранней диагностики. / О. А. Канаева, Е. С. Фролова // *Consilium Medicum*. – 2015. – №8, вып. 2. – С. 12–20.
9. Полетаева, О. Г. Применение Тест-системы ИФА с антигеном эхинококка цистного для диагностики эхинококкоза альвеолярного (многокамерного, 90 альвеококкоза) / О. Г. Полетаева, Т. В. Старкова, Е. А. Коврова // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. – 2011. – № 2. – С. 44–45.
10. Богданов, А. В. Рентгеновская компьютерная томография и магнитнорезонансная томография в диагностике альвеококкоза / А. В. Богданов // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 119–122.
11. Козлов, С. С. Клинический опыт длительной антигельминтной терапии у больных альвеококкозом / С. С. Козлов, К. В. Жданов, С. А. Алентьев // *Инфекционные болезни*. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 157–161.
12. Альперович, Б. И. Повторные операции при альвеококкозе / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало, М. С. Скурлатов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 110–115.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ПЕРЕГРУЗОК И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ У РАБОТНИКОВ КРУПНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ Г. НОВОСИБИРСКА И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Радоуцкая Е.Ю., Онищук Я.И., Свечкарь П.Е., Шмыгун М.В.

Федеральное бюджетное учреждение науки Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Авторы:

Радоуцкая Елена Юрьевна, к.м.н. врач невролог клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора <https://orcid.org/0000-0002-6476-7951> SPIN-код: 4999-3446

Онищук Ярослава Игоревна, врач невролог клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора <https://orcid.org/0000-0002-7343-4809> SPIN: 1859-7874

Свечкарь Полина Евгеньевна, главный врач клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний, ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора <https://orcid.org/0000-0001-7419-2752> SPIN: 9498-5077

Шмыгун Маргарита Владимировна, врач дерматолог клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора <https://orcid.org/0009-0005-9920-3231>

Автор, ответственный за переписку:

Радоуцкая Елена Юрьевна, к.м.н. врач-невролог клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7 elena_doctor@mail.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-19-24

Резюме

Выявлено, что заболевания позвоночника у водителей большегрузных автомобилей, машинистов экскаваторов, машинистов электромостовых кранов протекают в виде рефлекторных и компрессионно-ишемических синдромов, при первичной экспертизе при подозрении на вибрационную болезнь в большинстве случаев диагностируется сразу 2 степень вибрационной болезни, формирование вертеброгенной патологии находится в прямой корреляции с длительностью воздействия производственных факторов, увеличение стажа работы способствует нарастанию неврологического дефицита от рефлекторных синдромов до радикулопатий, наиболее частыми изменениями при проведении электронейромиографии верхних и нижних конечностей являются поражения вегетативных и сенсорных волокон периферических нервов и спинномозговых корешков.

Ключевые слова: условия труда, вибрационная болезнь, вертеброгенная патология, машинисты экскаваторов, водители большегрузных автомобилей, машинисты кранов.

FEATURES OF PROFESSIONAL PATHOLOGY FROM INFLUENCE OF PHYSICAL OVERLOAD AND FUNCTIONAL OVERSTRESS IN WORKERS OF LARGE INDUSTRIAL ENTERPRISES NOVOSIBIRSK AND NOVOSIBIRSK REGION

Radoutsckaya E.Yu., Onischuk Ya.I., Svechkar P.E., Shmygun M.V.

Federal Budgetary Institution of Science Novosibirsk Research Institute of Hygiene of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare

Resume. It has been revealed that spinal diseases in drivers of heavy trucks, excavator drivers, electric bridge crane drivers occur in the form of reflex and compression-ischemic syndromes, in a primary examination of suspected vibration disease, in most cases, the degree of vibration disease is diagnosed immediately, the formation of vertebral pathology is in direct the correlation with the duration of exposure to production factors, an increase in work experience contributes to the increase in neurological From deficits from reflex syndromes to radiculopathies, the most frequent changes when conducting electroneuromyography of the upper and lower extremities are lesions of the autonomic and sensory fibers of the peripheral nerves and spinal roots.

Keywords: working conditions, vibration disease, vertebral pathology, excavator drivers, drivers of heavy trucks, crane drivers.

Введение

По данным Росстата, численность работающего населения в Российской Федерации (РФ) в 2020 г. составила 74,5 млн человек. Число работающих в условиях воздействия вредных и (или) опасных веществ и производственных факторов с риском развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний — 12 млн (16%) человек. Причем, Сибирский федеральный округ по последнему показателю в абсолютных значениях занимает 3 место после Приволжского и Центрального федеральных округов соответственно. В структуре профессиональной патологии частота профессиональных поражений от воздействия физических факторов стабильно высокая. Значительное место среди данных поражений занимают заболевания опорно-двигательного аппарата, развитие которых связано с тяжестью трудового процесса (физические перегрузки, функциональное перенапряжение), воздействием общей вибрации. [1]. Ведущее место в данной нозологии занимают вертеброгенные синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими изменениями шейной и пояснично-крестцовой локализации, такие как мышечно-тонические и компрессионно-корешковые. Вертеброгенная патология (радикулопатия пояснично-крестцового уровня) входит также в структуру вибрационной болезни от воздействия общей вибрации. [2,3,4,5].

Согласно современному перечню профессиональных заболеваний. Синдромология вертеброгенных заболеваний от физических перегрузок и функционального перенапряжения следующая [6]:

4.4.1. Мышечно-тонический (миофасциальный) синдром шейного уровня М53.1.

4.4.2. Радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) шейного уровня М 54.1.

4.4.3. Миелорадикулопатия шейного уровня М 53.8.

4.4.4. Мышечно-тонический (миофасциальный) синдром пояснично-крестцового уровня М 54.5.

4.4.5. Радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) пояснично-крестцового уровня М 54.3.

4.4.6. Миелорадикулопатия пояснично-крестцового уровня М 53.8.

Вертеброгенный синдром в структуре вибрационной болезни:

2.6.2. Вибрационная болезнь (Т75.2), связанная с воздействием общей вибрации:

- проявления: периферический ангиодистонический синдром (в том числе синдром Рейно), полинейропатия верхних и нижних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями, полинейропатия конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня, церебральный ангиодистонический синдром.

Цель исследования – изучение особенностей профессиональной патологии от воздействия физических перегрузок и функционального перенапряжения у работников некоторых профессий крупных промышленных предприятий г. Новосибирска и Новосибирской области.

Материалы и методы. Обследовано 73 пациента, которым были установлены первичные профессиональные заболевания от воздействия общей вибрации, физических перегрузок и функционального перенапряжения в течение 5 лет (2018-2022 гг.) в клинике профессиональной патологии «Новосибирского НИИ гигиены».

Среди обследованных 51 человек мужского пола, 22 человека - женского. Возраст мужчин от 40 до 62 лет (средний возраст $54,5 \pm 5,1$ года), возраст женщин от 43 до 62 лет (средний возраст $52,6 \pm 4,8$ лет).

По профессиональному составу среди пациентов мужского пола 25 водителей большегрузных автомобилей и 26 машинистов экскаваторов; все обследуемые лица женского пола - машинисты электромостовых кранов. Стаж работы в профессии составил у мужчин от 7 до 36 лет (средний стаж $23,8 \pm 3,2$ года), у женщин от 9 до 38 лет (средний стаж $25,5 \pm 3,7$ лет).

Профессиографический анализ медицинской документации пациентов включал изучение профессионального маршрута, санитарно-гигиенических характеристик условий труда обследуемых с выделением ведущих вредных факторов трудового процесса, данных периодических медицинских осмотров в течение трудового процесса.

Исследования проводились по общепринятым методикам.

В программе клинического исследования использовались соматическое, неврологическое, нейроортопедическое обследование. Всем пациентам были проведены нейровизуализация – магнитно-резонансное исследование шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника,

электронейромиография мышц и нервов верхних и нижних конечностей, а также полный комплекс общеклинических исследований.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью электронных таблиц Microsoft и программы Statistica10.

Результаты и обсуждение. При анализе профессиональной патологии, установленной обследуемым, выявлено, что среди водителей большегрузных автомобилей почти у половины (48%) – вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня); у трети водителей (32%) – 2 заболевания – компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня, у двух (8%) – компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня, у двух (8%) – сочетание вибрационной болезни от воздействия общей вибрации и мышечно-тонических синдромов шейного уровня, у одного пациента (4%) – 3 заболевания – вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (полинейропатия конечностей), компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня.

Профессиональная патология у машинистов экскаваторов распределена следующим образом: 12 пациентов (46,2%) – 2 заболевания – компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня 10 пациентов (38,5%) – вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня), у двух пациентов (7,7%) – 3 заболевания – вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (полинейропатия конечностей),

компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня, у двух (7,7%) - компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня.

Среди женщин у восьми пациенток (36,4%) было выявлено сочетание мышечно-тонических синдромов шейного и пояснично-крестцового уровней, у семи (31,8%) - вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня), у пяти (22,7%) - 2 заболевания – компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня, у одной (4,5%) - 3 заболевания – вибрационная болезнь 2 степени от воздействия общей вибрации (полинейропатия конечностей), компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня и мышечно-тонические синдромы шейного уровня, и у одной (4,5%) - компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового уровня.

Клиническая картина вертеброгенной патологии в 100% случаев была подтверждена данными нейровизуализации: у всех пациентов выявлены признаки спондилоартроза шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, чаще 2 степени, у 68 больных (93,2%) – пролабирование межпозвонковых дисков (протрузии, грыжи). 34 пациента (46,6%) имели стеноз позвоночного канала, обусловленный дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

Клинически выявленные вегетативно-сенсорная полинейропатия конечностей или корешковые синдромы шейного либо пояснично-крестцового уровней подтверждены изменениями при электронейромиографическом исследовании периферических нервов и спинного мозга.

Из сопутствующей соматической патологии у 72,6% обследованных диагностирована гипертоническая болезнь: 38 мужчин (74,5%) и 15 женщин (68,2%), на втором месте по частоте (58,9%) – патология суставов – деформирующие остеоартрозы, полиостеоартрозы: 27 мужчин (52,9%) и 16 женщин (72,7%).

При анализе санитарно-гигиенических характеристик условий труда выявлено, что основными условиями для формирования вертеброгенной патологии и патологии периферической нервной системы у машинистов экскаваторов, водителей большегрузных автомобилей и машинистов крана являлись воздействие общей вибрации и вредных производственных факторов, характеризующих тяжесть трудового процесса, таких как динамические физические нагрузки, фиксированная рабочая поза, а также неблагоприятный охлаждающий микроклимат. Общая вибрация классифицировалась как вредная 1 степени у 22 обследованных (30,2%) – 9 мужчин и 13 женщин, вредная 2 степени у 40 обследованных (54,8%) – 33 мужчины и 7 женщин, вредная 3 степени у 7 обследованных (9,6%) – все мужчины; у 2 мужчин и 2 женщин общая вибрация классифицировалась как 2 класс опасности. Тяжесть труда была вредной 1 степени у 19 обследованных (26%) – 4 мужчины, 15 женщин, вредной 2 степени у 43 обследованных (58,9%) – все мужчины; у 11 обследованных (4 мужчины, 7 женщин) класс опасности определен как 2. Обращает внимание, что при первичном установлении диагноза вибрационной болезни от воздействия общей вибрации, диагностируется 2 степень, минуя первую. Это может свидетельствовать как о качестве проводимых периодических медицинских осмотров, так и о желании пациентов доработать в профессии до льготного стажа выхода на пенсию, в связи с чем работники скрывают истинное состояние, не предъявляя на осмотрах жалоб, а также занимаются самолечением. При оценке течения заболеваний и клинической картины в зависимости от

стажа выявлены следующие особенности - чем больше стаж работы, тем более часто диагностируются компрессионно-ишемические синдромы пояснично-крестцового и шейного уровня, при стаже от 10 до 17-20 лет – чаще рефлекторные синдромы этой же локализации.

Выводы:

1. Заболевания позвоночника у водителей большегрузных автомобилей, машинистов экскаваторов, машинистов электромостовых кранов протекают в виде рефлекторных и компрессионно-ишемических синдромов.
2. Согласно санитарно-гигиеническим характеристикам условий труда класс условий труда практически у всех обследованных по общей вибрации соответствует вредному 1, 2 и 3 степеней; по тяжести трудового процесса, включающего физические перегрузки, неудобную рабочую позу, соответствует вредному 1 и 2 степеней.
3. При первичной экспертизе пациента с подозрением на вибрационную болезнь в подавляющем большинстве случаев устанавливается сразу 2 степень вибрационной болезни.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Izmerov I.F. Occupational pathology: national guidance / Ed. I. F. Izmerova. - Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian (Измеров И.Ф. Профессиональная патология: национальное руководство / Под ред. И. Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Andreeva O.K., Nurbaeva D.ZH. Miofascialny syndrome in clinic of occupational diseases. In: Materialy IX Vserossiyskogo kongressa «Professiya i zdorov'e» i IV Vserossiyskogo s"ezda vrachej-profpatologov. Moscow, 2010. pp.25-26. Russian (Андреева О.К., Нурбаева Д.Ж. Миофасциальный синдром в клинике профессиональных заболеваний. В кн.: Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов. М., 2010. с.25-26).
3. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 04/12/2011 N 302n (ed. dated 05/18/2020) "On approval of lists of harmful and (or) hazardous production factors and works, during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the Procedure for mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in heavy work and at work with harmful and

4. Формирование вертеброгенной патологии находится в прямой корреляции с длительностью воздействия производственных факторов. Увеличение стажа работы способствует нарастанию неврологического дефицита от рефлекторных синдромов до радикулопатий.

5. Наиболее частыми изменениями при проведении электронейромиографии верхних и нижних конечностей являются поражения вегетативных и сенсорных волокон периферических нервов и спинномозговых корешков.

6. Выявленные клинические особенности профессиональной патологии у водителей большегрузных автомобилей, машинистов экскаваторов, машинистов кранов крупных промышленных предприятий позволят разработать методические рекомендации по проведению предварительных и периодических осмотров, профилактических и реабилитационных мероприятий.

7.

(or) dangerous working conditions" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 10/21/2011 N 22111) Russian (Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 18.05.2020) "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111)

4. Otorbaeva M.B. Influence of production factors on formation of the combined vertebrogeny pathology and vibration disease at miners (the review of literature). Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya 2003; 10: 13-16. Russian (Оторбаева М.Б. Влияние производственных факторов на формирование сочетанной вертеброгенной патологии и вибрационной болезни у горнорабочих (обзор литературы). Медицина труда и пром. экол. 2003; 10: 13-16).

5. ZHeglova A.V., Rushkevich O.P., Lucenko L.A. The system of prevention of professional and general

pathology at the large industrial enterprises. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii* 2009; 2: 44-46. Russian (Жеглова А.В., Рушкевич О.П., Луценко Л.А. Система профилактики профессиональной и общей патологии на крупных промышленных предприятиях. *Здравоохран. Рос. Федерации* 2009; 2: 44-46).

6. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 04/27/2012 No. 417n "On approval of the list of occupational diseases" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 05/15/2012 No. 24168) Russian Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 N 417н "Об утверждении перечня профессиональных заболеваний" (Зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2012 N 24168)

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВЕРОЯТНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Трухан Д.И., Сулимов А.Ф.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, город Омск, улица Ленина, дом 12. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, город Омск, улица Ленина, дом 12. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

Автор, ответственный за переписку:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, город Омск, улица Ленина, дом 12. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-25-33

Резюме. Заболевания щитовидной железы по распространенности делят лидерство с сахарным диабетом, заметно превосходя другие эндокринные нарушения. При заболеваниях щитовидной железы часто выявляются различные орофациальные изменения.

В первой части обзора мы провели поиск источников, опубликованных до 01.10.2024, в базах PubMed, Scopus и научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU с целью дополнения уже известных изменений органов и тканей полости рта при заболеваниях щитовидной железы. Во второй части обзора нами проведен поиск источников, опубликованных до 01.10.2024, в базах PubMed и Scopus с целью выяснения связи заболеваний ЩЖ и патологии пародонта. Найденные данные свидетельствуют в пользу наличия двусторонней связи между заболеваниями пародонта и щитовидной железы, но предполагают дальнейшие исследования в этом направлении.

Знание интернистом и стоматологом орофациальных проявлений заболеваний щитовидной железы улучшит диагностику и повысит эффективность лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы и стоматологическими заболеваниями, в том числе и с болезнями пародонта.

Ключевые слова: болезни щитовидной железы, орофациальные проявления, патология пародонта, пародонтит, коморбидность

THYROID DISEASES: OROFACIAL MANIFESTATIONS AND PROBABLE COMORBIDITY WITH PERIODONTAL DISEASES

Trukhan D.I. , Sulimov A.F.

Omsk State Medical University

Thyroid diseases share the lead in prevalence with diabetes mellitus, significantly exceeding other endocrine disorders. Thyroid diseases often reveal various orofacial changes.

In the first part of the review, we searched for sources published before 01.10.2024 in the PubMed, Scopus and scientific electronic library eLIBRARY.RU databases in order to supplement the already known changes in the organs and tissues of the oral cavity in thyroid diseases. In the second part of the review, we searched for sources published before 01.10.2024 in the PubMed and Scopus databases in order to clarify the relationship between thyroid diseases and periodontal pathology. The data found indicate the presence of a two-way relationship between periodontal and thyroid diseases, but suggest further research in this direction.

Knowledge of the orofacial manifestations of thyroid diseases by the internist and dentist will improve diagnostics and increase the effectiveness of treatment of patients with thyroid diseases and dental diseases, including periodontal diseases.

Keywords: thyroid disease, orofacial manifestations, periodontal pathology, periodontitis, comorbidity

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из приоритетных мест в клинической эндокринологии. ЩЖ - орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит лидерство с сахарным диабетом, заметно превосходя другие эндокринные нарушения [1]. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние десятилетия в связи с ростом йод-дефицитных состояний и последствиями аварий на АЭС в конце XX века и текущем столетии [2].

Единой общепринятой классификации заболеваний ЩЖ не существует. Наиболее обоснована и распространена классификация, в основу которой положено функциональное состояние этого органа. В соответствии с данной классификацией выделяют: синдром тиреотоксикоза; синдром гипотиреоза; болезни ЩЖ без нарушения ее функции [1,3]. Синдром тиреотоксикоза — клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ (гипертиреоз).

Орофациальные проявления заболеваний щитовидной железы.

При заболеваниях ЩЖ часто выявляются различные орофациальные изменения [4]. Так при тиреотоксикозе (гипертиреозе) у пациентов наблюдаются множественный кариес с преимущественной локализацией в

пришеечной области, катаральный гингивит, стоматит, десквамативный глоссит, жжение слизистой (глоссодиния), снижение вкусовой чувствительности. Нитевидные сосочки языка сглажены, может быть неравномерная десквамация эпителия. Слизистая щек по линии смыкания зубов мутная. Клиническая картина может напоминать экссудативную форму эксфолиативного хейлита. При сопутствующей артериальной гипертензии возможно возникновение геморрагических пузырей на слизистой оболочке полости рта [5, 6].

При гипотиреозе своеобразный вид имеет лицо пациента: губы и нос утолщены, резко отечные верхние веки (могут почти закрывать глазную щель), выражение лица безразличное, «туповатое». Отмечаются личностные изменения: общая психическая вялость, отсутствие интереса к окружающему, снижение и потеря памяти. Язык увеличен (макроглоссия), складчатый, с отпечатками зубов по латеральным поверхностям. Пациенты могут предъявлять жалобы на затрудненную речь, ее замедление. Голос становится глухим, сиплым, вследствие набухания слизистой оболочки гортани. Отек сочетается с сухостью кожи и слизистых. Зубы поражены множественным кариесом с локализацией в пришеечной области. В детском возрасте могут наблюдаться задержка прорезывания зубов, незаращение небного шва, пороки развития челюстно-лицевого скелета [5,

6]. Среди многочисленных клинических «масок» гипотиреоза описана стоматологическая - увеличение языка (макроглоссия), отмечаются его складчатость и отпечатки зубов по краям, множественный кариес зубов с локализацией в пришеечной области. В детском возрасте могут наблюдаться задержка прорезывания зубов, незаращение небного шва, пороки развития челюстно-лицевого скелета [1, 3].

В обзоре стоматологов из США отмечается, что для оказания компетентной стоматологическую помощь пациентам с дисфункцией щитовидной железы, врачи должны понимать заболевание, его лечение и влияние заболевания и его лечения на способность пациента проходить и реагировать на стоматологическую помощь [7]. В тоже время интернисты (терапевты, эндокринологи) должны быть ориентированы в орофациальных проявлениях, сопровождающих заболевания ЩЖ [1, 4].

С целью дополнения изложенных выше изменений органов и тканей полости рта при патологии ЩЖ, нами проведен поиск публикаций, посвященных описанию орофациальных проявлений заболеваний ЩЖ. Поиск осуществлялся в информационных базах PubMed, Scopus и научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, в него были включены источники до 01.10.2024.

В качестве характерного проявления гипотиреоза в полости рта рассматривается макроглоссия [8-11].

Красный плоский лишай (КПЛ) — воспалительное заболевание, которое затрагивает кожу и слизистую оболочку. В индийском исследовании [12] выявлена повышенная распространенность КЛП при гипотиреозе (предрасположенность была в 2,37 раза выше по сравнению с контролем). В отечественном обзоре [13], напротив, отмечается высокая частоте КПЛ при гипертиреозе.

В экспериментальной работе отечественных стоматологов [14]

проведено морфологическое исследование тканей пародонта белых крыс и оценка неспецифической резистентности организма по антибактериальной активности цельной крови, бактерицидной активности кожи, активности лизоцима сыворотки крови и смешанной слюны в динамике экспериментального гипо- и гипертиреоза с 5-х по 90-е сутки. При гипотиреозе отмечено более раннее угнетение факторов неспецифической резистентности, которое сочеталось с более ранними и выраженными воспалительно-деструктивными процессами в пародонте крыс по сравнению с гипертиреозом. В отечественном клиническом исследовании [15] отмечено, что наличие гингивита (легкой и средней степени) является одним из характерных признаков гипертиреоза, однако при отсутствии тяжелых форм.

В ряде исследований продемонстрирована связь между дисфункцией щитовидной железы и функцией слюнных желез [16, 17]. В индийском исследовании [16] отмечено значительное снижение скорости слюноотделения и буферной емкости слюны (ротовой жидкости) при гипотиреозе. В другом индийском исследовании [17] снижение нестимулированной скорости слюноотделения ($P < 0,007$), pH ($P < 0,001$) и буферной емкости слюны ($P < 0,001$) отмечено при аутоиммунном тиреоидите.

В отечественном обзоре [11] отмечено, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы часто подвержены слюнно-каменной болезни (сиалолитиазу), для которой характерно рецидивирующее течение с развитием рубцовых деформаций и стриктур протока слюнной железы, в том числе и у пациентов с субклиническими нарушениями функции щитовидной железы. Индийские стоматологи [17] отмечают, что при наличии хронической гипосаливации и исключении ее известных причин, необходимо

рассматривать клиническое подозрение на заболевания щитовидной железы, провести исследование тиреоидного профиля.

Испанские стоматологи [18] отмечают, что нарушения гормонального фона щитовидной железы часто являются фактором возникновения вторичного синдрома жжения во рту (глоссодинии), особенно у пациентов с гипотиреозом.

Таким образом, в периодической литературе содержится небольшое число работ, описывающих орофациальные проявления заболеваний ЩЖ. Вместе с тем мы отметили, что пародонтит в качестве орофациального проявления заболеваний ЩЖ практически не рассматривается.

Заболевания щитовидной железы и болезни пародонта. С целью выяснения связи заболеваний ЩЖ и патологии пародонта мы провели еще один поиск в информационных базах PubMed и Scopus опубликованных источников до 01.10.2024, уже непосредственно по этой проблеме. Актуальность изучения этой возможной связи определяется широкой распространенностью заболеваний пародонта (пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых [19]) и концепцией «пародонтальной медицины», сформировавшейся в начале нынешнего века, и рассматривающей двунаправленную связь заболеваний пародонта с системными заболеваниями организма [20].

Так, в наших предыдущих обзорах на основе анализа многочисленных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована тесная двунаправленная связь заболеваний пародонта (прежде всего пародонтита) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [21, 22] и общими факторами риска для ССЗ и пародонтита, такими как метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность,

гипергликемия и сахарный диабет (СД) [23-25], артериальная гипертензия (АГ) [26, 27]. В метаанализах последних лет было показано наличие двунаправленной связи заболеваний пародонта с рядом других системных заболеваний, что нашло отражение в наших предшествующих обзорах, посвященных вопросам коморбидности болезней пародонта и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [28], воспалительных заболеваний кишечника [29], ревматоидного артрита [30], бронхолегочных заболеваний [31]. Следует отметить, что публикаций, изучающих связь заболеваний пародонта и ЩЖ, немного, на порядок, а то и на два меньше, чем при других системных заболеваниях, упомянутых выше.

В исследовании случай-контроль [32] изучалась связь между гипотиреозом и заболеваниями пародонта в когорте взрослого населения Саудовской Аравии (201 пациент с гипотиреозом и 188 здоровых лиц). Гингивит был обнаружен в 20,9% случаев и 58% в контрольной группе. Стадии пародонтита I, II, III и IV были в целом выше в случаях по сравнению с контрольной группой (23,4%, 27,9%, 21,9%, 6% в случаях против 13,8%, 17%, 9,6%, 1,6% в контрольной группе соответственно). Средние значения глубины зондируемого кармана (PPD) и уровня клинического прикрепления (CAL) были выше в случаях ($5,54 \pm 2,5$ и $3,88 \pm 3,1$), чем в контрольной группе ($4,03 \pm 1,6$ и $1,72 \pm 2,4$). Были обнаружены значимые ассоциации между состоянием пародонта и гипотиреозом ($P < 0,0001$). Состояние пародонта в случаях гипотиреоза значительно коррелировало с дозой и продолжительностью заместительной гормональной терапии ($P < 0,0001$).

В индийском исследовании [33] статистически значимые более высокие показатели PPD ($P = 0,008$) и CAL ($P = 0,032$) наблюдались в исследуемой группе (у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию тироксином) по сравнению с

контрольной группой. Регрессионный анализ показал, что гипотиреоз и заместительная терапия тироксином были значимым предиктором PPD и CAL даже после учета влияния возраста у пациентов с гипотиреозом.

В южно-корейском общенациональном популяционном исследовании [34] было продемонстрировано, что низкие уровни тиреотропного гормона (ТТГ) были связаны со значительно более высокими шансами развития пародонтита. Участники были распределены по терцилям уровней тиреотропного гормона (ТТГ) (первый терциль < 1,76 мМЕ/л; второй терциль 1,76-2,83 мМЕ/л; третий терциль > 2,83 мМЕ/л), а состояние пародонта оценивалось с помощью индекса пародонта сообщества. Из общего числа 5468 участников у 1423 был пародонтит (26%). Наблюдалась значительная разница во взвешенной распространенности пародонтита в соответствии с терцилями ТТГ, с самой высокой распространенностью в первом терциле (26,5%) и самой низкой распространенностью в третьем терциле (20,9%, $p = 0,003$). У субъектов в первом терциле ТТГ были более высокие шансы на пародонтит, чем у субъектов в третьем терциле (отношение шансов [ОШ] 1,36, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,10-1,68; P для тренда = 0,005) после корректировки на ковариаты.

В обзорах американских стоматологов указывается на наличие положительной связи между гипотиреозом и пародонтитом [35] и возможное негативное влияние декомпенсированного заболевания ЩЖ, которое может привести к разрушению пародонта [36]. В морфологическом исследовании [37] изучены биоптаты десны 88 больных с пародонтитом различной степени на фоне гипотиреоза, проведены гистохимические и гистоэнзимохимические исследования. Показано снижение ферментной активности: митохондриального дыхания - оксидоредуктазы, гликолиза, а также терминального окисления в

структурах эпителиальной ткани и слизистой оболочки, особенно у больных пародонтитом средней степени тяжести. В недавно опубликованном обзоре итальянском междисциплинарном обзоре (поиск источников в PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane проводился с января 2014 года по январь 2024 года) отмечено, что среди пациентов с заболеваниями щитовидной железы, включая рак щитовидной железы, наблюдается высокая распространенность пародонтита [38]. В совместном метаанализе польских стоматологов и эндокринологов [39] отмечается, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы (особенно с гипотиреозом) продемонстрировали значительно худшее состояние пародонта, чем системно здоровые контрольные группы. Согласно поперечным исследованиям, 5,74% пациентов с пародонтитом сообщили о сопутствующих заболеваниях щитовидной железы. Китайские ученые [40] использовали метод менделевской рандомизации для оценки двунаправленной причинно-следственной связи между пародонтитом и признаками, связанными с ЩЖ, включая свободный тироксин, тиреотропный гормон, гипотиреоз, гипертиреоз и аутоиммунный тиреоидит. Анализ IVW (метод обратного дисперсионного взвешивания) выявил предполагаемую причинно-следственную связь между генетической предрасположенностью к пародонтиту и повышенным риском гипотиреоза (когорты открытия: ОШ 1,24, 95% ДИ 1,05-1,46, $P = 0,012$; когорты репликации: ОШ 1,06, 95% ДИ 1,01-1,11, $P = 0,011$). По мнению авторов, наличие пародонтита не следует приписывать изменениям в функции щитовидной железы, но он имеет потенциальное причинно-следственное влияние на риск развития гипотиреоза, что обеспечивает лучшее понимание связи между пародонтитом и функцией щитовидной железы и потенциальные доказательства для

клинического вмешательства при гипотиреозе.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют в пользу наличия двусторонней связи между заболеваниями пародонта и ЩЖ, однако безусловно предполагают дальнейшие исследования в этом направлении.

В развитии этой связи имеют значение генетические факторы, микробиом полости рта и провоспалительные цитокины [38]. В китайском биоинформатическом исследовании [41], основанном на транскриптомном анализе, были выявлены перекрестных связей между пародонтитом и гипотиреозом, наиболее важную роль играют гены семейства LCE (LCE1B, LCE2B, LCE2A, LCE2C, LCE1C, LCE1F). В обзоре португальских стоматологов [42] отмечается, что на сегодняшний день выявлены общие звенья в развитии пародонтита и аутоиммунного тиреоидита, в частности пролиферация лимфоцитов Th1 и Th17, и их воздействие на пародонт, дисфункцию сосудистого эндотелия в микроциркуляции десны, и влияние гипотиреоза на метаболизм костной ткани, а именно на альвеолярную кость.

В индийском исследовании [43] показано, что нехирургическая пародонтальная терапия (НПТ) влияет на уровень ТТГ у пациентов с гипотиреозом и заболеваниями пародонта. Средние значения ТТГ у пациентов с гипотиреозом $3,48 \pm 1,41$ мкМЕ/мл показали значительное

ЛИТЕРАТУРА

- Трухан Д. И., Викторова И. А. Нефрология. Эндокринология. Гематология : учеб. пособие. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2023. 352 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252>
- Trukhan D. I., Viktorova I. A. Nefrologiya. E`ndokrinologiya. Gematologiya : ucheb. posobie. Sankt-Peterburg : SpeczLit, 2023. 352 s. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252> (In Russ.)
2. Трухан Д. И., Викторова И. А. Нефрология. Эндокринология. Гематология : учеб. пособие. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. 253 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198>
- Trukhan D. I., Viktorova I. A. Nefrologiya. E`ndokrinologiya. Gematologiya : ucheb. posobie. Sankt-Peterburg : SpeczLit, 2017. 253 s.

снижение до $2,31 \pm 1,24$ мкМЕ/мл ($P \leq 0,05$) через 3 месяца после проведения НПТ. Клинические параметры значительно улучшились в обеих группах после НПТ ($P \leq 0,05$). Потеря альвеолярной кости была больше у пациентов с гипотиреозом, чем в контрольной группе на исходном уровне. Авторы считают, что НПТ играет важную роль в улучшении состояния пародонта, снижая маркеры воспаления и тем самым влияя на ТТГ. В другом индийском исследовании [44] показано, что НПТ способствует снижению уровня интерлейкина-6 и ФНО- α в сыворотке крови у системно здоровых лиц с хроническим пародонтитом и у лиц с гипотиреозом и хроническим пародонтитом. При лечении пародонтита обнаружено улучшение состояния пародонта и щитовидной железы у пациентов.

Заключение. Знание интернистом и стоматологом орофациальных проявлений заболеваний щитовидной железы улучшит диагностику и повысит эффективность лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы и стоматологическими заболеваниями, в том числе и с болезнями пародонта.

URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (In Russ.)

3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багишева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2021. 174 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovny`x gematologicheskix i e`ndokrinny`x zabolevanij. Novokuzneczk: ООО «Poligrafist». 2021. 174 s. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (In Russ.)
4. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при

- заболеваниях внутренних органов. Москва, Практическая медицина. 2012. 208 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19561513>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Izmenenie organov i tkanej polosti rta pri zabolevaniyax vnutrennix organov. Moskva, Prakticheskaya medicina. 2012. 208 s. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19561513> (In Russ.)
5. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях органов дыхания (продолжение). Справочник поликлинического врача. 2011;8: 9-14. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23604648>
- Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmeneniya organov i tkanej polosti rta pri zabolevaniyax organov dy`xaniya (prodolzhenie). Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011;8: 9-14. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23604648> (In Russ.)
6. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение тканей и органов полости рта при сахарном диабете и других эндокринных заболеваниях. В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии. XX Международная научно-практическая конференция, сборник статей. 2014. С. 199-202. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25784114>
- Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmenenie tkanej i organov polosti rta pri saxarnom diabete i drugix e`ndokrinny`x zabolevaniyax. V sbornike: Aktual`ny`e voprosy` stomatologii. XX Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, sbornik statej. 2014. S. 199-202. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25784114> (In Russ.)
7. Huber MA, Terézhalmy GT. Risk stratification and dental management of the patient with thyroid dysfunction. Quintessence Int. 2008 Feb;39(2):139-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560652/>
8. Gupta R, Goel K, Solanki J, Gupta S. Oral manifestations of hypothyroidism: a case report. J Clin Diagn Res. 2014 May;8(5):ZD20-2. doi: 10.7860/JCDR/2014/8905.4379.
9. Venkatesh Babu NS, Patel PB. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2016 Apr-Jun;34(2):139-44. doi: 10.4103/0970-4388.180443.
10. Wémeau JL, Do Cao C, Ladsous M. Oral and dental expression of thyroid diseases Presse Med. 2017 Sep;46(9):864-868. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.030.
11. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Буракшаев С.А., Шухорова Ю.А. Особенности стоматологического статуса при эндокринных заболеваниях. Медицинская наука и образование Урала. 2022; 2 (110):183-189. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_2_183
- Verbovoj A.F., Sharonova L.A., Burakshaev S.A., Shuxorova Yu.A. Osobennosti stomatologicheskogo statusa pri e`ndokrinny`x zabolevaniyax. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2022; 2 (110):183-189. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_2_183 (In Russ.)
12. Maddheshiya N, Shivakumar GC, Misra N, Rastogi V, Kumar S. Prevalence of oral lichen planus in patients with hypothyroidism versus non-hypothyroidism - A case control study of 1000 cases. J Oral Maxillofac Pathol. 2022 Oct-Dec;26(4):509-517. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_517_20.
13. Михальченко Д.В., Сирак С.В., Михальченко В.Ф., Патрушева М.С. Особенности врачебной тактики при дентальной имплантации и ортопедическом лечении пациентов с заболеваниями щитовидной железы (обзор литературы). Клиническая стоматология. 2018;2 (86):58-61. DOI: 10.37988/1811-153X_2018_2_58
- Mixal`chenko D.V., Sirak S.V., Mixal`chenko V.F., Patrusheva M.S. Osobennosti vrachebnoj taktiki pri dental`noj implantacii i ortopedicheskom lechenii pacientov s zabolevaniyami shhitovidnoj zhelezy` (obzor literatury). Klinicheskaya stomatologiya. 2018;2 (86):58-61. DOI: 10.37988/1811-153X_2018_2_58 (In Russ.)
14. Moskvina TS, Ivanova LA, Kaplin VN, Fefelov AI, Shilova FA. Periodontal function and nonspecific resistance in the dynamics of experimental hypo- and hyperthyroidism. Stomatologiya (Mosk). 1993 Jul-Sep;72(3):4-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8236300/>
15. Павлова Т.В., Пешкова Э.К. влияние гипертиреоза на изменение стоматологических индексов. Фундаментальные исследования. 2009; 8: 29-31; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1979>
- Pavlova T.V., Peshkova E`K. vliyanie gipertireoza na izmenenie stomatologicheskix indeksov. Fundamental`ny`e issledovaniya. 2009; 8: 29-31; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1979> (In Russ.)
16. Naik MM, Vassandacoumara V. Qualitative and quantitative salivary changes and subjective oral dryness among patients with thyroid dysfunction. Indian J Dent Res. 2018 Jan-Feb;29(1):16-21. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_501_16.
17. Syed YA, Reddy BS, Ramamurthy TK, Rajendra K, Nerella NK, Krishnan M, Ramesh MV, Mohammed RB. Estimation of Salivary Parameters among Autoimmune Thyroiditis Patients. J Clin Diagn Res. 2017 Jul;11(7):ZC01-ZC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/26444.10128
18. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Perez-Sayans M, Blanco-Carrión A, Jane-Salas E, López-López J. Role of thyroid hormones in burning mouth syndrome. Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023 Jan 1;28(1):e81-e86. doi: 10.4317/medoral.25596.
19. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. J Dent Res. 2021

- Jul;100(8):798-809. doi: 10.1177/0022034521995157.
20. Williams, R.C.; Offenbacher, S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology* 2000 2000, 23, 9–12 doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
21. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 11: 15–24. doi: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24.
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016; 11: 15–24. doi: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24 (In Russ.)
22. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;5: 73–79. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Parodontit i serdechno-sosudisty`e zabolevaniya: parallel`no ili v odnoj svyazke? *Consilium Medicum*. 2015;5: 73–79. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> (In Russ.)
23. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;17: 12–16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351>
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Nekotory`e aspekty` komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudisty`x zabolevaniy. *Medicinskij sovet*. 2015;17: 12–16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> (In Russ.)
24. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;3: 6–17. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu., Ivanova D.S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021; 3: 6–17. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044> (In Russ.)
25. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 21–30. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of dyslipidemia and periodontal diseases. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 21–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384
26. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023; 4 (6): 62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273> (In Russ.)
27. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Farmateka*. 2023;30(9-10):40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51> (In Russ.)
28. Трухан Д. И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;223(3): 14–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
- Trukhan D. I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 14–24. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
29. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(15):62–70. <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(15):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
30. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность болезней органов дыхания и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(13):270–278. <https://doi.org/10.21518/ms2024-300>
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of respiratory diseases and periodontal diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):270–278. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-300>
31. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(5):288–297. <https://doi.org/10.21518/ms2024-079>
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):288–297. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-079>
32. AlAhmari FM, Albahouth HS, Almalky HA, Almutairi ES, Alatyran MH, Alotaibi LA. Association Between Periodontal Diseases and Hypothyroidism: A Case-Control Study. *Int J Gen Med*. 2024 Aug 20;17:3613–3619. doi: 10.2147/IJGM.S476430

33. Rahangdale SI, Galgali SR. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol.* 2018 Nov-Dec;22(6):535-540. doi: 10.4103/jisp.jisp_316_18.
34. Song E, Park MJ, Kim JA, Roh E, Yu JH, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi KM. Implication of thyroid function in periodontitis: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2021 Nov 11;11(1):22127. doi: 10.1038/s41598-021-01682-9.
35. Aldulaijan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clin Exp Dent Res.* 2020 Feb;6(1):147-157. doi: 10.1002/cre2.247.
36. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *J Int Acad Periodontol.* 2011 Oct;13(3):80-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22220370/>
37. Kerimov EE, Binnatov RS. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism. *Georgian Med News.* 2009 Dec;(177):23-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20090146/>
38. Inchingolo F, Inchingolo AM, Inchingolo AD, Fatone MC, Ferrante L, Avantario P, Fiore A, Palermo A, Amenduni T, Galante F, Dipalma G Bidirectional Association between Periodontitis and Thyroid Disease: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2024 Jun 30;21(7):860. doi: 10.3390/ijerph21070860.
39. Ortarzewska M, Nijakowski K, Jankowski J, Sawicka-Gutaj N, Ruchala M, Surdacka A. Periodontal disease in patients with thyroid diseases: A systematic review with meta-analysis. *Adv Med Sci.* 2024 Jun 20;69(2):289-295. doi: 10.1016/j.advms.2024.06.003
40. Gao Y, Huang D, Liu Y, Qiu Y, Lu S. Periodontitis and thyroid function: A bidirectional Mendelian randomization study. *J Periodontal Res.* 2024 Jun;59(3):491-499. doi: 10.1111/jre.13240.
41. Yan B, Ren F, Shang W, Gong X. Transcriptomic Analysis Reveals Genetic Cross-Talk between Periodontitis and Hypothyroidism. *Dis Markers.* 2022 Apr 11;2022:5736394. doi: 10.1155/2022/5736394.
42. Morais A, Resende M, Pereira J Hashimoto Thyroiditis and Periodontal Disease: A Narrative Review. *Acta Med Port.* 2016 Oct 31;29(10):651-657. doi: 10.20344/amp.6704.
43. Bhankhar RR, Hungund S, Kambalyal P, Singh V, Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian J Dent Res.* 2017 Jan-Feb;28(1):16-21. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_174_16.
44. Saraswathi IR, Sadasivan A, Koshi E, Vijayakumar S, Vallabhan CG, Vrinda SM. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Serum Level of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Chronic Periodontitis Patients with and without Hypothyroidism. *J Contemp Dent Pract.* 2020 Apr 1;21(4):410-415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584278/>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗОЛИРОВАННОГО ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Савченко О.А.¹, Новиков Е.А.², Плотникова О.В.³, Савченко О.А.³

ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора¹

ФГБУН Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация²

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации³

Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-7871>; e-mail: Savchenko0a1969@mail.ru

Новиков Евгений Анатольевич – д.б.н., доцент, заведующий лабораторией структуры и динамики популяций животных; ФГБУН Институт систематики и экологии животных СО РАН (г. Новосибирск, Российская Федерация); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-5394>; e-mail: eug-nov5@yandex.ru

Плотникова Ольга Владимировна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-3516>; e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>; e-mail: Olgasav1978@mail.ru

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; Savchenko0a1969@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-34-49

Цель исследования – оценить 90-дневное изолированное влияние производственных факторов малой интенсивности на формирование морфофизиологических изменений во внутренних органах лабораторных мышей ICR (CD-1) в экспериментальных условиях.

Материал и методы: При оценке 90-дневной динамики изолированного воздействия физических (шум, вибрация) и химических (4-х компонентная смесь углеводородов: ксилол, бензин, толуол, ацетон) производственных факторов малой интенсивности (1,5 ПДК, ПДУ) на морфологическое состояние тканей и органов аутбредных разнополых половозрелых самцов и самок лабораторных мышей JSR (от 0 суток воздействия физических и химических факторов – 6 месяцев жизни мышей (фон) до 90 суток – 9 месяцев жизни мышей), использовались гигиенические, токсикологические и гистоморфологические методы. Экспериментальные группы формировали методом случайных чисел, принимая за ведущий признак массу тела и эмоционально-поведенческие реакции животных. В эксперименте по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных условиях: использовано 130 особей мышей JSR обоего пола, половозрелого возраста (в фоновых доклинических исследованиях самок и самцов мышей массой – 39,6 [38,3; 39,9]; 47,9 [46,6; 49,4] г., половозрелого возраста – 6 мес.), которые после фоновых исследований были распределены на 3 опытные группы (ГРУППА-1 (Г-1) – 1 опытная (воздействие вибрации: 40-200 Гц в вибрационной камере по 0,5 часа 5 дней в неделю); ГРУППА-

2 (Г-2) – 2 опытная (воздействие шума: 75-90 дБА в шумовой камере по 0,5 часа 5 дней в неделю); ГРУППА-3 (Г-3) – 3 опытная (ингаляционное воздействие 4-х компонентной смесью углеводородов: ксилол, бензин, толуол, ацетон в концентрациях, равных 1,5 величин ПДК в 200-литровых затравочных камерах по 0,5 часа 5 дней в неделю) по 30 особей в каждой (15 самок и 15 самцов) и 1 контрольную группу ГРУППА-4 (Г-4: интактные животные: 15 самок и 15 самцов).

Результаты и их обсуждение. Сравнение морфофункциональных характеристик половозрелых 6 месячных лабораторных мышей ICR до- и через 30 дней изолированного влияния производственных факторов малой интенсивности (7 мес жизни мыши) после начала экспериментальных манипуляций, моделирующих хроническое воздействие на организм вредных производственных факторов, за исключением увеличения массы тела у самцов (независимо от принадлежности к экспериментальной группе) и незначительного снижения весового индекса сердца у контрольной группы, не выявило статистически значимых различий между экспериментальными группами. Однако, в дальнейшем различия стали проявляться для большинства обследованных нами внутренних органов, достигая максимума на 90 день после начала воздействий физическими и химическими факторами ($P < 0,05$). Наиболее значимое влияние, выражающееся в увеличении весовых индексов почек и селезенки, оказывали длительные вибрационное и токсическое воздействия. Шумовое и вибрационное воздействия приводили к снижению темпов возрастного увеличения массы семенников, по сравнению с самцами, подвергавшимися токсическому воздействию, и контрольной группой. Статистически значимый вклад фактора времени в изменчивость рассматриваемых показателей свидетельствует о том, что внутренние органы лабораторных мышей в возрасте от 6 до 9 месяцев подвержены возрастным изменениям, не связанным с изменениями массы тела. В частности, в течение периода наблюдений у самцов прослеживалось увеличение весового индекса легких, наиболее выраженное у контрольной группы. Фактор пола животных вносил значимый вклад в изменчивость весовых индексов всех органов, однако реакция особей обоего пола на экспериментальные воздействия была, в целом, однонаправленной. Полученные нами значения индексов внутренних органов как у самок, так и у самцов, не выходили за пределы референсных значений, что свидетельствует об отсутствии у животных явно выраженных патологий. Об этом же говорит и отсутствие значимых межгрупповых различий в весовых индексах сердца и печени, органов, наиболее чувствительных к вибрационным и токсическим воздействиям.

Заключение. Оценка состояния внутренних органов у мышей ICR, подвергавшихся экспериментальным манипуляциям, моделирующим хроническое действие на организм животных вредных производственных факторов, показала, что при хроническом воздействии, соответствующем, приблизительно, четверти общей продолжительности жизни, промышленная вибрация, шум и вдыхание промышленных аэрозолей, содержащих в своем составе летучие органические соединения, приводят к гипертрофии почек и селезенки, а также – к снижению массы семенников у самцов, что может свидетельствовать о повышенном риске развития патологии почечной и сердечно-сосудистой систем на фоне 90-дневного воздействия производственных факторов (феномен хронического стресса). Статья может представлять интерес для практических специалистов в области морфологии, гигиены, геронтологии, физиологии, ветеринарии, а также научных работников и обучающихся вузов, контактирующих с лабораторными животными, как объектами научных исследований.

Ключевые слова: лабораторные мыши ICR (CD-1); 90-дневный эксперимент; производственные факторы; внутренние органы; гигиеническое, токсикологическое и гистопатологическое исследование

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE ISOLATED EFFECT OF LOW-INTENSITY PRODUCTION FACTORS ON THE FORMATION OF MORPHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

O.A. Savchenko¹, Novikov E.A.², Plotnikova O.V.³, O.A. Savchenko³

Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor¹

Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation²

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation³

Annotation. The aim of the study was to evaluate the 90-day isolated effect of low-intensity production factors on the formation of morphophysiological changes in the internal organs of ICR (CD-1) laboratory mice under experimental conditions.

Material and methods: When assessing the 90-day dynamics of the isolated effects of physical (noise, vibration) and chemical (4-component mixture of hydrocarbons: xylene, gasoline, toluene, acetone) low-intensity production factors (1.5 MPC, MPC) on the morphological state of tissues and organs of outbred heterosexual mature males and females of laboratory mice JSR (from 0 days of exposure to physical and chemical factors – 6 months of mouse life (background) up to 90 days – 9 months of mouse life), hygienic, toxicological and histomorphological methods were used. Experimental groups were formed using the random number method, taking body weight and emotional and behavioral reactions of animals as the leading feature. In an experiment to study physiological and pathological reactions potentiated by the influence of physical and chemical factors of the production environment under model conditions: 130 individuals of JSR mice of both sexes, puberty (in background preclinical studies of female and male mice weighing - 39,6 [38,3; 39,9]; 47,9 [46,6; 49,4], sexually mature age – 6 months), who, after background studies, were divided into 3 experimental groups (GROUP-1 (G-1) – 1 experimental (vibration exposure: 40-200 Hz in a vibration chamber for 0.5 hours 5 days a week); GROUP-2 (G-2) – 2 experienced (noise exposure: 75-90 dBA in a noise chamber for 0.5 hours 5 days a week); GROUP 3 (G-3) – 3 experimental (inhalation exposure to a 4-component mixture of hydrocarbons: xylene, gasoline, toluene, acetone in concentrations equal to 1.5 MPC values in 200-liter seed chambers for 0.5 hours 5 days a week) of 30 individuals each (15 females and 15 males) and 1 control group GROUP-4 (G-4: intact animals: 15 females and 15 males).

The results and their discussion. Comparison of morphofunctional characteristics of sexually mature 6-month-old ICR laboratory mice before and after 30 days of isolated influence of low-intensity production factors (7 months of mouse life) after the start of experimental manipulations simulating the chronic effects of harmful production factors on the body, with the exception of an increase in body weight in males (regardless of belonging to the experimental group) and a slight decrease in weight. The heart index in the control group did not reveal statistically significant differences between the experimental groups. However, in the future, differences began to manifest themselves for the majority of the internal organs examined by us, reaching a maximum on the 90th day after the onset of exposure to physical and chemical factors ($P < 0.05$). The most significant effect, expressed in an increase in the weight indices of the kidneys and spleen, was exerted by prolonged vibration and toxic effects. Noise and vibration exposure led to a decrease in the rate of age-related increase in testicular mass, compared with males exposed to toxic effects and the control group. The statistically significant contribution of the time factor to the variability of the considered indicators indicates that the internal organs of laboratory mice aged 6 to 9 months are subject to age-related changes unrelated to changes in body weight. In

particular, during the observation period, an increase in the lung weight index was observed in males, most pronounced in the control group. The sex factor of animals made a significant contribution to the variability of the weight indices of all organs, however, the reaction of individuals of both sexes to experimental effects was, in general, unidirectional. The values of the indices of internal organs obtained by us in both females and males did not go beyond the reference values, which indicates the absence of pronounced pathologies in animals. This is also evidenced by the absence of significant intergroup differences in the weight indices of the heart and liver, organs most sensitive to vibration and toxic effects.

Conclusion. An assessment of the state of internal organs in ICR mice subjected to experimental manipulations simulating the chronic effect of harmful industrial factors on the animal body showed that with chronic exposure corresponding to about a quarter of the total life expectancy, industrial vibration, noise and inhalation of industrial aerosols containing volatile organic compounds lead to kidney hypertrophy and spleen, as well as a decrease in testicular mass in males, which may indicate an increased risk of developing renal and cardiovascular pathology-vascular systems against the background of 90-day exposure to industrial factors (the phenomenon of chronic stress). The article may be of interest to practitioners in the field of morphology, hygiene, gerontology, physiology, veterinary medicine, as well as researchers and university students who come into contact with laboratory animals as objects of scientific research.

Keywords: laboratory mice ICR (CD-1); 90-day experiment; production factors; internal organs; hygienic, toxicological and histopathological examination

Введение. Приоритетным направлением государственной политики РФ в области трудовых отношений, обеспечивающих экономическую стабильность государства, является сохранение здоровья и продление активного долголетия работающего контингента. Несмотря на проводимые Правительством Российской Федерации (РФ) меры по повышению жизнестойкости и продлению профессионального долголетия, до настоящего времени в структуре профессиональных заболеваний на первом месте находятся заболевания от воздействия физических факторов, на втором месте заболевания, связанные с физическими перегрузками, на третьем – заболевания, вызванные химическим фактором, на четвертом - заболевания, связанные с воздействием производственных биологических факторов. Наиболее актуальным направлением является профилактическое направление в медицине, использующее лабораторных для биомедицинских исследований (Измеров и др., 2014; Егорова и др., 2015) [1, 2].

Ущерб для здоровья, наносимый факторами производственной среды, и хроническим, в том числе производственным стрессом зависит, прежде всего, от их природы, интенсивности и продолжительности воздействия (Habeck, 1977; Hasin, H., Johari, Y.C., Jamil, A., Nordin, E., & Hussein, W.S., 2023; Новикова И.И., Потеряева Е.Л., Яшникова М.В., и др., 2023) [3-6].

К числу наиболее распространенных и вредных физических и химических производственных факторов относят вибрационные воздействия (Carlsöö, S., 1982), в диапазоне слышимых частот (20 Гц – 20кГц) воспринимаемые как шум (Сливина и др., 2020; Alberti, 1998), и интоксикацию организма промышленными растворителями, присутствующими в воздушной среде производственных помещений предприятий разных отраслей (Wolkoff, 1995; Brautbar N. 2002; Rumchev et al., 2007) [7-12]. Механические колебания разных частот, воспринимаемые как шум и вибрация, в определенных дозах используются в качестве терапевтического средства, укрепляющего мышцы и конечности,

заживляющего раны и т.п. Однако, при их длительных воздействиях, что характерно для промышленных производств, они являются, безусловно, вредными. Помимо системных патологий, связанных с развитием хронического стресса (Hasin et al., 2023; Новикова И.И., Савченко О.А., Чуенко Н.Ф., и др., 2024), механические колебания приводят к нервным расстройствам, нарушениям работы нервной и сердечно-сосудистой систем, системы крови, опорно-двигательного аппарата и органов чувств (Carlsöö, S., 1982; Prisby et al., 2008) [4, 6, 7, 14]. Интоксикация летучими органическими соединениями, входящими в состав промышленных аэрозолей, вызывает, в зависимости от их химической природы, патологии органов чувств, респираторной системы, провоцирует развитие аллергических реакций и новообразований печени, почек и других органов (Rumchev et al., 2007) [12]. Одной из наиболее чувствительных к воздействию производственных факторов функций организма является генеративная, поскольку ее патологии создают риск для здоровья не только нынешнего, но и будущих поколений (Penkov, Tzvetkov, 1999; Krajnak et al., 2022) [15, 16].

Несмотря на повышение эффективности охраны труда и совершенствование промышленных технологий, мониторинг состояния здоровья трудящихся остается ключевым компонентом санитарно-гигиенических мероприятий на производствах с участием физических и химических факторов (Масюк Н.Н., и др., 2023) [17]. Точная оценка рисков для здоровья людей требует детального знания о патологических процессах, развивающихся в организме человека под воздействием вредных производственных факторов (Савченко О.А., и др., 2023) [18], что невозможно без проведения трансляционных исследований на животных с коротким жизненным циклом, таких как лабораторные мыши и крысы. Результаты изучения шумового и

вибрационного воздействия, как фонового, так и моделирующего режимы производственных процессов, свидетельствуют о развитии в организме животных нейроэндокринных и сердечно-сосудистых патологий (Reynolds et al., 2019) [19]. Устойчивая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем приводит к повышению кровяного давления и уровня глюкозы в крови, снижению продукции половых гормонов, нарушению полового поведения и развитию депрессивных состояний (Кубасов Р.В., 2014; Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., 2020) [20, 21].

Исследования с лабораторными мышами, показывают, что интоксикация летучими органическими соединениями, входящими в состав промышленных аэрозолей на многих современных производствах, приводит к развитию у мышей аллергических состояний, патологий дыхательной системы и головного мозга (WHO, 1997; ATSDR, 2007; Bönisch et al., 2012) [22-24]. Причем, даже однократная ингаляция смесью наиболее распространенных промышленных токсинов (бензол, ксилол, толуол, формальдегид) вызывала у животных воспаление слизистых оболочек дыхательных путей (Wang et al., 2012) [25].

Значительно меньше известно о воздействиях вредных производственных факторов на состояние внутренних органов, нарушения работы которых значительно сложнее поддаются прижизненной диагностике, чем нервно-мышечные и сердечно-сосудистые патологии. Вместе с тем, масса и гистология внутренних органов широко используется в популяционно-экологических и экотоксикологических исследованиях для биоиндикационной оценки воздействия биocenотических, популяционных и антропогенных факторов на животных (Шварц и др., 1968; Безель и др., 1994) [26, 27].

В клинических и трансляционных

исследованиях данный подход используется значительно реже, однако наличие информации о коэффициенте Де Ритиса и механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний (Lu Z., Ma G., Chen L., 2020; Ndrepepa, G., 2023) [28, 29], о влиянии химических веществ на функции почек (Hostetter, T.H., 1995; Kataria, A., Trasande, L., & Trachtman, H., 2015) [30, 31], референсных значениях массы большинства внутренних органов и методических рекомендациях по их использованию в диагностике патологических состояний (Рощина, 2022), позволяет пользоваться ими для оценки воздействия вредных производственных факторов на лабораторных животных [32].

Цель. Оценка 90-дневного изолированного влияния производственных факторов малой интенсивности на формирование морфофизиологических изменений во внутренних органах в экспериментальных условиях.

Материал и методы. При оценке 90-дневной динамики изолированного воздействия физических (шум, вибрация) и химических (4-х компонентная смесь углеводородов: ксилол, бензин, толуол, ацетон) производственных факторов малой интенсивности (1,5 ПДК, ПДУ) на морфологическое состояние тканей и органов аутбредных разнополых половозрелых самцов и самок лабораторных мышей JSR (от 0 суток воздействия физических и химических факторов – 6 месяцев жизни мышей (фон) до 90 суток – 9 месяцев жизни мышей), использовались гигиенические, токсикологические и гистоморфологические методы. Экспериментальные группы формировали методом случайных чисел, принимая за ведущий признак массу тела и эмоционально-поведенческие реакции животных. В эксперименте по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных

условиях: использовано 130 особей мышей JSR обоего пола, половозрелого возраста (в фоновых доклинических исследованиях самок и самцов мышей массой - 39,6 [38,3; 39,9]; 47,9 [46,6; 49,4] г., половозрелого возраста – 6 мес.), которые после фоновых исследований были распределены на 3 опытные группы (ГРУППА-1 (Г-1) – 1 опытная (воздействие вибрации: 40-200 Гц в вибрационной камере по 0,5 часа 5 дней в неделю); ГРУППА-2 (Г-2) – 2 опытная (воздействие шума: 75-90 дБА в шумовой камере по 0,5 часа 5 дней в неделю); ГРУППА-3 (Г-3) – 3 опытная (ингаляционное воздействие 4-х компонентной смесью углеводородов: ксилол, бензин, толуол, ацетон в концентрациях, равных 1,5 величин ПДК в 200-литровых затравочных камерах по 0,5 часа 5 дней в неделю) по 30 особей в каждой (15 самок и 15 самцов) и 1 контрольную группу ГРУППА-4 (Г-4: интактные животные: 15 самок и 15 самцов), содержащихся в виварии отдела токсикологии с санитарно-химической лабораторией ФБУН "Новосибирского НИИ гигиены" Роспотребнадзора в стандартных комфортных условиях в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014, и не подвергавшихся воздействиям факторов производственной среды. В период адаптации и последующего 90-дневного эксперимента, животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария (температура воздуха +22...+26°C, относительная влажность 40-75%, 12-часовой световой день), вода и пища в свободном доступе. Физиологические параметры мелких лабораторных животных: массу тела животных (измеряли электронными весами), и ректальную температуру (измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1), регистрировали в одно и тоже время с 9 ч.00 мин. до 10 ч. 00 мин в начале эксперимента, и на 30, 60, 90 сутки эксперимента. Через 30, 60, 90 дней после воздействия производственных факторов осуществлялась общая

анестезия и эвтаназия животных с последующим забором органов: сердца, легких, печени, селезенки, почек, семенников и яичников для гистопатологических исследований. В качестве показателей морфофизиологических изменений организма животных использовали массометрию внутренних органов с определением соотношения массы тела и внутренних органов (сердца, печени, легких, почек, селезенки, семенников и яичников).

Опыты на животных проводили согласно директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, после одобрения этической комиссией ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, протокол №1 от 11.01.2024 г.

Для статистической обработки данных использовали пакет StatSoft Statistica 12. Поскольку массы внутренних органов, за исключением селезенки, имели распределение, не отличающееся от нормального (тест Колмогорова – Смирнова; $P > 0,10$), их анализировали методами параметрической статистики. Массу селезенки, распределение которой отличалось от нормального ($P < 0,05$) предварительно логарифмировали. Статистический вклад пола, характера и продолжительности экспериментального воздействия анализировали методом многофакторного дисперсионного анализа (GLM – модуль), вводя массу тела в качестве ковариаты.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении величин морфофизиологических показателей у

самцов, обследованных до начала эксперимента (референсные значения), и через 30 дней экспериментального воздействия, статистически-значимые (однофакторный ANOVA) различия были обнаружены только для массы тела, которая через 30 дней после начала эксперимента увеличилась во всех группах по сравнению с исходным уровнем, и для индекса сердца, который у самцов контрольной группы на 30 день был достоверно ниже, чем в остальных группах (табл.1). У самок статистически-значимых различий морфофизиологических показателей между животными, обследованными до начала эксперимента, и выведенными из него через 30 дней, не обнаружено (табл.2).

Трехфакторный дисперсионный анализ показал, что статистически-значимое влияние на массу тела животного оказывали его пол ($F_{1,96}=182,3$; $P < 0,001$), характер ($F_{3,96}=4,6$; $P < 0,01$), продолжительность экспериментального воздействия ($F_{2,96}=4,9$; $P < 0,01$) и взаимодействие этих факторов ($F_{6,96}=2,3$; $P < 0,05$). Самцы, в целом, были значительно тяжелее самок ($t_{118}=11,3$; $P < 0,001$). Наиболее крупными были самцы из группы, подверженной шумовому воздействию. У самцов, подвергавшихся воздействию токсикантов, масса тела статистически значимо снижалась в течение эксперимента (однофакторный дисперсионный анализ, $F_2=4,4$; $P < 0,05$), в остальных группах она оставалась неизменной. Самки из групп, подвергавшихся неблагоприятным воздействиям, на завершающем этапе эксперимента весили достоверно меньше контрольных (рис. 1).

Таблица 1

Сравнение морфофизиологических показателей у самцов, обследованных перед началом эксперимента и выведенных из эксперимента через 30 дней после начала воздействий

Показатель / массовый индекс	Исходный уровень	Через 30 дней воздействия				Значимость
		Г-1	Г-2	Г-3	Г-4	
Масса тела, г.	45,7±1,1 ^a	51,8± 0,5 ^b	48,2± 0,9 ^b	49,7± 0,9 ^b	50,1± 0,7 ^b	F=7,5 P<0,001
Индекс сердца, %	0,47±0,02 ^a	0,48± 0,02 ^a	0,49± 0,01 ^a	0,49± 0,01 ^a	0,40± 0,02 ^b	F=3,9 P<0,05
Индекс легких, %	0,59±0,05	0,58± 0,02	0,55± 0,01	0,54± 0,02	0,59± 0,02	F=0,7 P>0,05
Индекс печени, %	4,51±0,28	4,73± 0,14	4,32± 0,25	5,02± 0,37	4,95± 0,19	F=1,3 P>0,05
Индекс почек, %	1,52±0,06	1,44± 0,02	1,44± 0,09	1,39± 0,04	1,52± 0,03	F=1,1 P>0,05
Индекс селезенки, %	0,36±0,01	0,33± 0,04	0,36± 0,02	0,35± 0,02	0,34± 0,03	F=0,2 P>0,05
Индекс семенников, %	0,44±0,04	0,44± 0,04	0,43± 0,02	0,52± 0,04	0,45± 0,03	F=1,1 P>0,05

Примечание. Статистически значимые (P<0,05) величины F-критерия выделены жирным шрифтом. Средние значения показателей, статистически значимо (Тьюки HSD – тест; P<0,05) различающиеся между собой у особей разных групп, помечены разными буквами

Таблица 2

Сравнение морфофизиологических показателей у самок, обследованных перед началом эксперимента и выведенных из эксперимента через 30 дней после начала воздействий

Показатель / массовый индекс	Исходный уровень	Через 30 дней воздействия				Значимость
		Г-1	Г-2	Г-3	Г-4	
Масса тела, г./ Body weight, g.	36,7±1,1	39,3± 1,1	40,9± 0,8	39,9± 2,1	39,1± 1,1	F=2,0 P>0,05
Индекс сердца, % / Heart Index, %	0,46±0,03	0,47± 0,05	0,40± 0,02	0,42± 0,03	0,41± 0,01	F=1,0 P>0,05
Индекс легких, % / Lung Index, %	0,67±0,05	0,60± 0,03	0,55± 0,02	0,60± 0,03	0,56± 0,06	F=1,7 P>0,05
Индекс печени, % / Liver Index, %	4,46±0,22	4,08± 0,11	3,54± 0,26	3,36± 0,63	3,05± 0,16	F=1,1 P>0,05
Индекс почек, % / Kidney Index, %	1,22±0,02	1,30± 0,04	1,19± 0,02	1,29± 0,08	1,14± 0,04	F=2,1 P>0,05
Индекс селезенки, % / Spleen Index, %	0,33±0,02	0,32± 0,03	0,31± 0,03	0,38± 0,04	0,33± 0,01	F=0,8 P>0,05
Индекс яичников, % / Ovarian Index, %	0,42±0,03	0,45± 0,04	0,40± 0,02	0,44± 0,05	0,40± 0,02	F=1,1 P>0,05

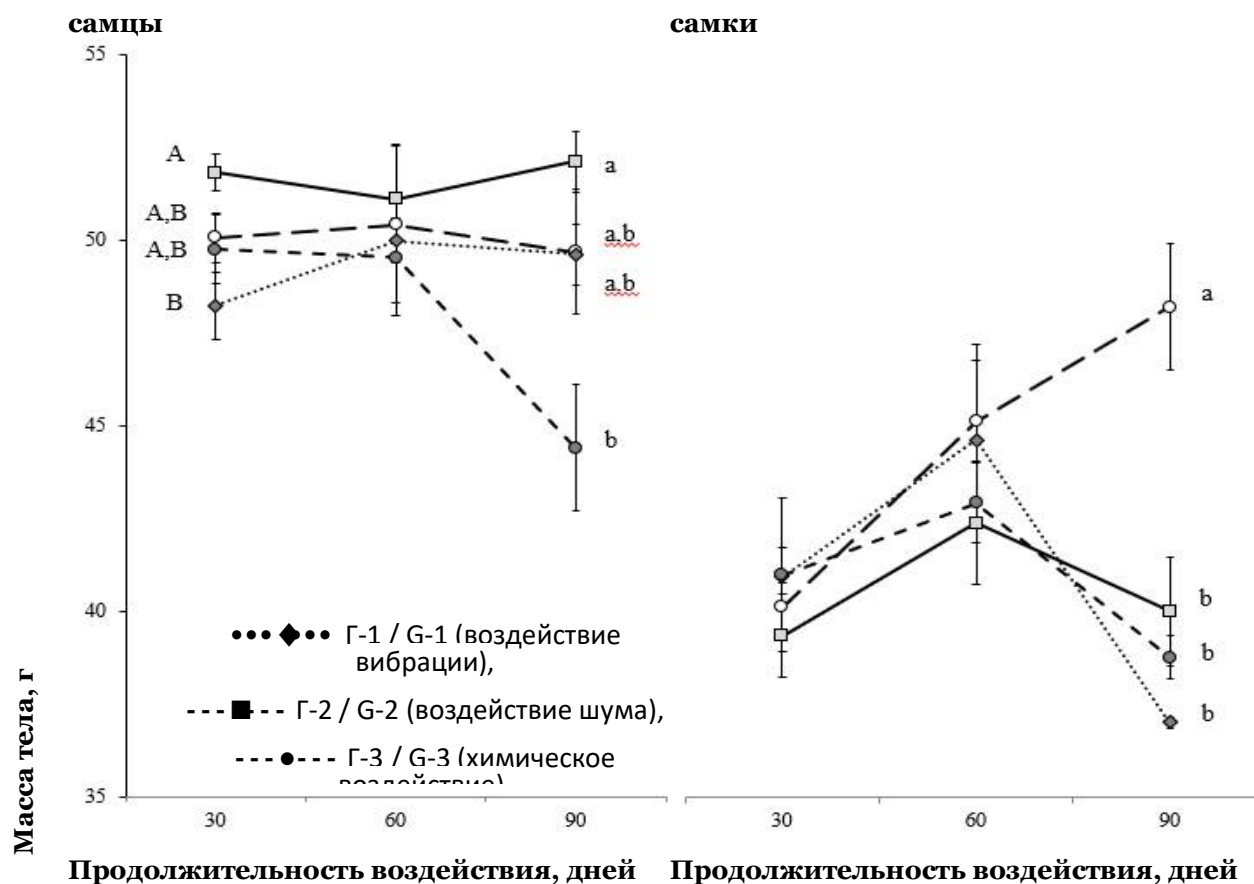


Рис. 1 - Сравнительная характеристика показателей массы тела у самцов и самок лабораторных животных опытных и контрольной группы в зависимости от продолжительности воздействия на 30, 60, и 90 день эксперимента

Таблица 3

Статистическая значимость влияния анализируемых факторов на массы внутренних органов лабораторных мышей, подвергавшихся различным экспериментальным воздействиям, моделирующим действие вредных производственных факторов (GLM – анализ)

Показатель	Масса тела	Пол	Воздействи е	Длительность
Масса сердца/ Heart mass	F=0,9 P>0,05	F=43,5 P<0,001	F=0,2 P>0,05	F=12,9 P<0,001
Масса лёгких/ Weight of lungs	F=3,2 P>0,05	F=13,7 P<0,001	F=4,8 P<0,01	F=7,0 P<0,01
Масса печени/ Liver mass	F=0,8 P>0,05	F=198,0 P<0,001	F=0,7 P>0,05	F=41,2 P<0,001
Масса почек/ Kidney weight	F=2,1 P>0,05	F=68,4 P<0,001	F=5,3 P<0,01	F=32,9 P<0,001
Масса селезенки/ The weight of the spleen	F=0,1 P>0,05	F=20,7 P<0,001	F=14,3 P<0,001	F=21,8 P<0,001
Масса семенников/ The weight of the testes	F=0,1 P>0,05		F=8,4 P<0,001	F=9,9 P<0,001
Масса яичников/ Ovarian mass	F=0,1 P>0,05		F=0,9 P>0,05	F=17,3 P<0,001

Примечание. Статистически значимые (P<0,05) вклады признаков выделены жирным шрифтом

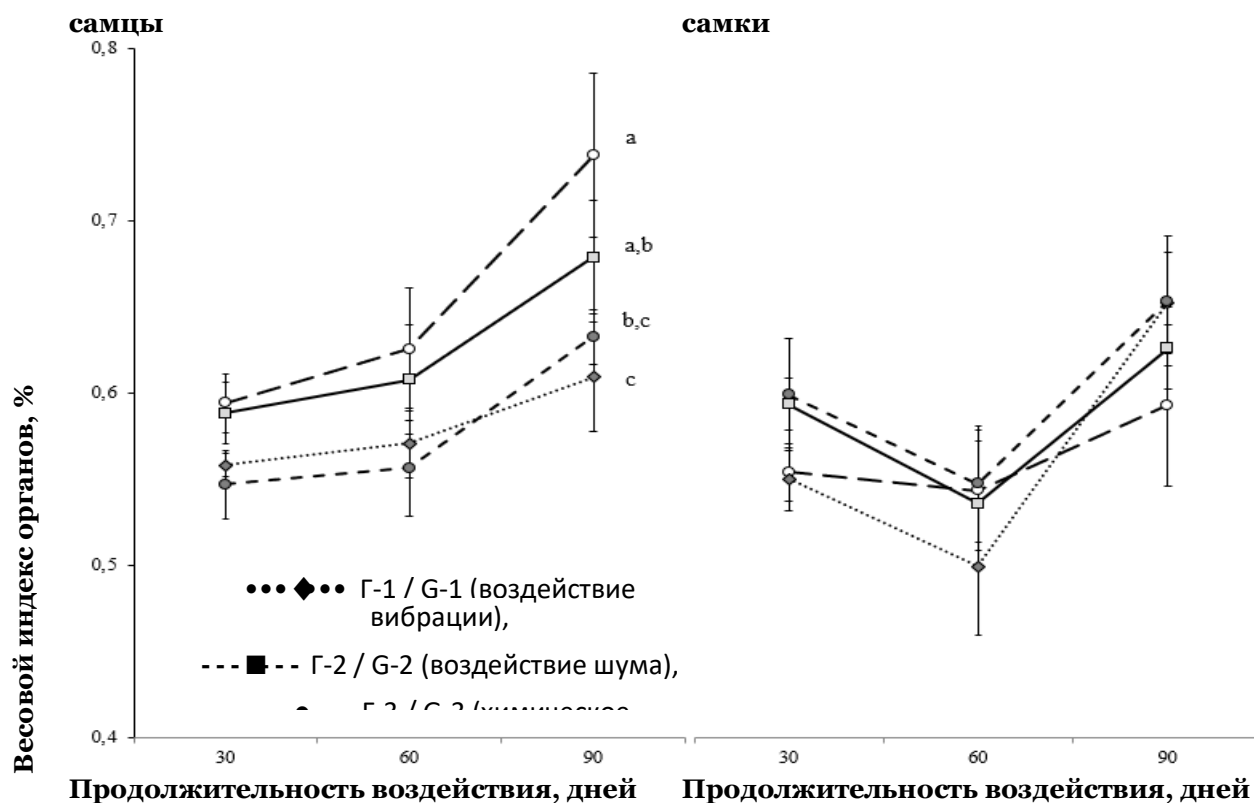


Рис. 2 - Сравнительная характеристика показателей весовых индексов лёгких у самцов и самок лабораторных животных опытных и контрольной группы в зависимости от продолжительности воздействия на 30, 60, и 90 день эксперимента

Дисперсионный анализ с полом животного, характером экспериментального воздействия и его продолжительностью в качестве факторов, и массой тела в качестве ковариаты показал отсутствие влияния массы тела и статистически значимое влияние пола животного и продолжительности воздействия на все рассмотренные морфофизиологические показатели (табл. 3). Весовые индексы легких у самцов из групп, подвергавшихся вибрационному и токсическому воздействиям, на

последнем этапе эксперимента были значимо ниже, чем в контроле. У самок статистически значимых различий между группами не выявлено (рис. 2). Характер экспериментального воздействия оказывал значимое влияние на массы легкого, почек, селезенки и семенников ($P < 0,05$). Весовые индексы почек у особей, подвергавшихся токсическому воздействию, повышались в течение эксперимента. У самцов на 90 день они были выше, чем в контроле, а у самок – начиная с 60 дня – выше, чем во всех остальных группах (рис. 3).

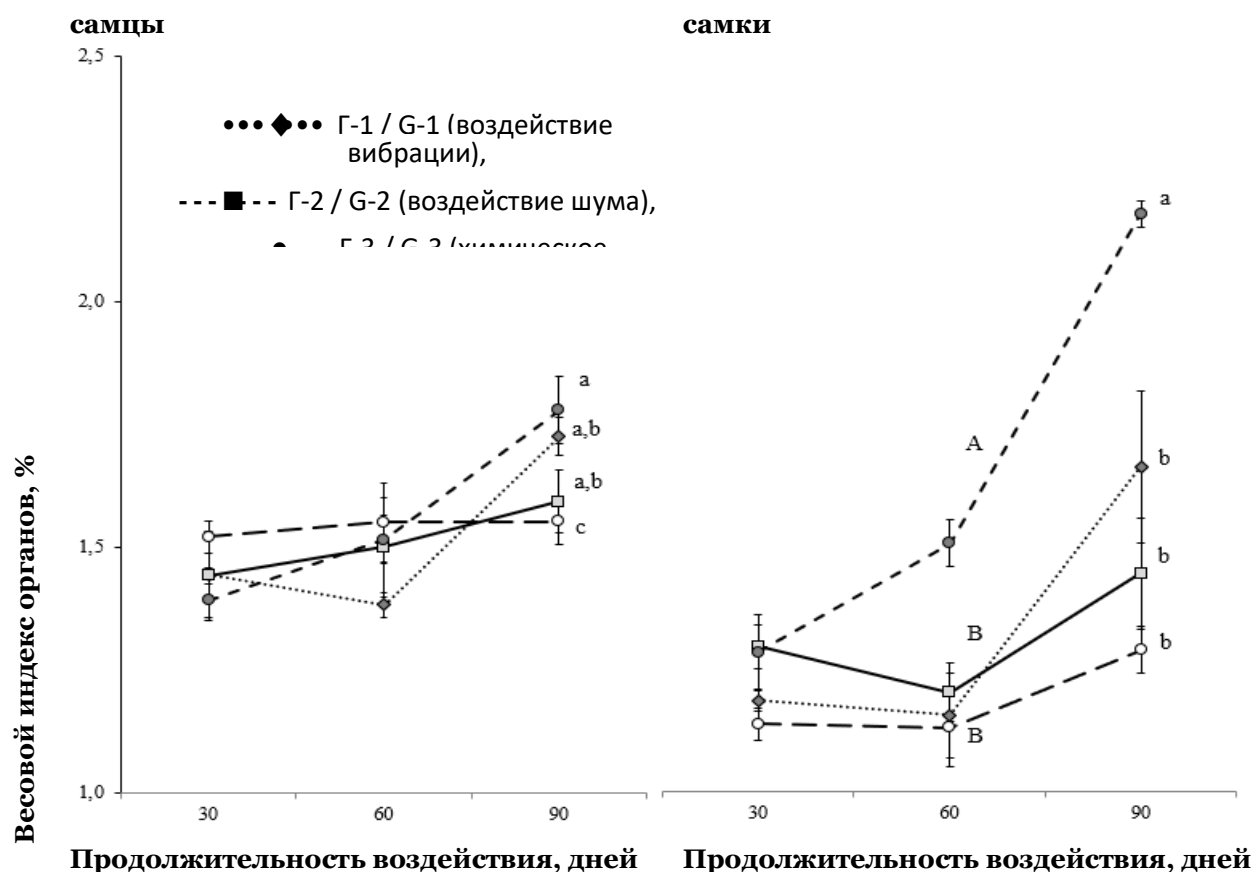


Рис. 3 - Сравнительная характеристика показателей весовых индексов почек у самцов и самок лабораторных животных опытных и контрольной группы в зависимости от продолжительности воздействия на 30, 60, и 90 день эксперимента

Весовой индекс селезенки, выраженный в виде натурального логарифма, повышался по сравнению с контролем на 60 день эксперимента у самцов, подвергавшихся шумовому и химическому воздействию, а на 90 день – и вибрационному воздействию. У самок индексы селезенки на 60 день эксперимента статистически значимо отличались от контроля у группы, подвергавшейся токсическому воздействию, а на 90-й – и у всех остальных групп (рис. 4).

Весовой индекс семенников увеличивался в течение эксперимента у самцов, подвергавшихся токсическому воздействию (однофакторный дисперсионный анализ, $F_2=7,0$; $P<0.01$), и у контрольной группы ($F_2=22,6$; $P<0.001$), но оставался неизменным на протяжении всего эксперимента у животных, подвергавшихся шумовому и вибрационному воздействиям. На 90 день эксперимента две эти группы статистически значимо различались между собой (рис.5).

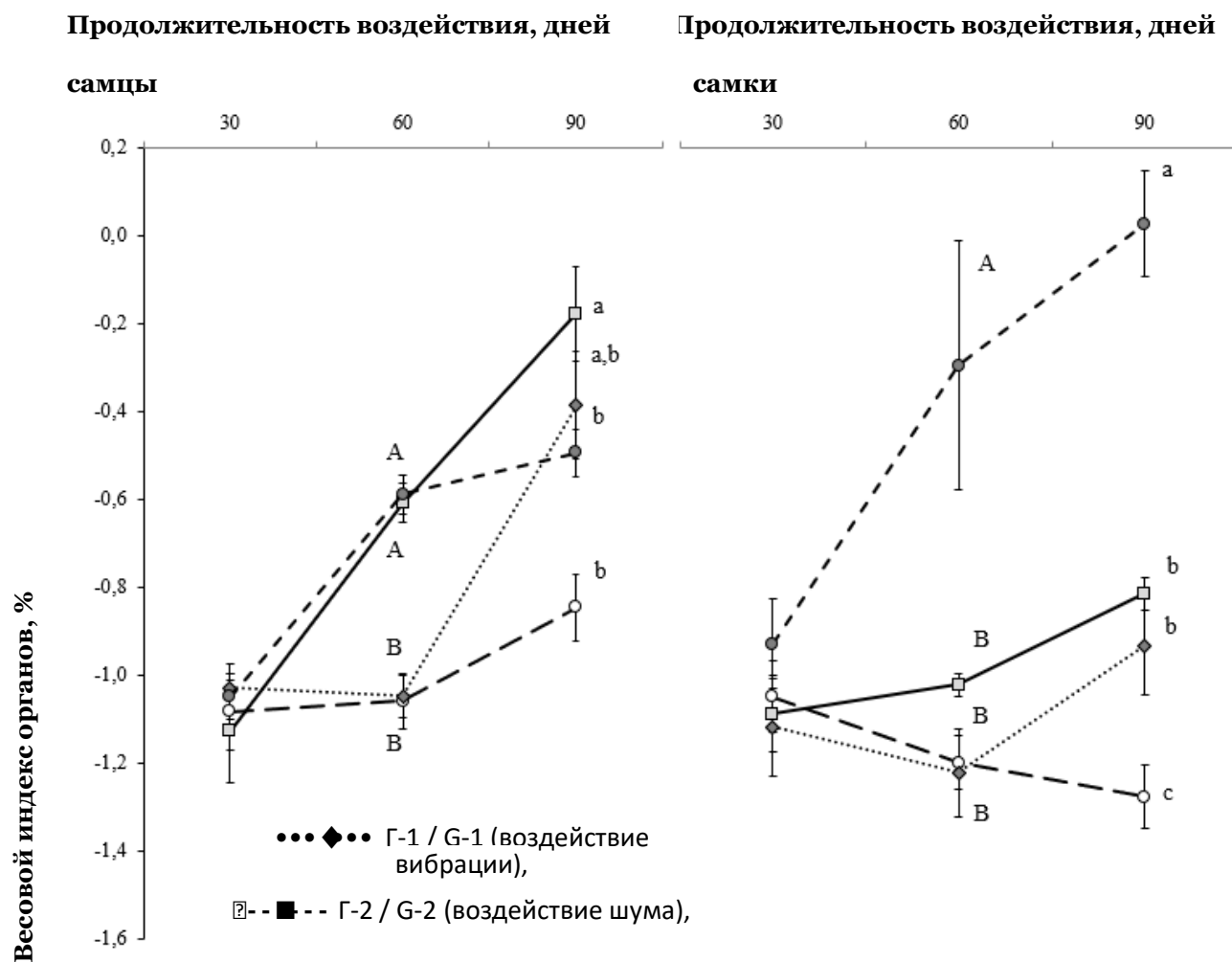


Рис. 4 - Сравнительная характеристика показателей весовых индексов селезёнок у самцов и самок лабораторных животных опытных и контрольной группы в зависимости от продолжительности воздействия на 30, 60, и 90 день эксперимента

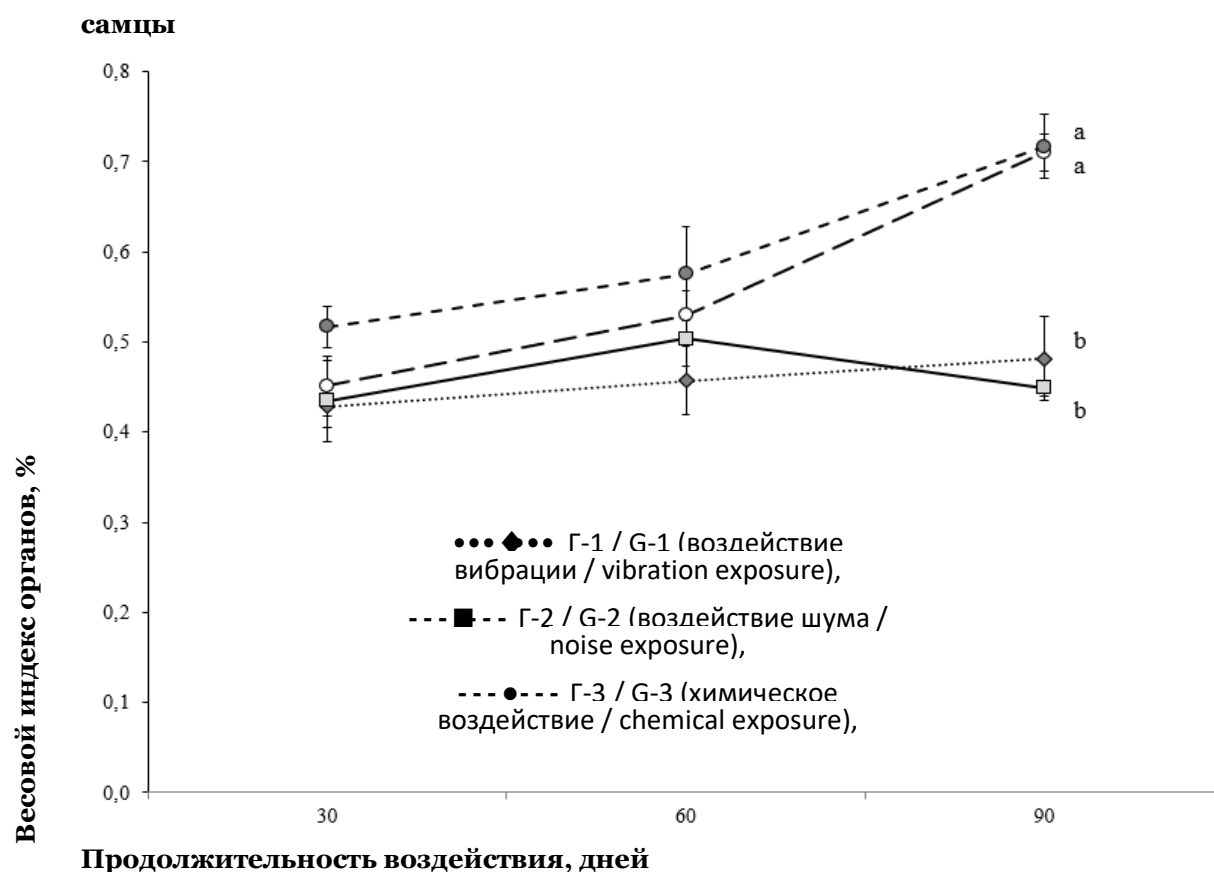


Рис. 5 - Сравнительная характеристика показателей весовых индексов семенников у самцов лабораторных животных опытных и контрольной группы в зависимости от продолжительности воздействия на 30, 60, и 90 день эксперимента

Обсуждение. В доступной литературе нам не встретились работы, позволяющие оценить степень изолированного влияния производственных факторов (4-х компонентной смеси углеводов, шума и вибрации) малой интенсивности на формирование морфофизиологических изменений во внутренних органах модельных животных, поэтому мы провели данное экспериментальное исследование. Сравнение морфофункциональных характеристик половозрелых 6 месячных лабораторных мышей до- и через 30 дней изолированного влияния производственных факторов малой интенсивности (7 мес жизни мыши) после начала экспериментальных манипуляций, моделирующих хроническое воздействие на организм вредных производственных факторов, за

исключением увеличения массы тела у самцов (независимо от принадлежности к экспериментальной группе) и незначительного снижения весового индекса сердца у контрольной группы, не выявило статистически значимых различий между экспериментальными группами. Однако, в дальнейшем различия стали проявляться для большинства обследованных нами внутренних органов, достигая максимума на 90 день после начала воздействий физическими и химическими факторами ($P < 0,05$). Наиболее значимое влияние, выражающееся в увеличении весовых индексов почек и селезенки, оказывали длительные вибрационное и токсическое воздействия. Шумовое и вибрационное воздействия приводили к снижению темпов возрастного увеличения массы семенников, по сравнению с самцами,

подвергавшимися токсическому воздействию, и контрольной группой. Статистически значимый вклад фактора времени в изменчивость рассматриваемых показателей свидетельствует о том, что внутренние органы лабораторных мышей в возрасте от 6 до 9 месяцев подвержены возрастным изменениям, не связанным с изменениями массы тела. В частности, в течение периода наблюдений у самцов прослеживалось увеличение весового индекса легких, наиболее выраженное у контрольной группы. Фактор пола животных вносил значимый вклад в изменчивость весовых индексов всех органов, однако реакция особей обоего пола на экспериментальные воздействия была, в целом, однонаправленной. Полученные нами значения индексов внутренних органов как у самок, так и у самцов, не выходили за пределы референсных значений, указанных в литературе (Рощина Е.А., 2022) [32], что свидетельствует об отсутствии у животных явно выраженных патологий. Об этом же говорит и отсутствие значимых межгрупповых различий в весовых индексах сердца и печени, органов, наиболее чувствительных к вибрационным и токсическим воздействиям (Игнатова, Христофорова, 2003; Brautbar, Williams, 2002; Tasai, 2019; Reynolds et al., 2019) [11, 19, 33, 34]. Вместе с тем, устойчивые тенденции к увеличению или к уменьшению весовых индексов у мышей подвергавшихся 90-дневным воздействиям производственных факторов малой интенсивности по сравнению с животными контрольной группы свидетельствуют о том, что при увеличении продолжительности действия производственных факторов может привести к патологиям почек и селезенки. Хронические заболевания почек, выражающиеся в их дисфункции, являются распространенным следствием интоксикации организма летучими органическими соединениями (Kataria et al., 2015) [33]. На первом этапе развития этого процесса дисфункция органа может

выражаться в его рабочей гипертрофии (Hostetter, 1995), что возможно, происходило и в нашем эксперименте [32].

Увеличение весового индекса селезенки наблюдалось у особей в группах шумового и химического воздействия (уже на 60 день после начала контакта), что свидетельствует о первом этапе реакции организма на средовые стрессоры – развитие спленомегалии. В качестве непосредственных причин, вызывающих спленомегалию, рассматривается широкий спектр патологий сердечно-сосудистой и иммунной систем, печени, соединительной ткани и т.д. (Charman et al., 2017) [35].

Увеличение частоты спленомегалии в условиях промышленного загрязнения описано в природных популяциях грызунов (Демина, Боков, 2007) [38], однако основными причинами её появления являются снижение иммунной защиты, инфекции и паразитарные инвазии (Давыдова и др., 2012) [36].

В нашем эксперименте спленомегалия, вызванная влиянием физического фактора (вибрационным и шумовым воздействием) могла быть следствием хронического стресса, а также повреждений сердечно-сосудистой системы и сопутствующей цитопении. Несмотря на отсутствие выраженной гипертрофии сердца и значимых отклонений от нормы гематологических показателей, животные всех опытных групп на 90 день тестирования демонстрировали увеличение индекса Ритиса, что подтверждается данными гистопатологического исследования миокарда (неравномерное кровенаполнение, в паретически расширенных сосудах эритроцитарные тромбы, дистрофия кардиомиоцитов, отек межуточной ткани), развитием сердечно-сосудистых патологий (Lu et al., 2020; Ndrepepa, 2023) [28, 29], и болезней почек (He et al., 2022) [37].

Заключение. Оценка состояния внутренних органов у лабораторных

мышей, подвергавшихся экспериментальным манипуляциям, моделирующим хроническое действие на организм животных вредных производственных факторов, показала, что при хроническом воздействии, соответствующем, приблизительно, четверти общей продолжительности жизни, промышленная вибрация, шум и вдыхание промышленных аэрозолей, содержащих в своем составе летучие органические соединения, приводят к гипертрофии почек и селезенки, а также – к снижению массы семенников у

самцов, что может свидетельствовать о повышенном риске развития патологии почечной и сердечно-сосудистой систем на фоне 90-дневного воздействия производственных факторов (феномен хронического стресса). Статья может представлять интерес для практических специалистов в области морфологии, гигиены, геронтологии, физиологии, ветеринарии, а также научных работников и обучающихся вузов, контактирующих с лабораторными животными, как объектами научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия // Вестник РАМН. 2014. № 7-8. С.121-126.
2. Egorova, M. S., Bozhenko, N.P., & Pozharskaya, O. D. (2015). Medicine of the future, quality of life and active longevity. Successes of Modern Natural Science, (1-7), 1085-1088.
3. Habeck K. Harmful environmental factors at the workplace. International Social Security Review. 1977. Vol. 30(2). P. 208-216.
4. Hasin H., Johari Y.C., Jamil A., Nordin, E., Hussein W.S. The Harmful Impact of Job Stress on Mental and Physical Health. // Social Sciences. 2023. Vol. 13(4). P. 961-975.
5. Новикова И.И., Потеряева Е.Л., Яшникова М.В., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Свечкарь П.Е., Савченко О.А., Крючкова Н.Ю. Производственные факторы кардиоваскулярного риска и их роль в развитии инсульта. Омск: ОмГА, 2023. - 132 с. ISBN 978-5-98566-225-2.
6. Савченко О.А., Новиков Е.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Свечкарь П.Е. Влияние производственных факторов на гематологические и биохимические показатели крови у лабораторных мышей линии ICR в зависимости от вида и продолжительности их воздействия. Медицина в Кузбассе. 2024. № 1. С. 28-34. DOI: <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2024-1-28-34>. ISSN 2588-0411. EDN: PANTIR.
7. Carlsöö S. The effect of vibration on the skeleton, joints and muscles: A review of the literature // Applied ergonomics. 1982. Vol. 13(4). P. 251-258.
8. Сливина Л.П., Куклин Д.А., Матвеев П.В., Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы // Безопасность труда в промышленности. 2020. № 2. С. 24-30.
9. Alberti P.W. Noise, the most ubiquitous pollutant // Noise and Health. 1998. Vol. 1(1). P. 3-5.
10. Wolkoff P. Volatile organic compounds // Indoor air. 1995. Vol. 3. P. 1-73.
11. Brautbar N., Williams J. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms // Int J Hyg Environ Health. 2002. Vol. 205(6). P. 479-91.
12. Rumchev K., Brown H., Spickett, J. Volatile organic compounds: do they present a risk to our health? // Reviews on environmental health. 2007. Vol. 22(1). P. 39-56.
13. Prisby R.D., Lafage-Proust M.H., Malaval L., Belli A., Vico L. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know // Ageing research reviews. 2008. Vol. 7(4). P. 319-329.
14. Новикова И.И., Савченко О.А., Чуенко Н.Ф., Павлова А.С., Куликова О.М., Новиков Е.А. База данных: Характеристика физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических (шум, вибрация) и химических факторов (ксилол, толуол, бензин, ацетон) производственной среды в модельных условиях на лабораторных животных М.: ФСПИС. Номер регистрации (свидетельства): 2024620156. Дата регистрации: 12.01.2024. Номер и дата поступления заявки: 2023625110 18.12.2023. Дата публикации и номер бюллетеня: 12.01.2024 Бюл. № 1. Объем базы данных: 1132 КБ.
15. Penkov A., Tzvetkov D. Effect of vibrations on male reproductive system and function // Central European journal of public health. 1999. Vol. 7(3). P. 149-154.
16. Krajnak K., Waugh S., Welcome D., et al. Effects of whole-body vibration on reproductive physiology in a rat model of whole-body vibration // Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2022. Vol. 85(23). P. 953-971.
17. Масюк Н.Н., Куликова О.М., Савченко О.А., и др. Методический подход к управлению знаниями и инновациями в сфере здравоохранения: тренды и тенденции развития новых медицинских технологий в области снижения последствий влияния производственных факторов на организм человека // Вестник Евразийской науки. 2023. Т. 15. № 6. 17 с. – Режим доступа:

- <https://esj.today/PDF/01ECVN623.pdf>. Дата обращения: 10.01.2024.
18. Савченко О.А., Костюк И.И., Кропотов И.Ю., и др. Современное состояние медицины окружающей среды и оценка риска состояния здоровья населения // Наука и военная безопасность. 2023. № 4(35). С. 80-87.
19. Reynolds R., Garner A., Norton J. Sound and vibration as research variables in terrestrial vertebrate models // ILAR journal. 2019. Vol. 60(2). P. 159-174.
20. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестник Российской академии медицинских наук - Анналы Российской академии медицинских наук. 2014. Vol. 9-10. P. 102-109.
21. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гипоталамо-гипофизарная система: возраст и основные неинфекционные заболевания (злокачественные новообразования гормонозависимых тканей, кардиоваскулярная патология и сахарный диабет 2 типа) // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106. № 6. С. 667-682.
22. World Health Organization (WHO): Xylenes: Environmental Health Criteria, Report. 1997. No. 190.
23. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Benzene. U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 2007. Atlanta, GA.
24. Bönnisch U., Böhme A., Kohajda T., et al. Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model // PloS one. 2012. Vol. 7(7). P. e39817.
25. Wang F. et al. Effect of exposure to volatile organic compounds (VOCs) on airway inflammatory response in mice // The Journal of toxicological sciences. 2012. Vol. 37(4). P. 739-748. doi: 10.2131/jts.37.739.
26. Шварц С.С., Смирнов В.С., Добринский Л.Н. Метод морфофизиологии индикаторов в экологии наземных позвоночных. Свердловск, 1968. 386 с.
27. Безель В.С., Большаков В.Н., Воробейчик Е.Л. Популяционная экотоксикология. М.: Наука, 1994. 79 с.
28. Lu Z., Ma G., Chen L. De-ritis coefficient is associated with mortality after cardiac arrest // Disease Markers. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8826318-8826318.
29. Ndrepepa G. De Ritis ratio and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms // Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2023.
30. Hostetter T.H. Progression of renal disease and renal hypertrophy // Annual review of physiology. 1995. Vol. 57(1). P. 263-278.
31. Kataria A., Trasande L., Trachtman, H. The effects of environmental chemicals on renal function // Nature Reviews Nephrology. 2015. Vol. 11(10). P. 610-625.
32. Рощина Е.А. Референсные интервалы по массовым коэффициентам органам мышей и их абсолютным значениям // Лабораторные животные для научных исследований. 2022. Vol. 3. P. 24-29. doi: 10.57034/2618723X-2022-03-03.
33. Игнатова Н.К., Христофорова Н.К. Морфофункциональные изменения в организме мелких млекопитающих в условиях техногенного пресса // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2003. Т. 3. С. 345-350.
34. Tsai W.T. An overview of health hazards of volatile organic compounds regulated as indoor air pollutants // Reviews on environmental health. 2019. Vol. 34(1). P. 81-89.
35. Chapman, J., Goyal, A., Azevedo, A. M. Splenomegaly. 2017.
36. Демина Л.Л., Боков Д.А. Оценка экологических параметров мелких млекопитающих в условиях техногенного воздействия // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007. №12. С. 21-26.
37. He H.M., He C., Zhang S.C., et al. Predictive value of aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio for contrast-associated acute kidney injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // Journal of Cardiology. 2022. Vol. 79(5). P. 618-625.

ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Кучкова Л.А., Кузнецова Н.С., Шредер А.Ю., Позднякова М.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Кучкова Лиля Анатольевна, старший преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Кузнецова Наталья Сергеевна, к.п.н., доцент кафедры физической культуры ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Шредер Анна Юрьевна, к.п.н., доцент, заведующий кафедрой физической культуры ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Позднякова Мария Михайловна, студентка 2 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Кучкова Лиля Анатольевна, старший преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, ул. пр.Мира,9. lilya_rasskazova@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-50-54

Резюме: Введение физической активности в распорядок дня человека с диабетом первого типа важно для улучшения гликемического контроля, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения самочувствия. Регулярные упражнения повышают чувствительность к инсулину и стабилизируют уровень глюкозы. Аэробные нагрузки, такие как бег, плавание и велосипед, снижают сахар в крови, а силовые тренировки увеличивают мышечную массу и улучшают метаболизм глюкозы. Важно контролировать уровень глюкозы для предотвращения гипогликемии, корректировать дозы инсулина и прием углеводов в зависимости от активности. Рекомендуется 150 минут умеренной аэробной активности и два дня силовых тренировок в неделю с учетом индивидуальных особенностей. Физическая культура играет важную роль в управлении диабетом первого типа, улучшая контроль над уровнем глюкозы и снижая риск осложнений. Таким образом, физическая активность играет ключевую роль в управлении сахарным диабетом первого типа, способствуя улучшению гликемического контроля и снижению риска осложнений. Для достижения максимального эффекта от физической активности важно придерживаться рекомендаций специалистов, контролировать уровень глюкозы и адаптировать тренировочный режим под индивидуальные особенности организма. Таким образом, физическая культура оказывает положительное влияние на людей, болеющих сахарным диабетом первого типа.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, физическая культура, гипергликемия, аэробная активность, сердечно-сосудистая система.

PHYSICAL CULTURE IN TYPE I DIABETES

Kuchkova L.A., Kuznetsova N.S., Shredder A.Yu., Pozdnyakova M.M.

Omsk State Medical University

Introducing physical activity into the daily routine of people with type 1 diabetes is important for improving glycemic control, reducing the risk of cardiovascular complications, and improving well-being. Regular exercise increases insulin sensitivity and stabilizes glucose levels. Aerobic exercises such as running, swimming, and cycling lower blood sugar, while strength training increases muscle mass and improves glucose metabolism. It is important to monitor glucose levels to prevent hypoglycemia and adjust insulin doses and carbohydrate intake depending on activity. It is recommended to engage in 150 minutes of moderate aerobic activity and two days of strength training per week, taking into account individual characteristics. Physical activity plays an important role in managing type 1 diabetes by improving glucose control and reducing the risk of complications. Thus, physical activity plays a key role in managing type 1 diabetes, helping to improve glycemic control and reduce the risk of complications. To achieve the maximum effect from physical activity, it is important to follow the recommendations of specialists, monitor glucose levels, and adapt the training regimen to the individual characteristics of the body. Thus, physical culture has a positive effect on people with type 1 diabetes.

Keywords: type 1 diabetes, physical culture, hyperglycemia, aerobic activity, cardiovascular system.

Физическая культура играет важную роль в поддержании здоровья и улучшении качества жизни людей с сахарным диабетом первого типа. Сахарный диабет первого типа является хроническим заболеванием, при котором поджелудочная железа не вырабатывает достаточное количество инсулина, необходимого для регулирования уровня глюкозы в крови. Это состояние требует постоянного мониторинга, тщательного контроля и адекватного лечения, включая обязательное введение инсулина [1-5].

Исследования показывают, что регулярная физическая активность способствует улучшению чувствительности к инсулину и более стабильному гликемическому контролю у лиц с сахарным диабетом первого типа (Colberg et al., 2016). Аэробные упражнения, такие как бег, плавание или езда на велосипеде, могут помочь снизить уровень сахара в крови и улучшить сердечно-сосудистую систему, в то время как анаэробные нагрузки, например, силовые тренировки, способствуют увеличению мышечной массы и тем самым улучшают метаболизм глюкозы [6].

Физическая активность способствует увеличению чувствительности тканей к инсулину и облегчает поддержание нормального уровня сахара в крови.

Благодаря занятиям физической культурой улучшается обмен веществ, уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний, укрепляется сердечно-сосудистая система, а также повышается общая выносливость организма.

Однако для людей с сахарным диабетом первого типа занятия физической культурой требуют особого внимания и предосторожности. Прежде всего, необходимо проконсультироваться с врачом и разработать индивидуальную программу тренировок, учитывающую текущее состояние здоровья, уровень физической подготовки и предпочтения пациента. Тренировка для людей с диабетом первого типа не должна продолжаться более 40 минут [7].

Основными правилами для безопасных занятий физической культурой при сахарном диабете являются: регулярный мониторинг уровня глюкозы: необходимо измерять уровень сахара в крови до, во время и после физической нагрузки. Это поможет избежать гипо- или гипергликемии и скорректировать план занятия. Планирование нагрузки: физическая активность должна быть регулярной и умеренной. Резкие и продолжительные нагрузки могут вызвать резкое снижение уровня сахара в крови.

Поддержка водного баланса: во время занятий физической культурой важно

пить достаточное количество жидкости, чтобы избежать обезвоживания.

Соответствующее питание: перед тренировкой следует употребить медленноусвояемые углеводы, которые обеспечат организм энергией на продолжительное время.

Наличие быстрых углеводов: в процессе занятия или после него могут возникнуть внезапные изменения уровня глюкозы, поэтому всегда под рукой должны быть быстрые углеводы, такие как сладкий напиток или глюкозные таблетки.

Использование спортивного оборудования и одежды: комфортная спортивная одежда и обувь помогут избежать травм и обеспечат свободу движений.

Самонаблюдение и самоконтроль: важно прислушиваться к сигналам своего тела. При первых признаках гипогликемии или других недомоганий необходимо прекратить занятие и принять меры по нормализации состояния.

Включение физических упражнений в ежедневную рутину человека с диабетом первого типа может значительно улучшить общее самочувствие, укрепить здоровье и продлить активное долголетие. При правильно подобранном режиме тренировок и соблюдении всех необходимых предосторожностей физическая культура может стать незаменимым элементом жизни, способствующим улучшению контроля над заболеванием и повышению качества жизни.

Физическая активность играет очень важную роль в управлении сахарным диабетом первого типа, способствуя улучшению гликемического контроля и общего самочувствия. Исследования показывают, что регулярная физическая активность способствует улучшению чувствительности к инсулину и более стабильному гликемическому контролю у лиц с сахарным диабетом первого типа [8]. Аэробные упражнения, такие как бег, плавание или езда на велосипеде, могут помочь снизить уровень сахара в крови и улучшить сердечно-сосудистую систему, в то время как анаэробные нагрузки,

например, силовые тренировки, способствуют увеличению мышечной массы и тем самым улучшают метаболизм глюкозы. Прежде всего, физические упражнения способствуют повышению чувствительности к инсулину, что может помочь в более точном управлении уровнем глюкозы в крови [9]. Активность способствует улучшению транспорта глюкозы в клетки мышц, снижая уровень сахара в крови и уменьшая потребность в инсулине.

Кроме того, физическая активность оказывает прямое воздействие на снижение уровня глюкозы за счет увеличения потребления энергии мышечной тканью во время упражнения. Регулярные упражнения могут помочь стабилизировать уровень сахара в крови, снижая риск гипергликемии.

Физическая активность положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, улучшая липидный профиль и снижая риск сопутствующих заболеваний, которые часто развиваются у пациентов с диабетом. Она способствует укреплению сердечной мышцы, повышению её выносливости, а также улучшению кровообращения. Важно отметить, что физические упражнения для пациентов с сахарным диабетом первого типа должны быть тщательно спланированы и контролируемы. Необходимо учитывать дозировку инсулина, программу питания и уровень глюкозы для избежания гипогликемии или иных осложнений, связанных с физической активностью.

Сахарный диабет первого типа требует особого внимания при занятиях физической культурой, так как физическая нагрузка может существенно повлиять на уровень глюкозы в крови. Это обуславливает необходимость тщательного планирования тренировок и соблюдения ряда мер предосторожности [10].

Одним из основных рисков является гипогликемия, состояние, при котором уровень сахара в крови падает ниже нормы. Гипогликемия может проявляться в слабости,

головокружении, потере сознания и других опасных состояниях. Согласно исследованиям, более 50% пациентов с диабетом первого типа сталкивались с гипогликемией при физических нагрузках.

Другим значительным риском является гипергликемия, которая может развиваться впоследствии кратковременного гипогликемического эпизода или же из-за недостаточного контроля дозы инсулина и питания до и после тренировки. Это состояние характеризуется повышением уровня глюкозы в крови и может привести к развитию кетоацидоза.

Меры предосторожности: мониторинг уровня глюкозы. Рекомендуется измерять уровень сахара в крови до, во время и после тренировки. Это позволяет корректировать физическую нагрузку и избегать критических состояний.

Планирование питания и инсулинотерапии. Перед занятиями физической культурой важно правильно скорректировать количество углеводов и дозу инсулина. По мнению Н. А. Лазарева, индивидуальные особенности организма могут потребовать изменений в стандартной схеме инсулинотерапии в преддверии физической активности.

Выбор времени для тренировок. Оптимальным временем для физических занятий считается утро или время после еды, когда уровень инсулина наиболее стабильный. Это снижает риск резких колебаний сахара в крови.

Подготовка к непредвиденным ситуациям. Важно иметь при себе быстрый источник углеводов, такой как сладкий сок или глюкозные таблетки, на случай внезапной гипогликемии.

Занятия физической культурой и спортом при сахарном диабете первого типа требуют внимательного подхода и дисциплины. Соблюдение мер предосторожности позволяет не только минимизировать риски, но и укрепить здоровье, улучшить общее самочувствие и повысить качество жизни. Интеграция физической активности в повседневную жизнь людей с диабетом является

важной частью комплексной терапии, направленной на поддержание оптимального уровня гликемического контроля.

Однако важно учитывать риски гипогликемии во время и после физической нагрузки. Контроль уровня глюкозы в крови до, во время и после тренировки является необходимым условием для профилактики гипогликемических состояний. Следует помнить о необходимости коррекции дозы инсулина и возможной необходимости приема углеводов до или после физической активности, в зависимости от интенсивности и продолжительности занятий.

Рекомендации по физической активности при сахарном диабете первого типа являются важной частью общего плана лечения и управления заболеванием. Физическая активность не только способствует улучшению общего самочувствия, но и помогает поддерживать уровень глюкозы в крови в целевых пределах, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает чувствительность к инсулину и способствует поддержанию здорового веса [11].

Перед началом любой программы упражнений важно проконсультироваться с врачом или специалистом по диабету, чтобы определить наиболее безопасные и эффективные виды физической активности. Индивидуальные рекомендации будут зависеть от текущего состояния здоровья, уровня физической подготовки и личных предпочтений.

Основные рекомендации по физической активности для людей с сахарным диабетом первого типа включают: Регулярность занятий: стремитесь к регулярным физическим нагрузкам, таким как аэробные упражнения (ходьба, плавание, езда на велосипеде) продолжительностью не менее 150 минут в неделю, разбитые на минимум три занятия.

Регулярность занятий: стремитесь к регулярным физическим нагрузкам, таким как аэробные упражнения (ходьба, плавание, езда на велосипеде) продолжительностью не менее 150 минут в неделю, разбитые на минимум три занятия.

Силовые тренировки: включайте силовые упражнения минимум два раза в неделю, чтобы укрепить мышцы и улучшить метаболические показатели.

Планирование упражнений: учитесь планировать физическую активность в соответствии с режимом инсулина и графиком приемов пищи, чтобы предотвратить гипогликемию.

Мониторинг уровня глюкозы: регулярно проверяйте уровень глюкозы в крови до, во время и после физической активности для выявления и предотвращения гипогликемии.

Гидратация и питание: пейте достаточно воды до, во время и после физической активности. При необходимости употребляйте небольшие перекусы, содержащие углеводы.

Безопасность: выбирайте безопасные места для занятий физической культурой

и носите правильно подобранную одежду и обувь, чтобы предотвратить травмы.

Самочувствие: прислушивайтесь к своему организму. Если вы чувствуете головокружение, слабость или необычное потоотделение, прекратите тренировку и проверьте уровень глюкозы в крови.

Физическая активность при сахарном диабете первого типа требует особого подхода и может быть безопасной и эффективной при соблюдении всех рекомендаций.

Постепенно увеличивайте интенсивность и продолжительность тренировок, чтобы избежать перенапряжения и усталости. Не забывайте, что подход должен быть индивидуальным, основанным на ваших потребностях и медицинских рекомендациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №. S1. – С. 42-114.
2. Петеркова В. А. Сахарный диабет 1 типа у детей // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №. S1. – С. 4-40.
3. Корнева К. Г. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – №. 3. – С. 256-266.
4. Тимофеева М. И. Сахарный диабет 1 типа и спорт // ББК 75.1 А43. – С. 308.
5. Орлова А. А. Влияние физических нагрузок на массу тела и метаболические показатели при сахарном диабете: экспериментальное исследование: магистерская диссертация по направлению подготовки: 49.04. 01-Физическая культура. – 2020.
6. Ерышов А. А. Диабет и физическая культура // Аллея науки. – 2020. – Т. 1. – №. 9. – С. 117-121.
7. Азнабаев О. Ф., Сырлыбаева Н. А. Адаптивная физическая культура при сахарном диабете // Экономика и менеджмент в XXI веке: информационные технологии, биотехнологии, физкультура и спорт. – 2020. – С. 155-157.
8. Жуман А. Б. Лечебная физическая культура при сахарном диабете // Физическая культура и спорт на современном этапе: проблемы, поиски, решения: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Томск, 18 декабря 2015 г.—Томск, 2015. – 2015. – С. 194-196.
9. Корнеева О. Н. Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физическая нагрузка // Российские медицинские вести. – 2007. – Т. 2. – С. 36-44.

10. Демидова Т. Ю., Титова В. В. Преимущества физических нагрузок различной интенсивности для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их влияние на углеводный обмен // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №. 4. – С. 385-392.
11. Клепцова Т. Н. Аспекты проведения занятий лечебной физической культурой для студентов с заболеванием сахарный диабет первого типа // Современные проблемы спорта, физического воспитания и адаптивной физической культуры. – 2022. – С. 25-29

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ КАК МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Горбенко А.В., Пашкова Е.В., Котелевская Е.Д., Куатова К.Д., Андреев К.А., Федорин М.М., Шадевский В.М., Николаев Н.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дополнительные сведения об авторах:

Горбенко Александр Васильевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-9371>.

Пашкова Евгения Вячеславовна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2815-750X>.

Котелевская Екатерина Денисовна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5182-4399>.

Куатова Кристина Данисямовна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3179-2816>.

Андреев Кирилл Андреевич, ассистент кафедры экстремальной и доказательной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>.

Федорин Максим Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0238-4664>.

Шадевский Владимир Михайлович, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-9061-4963>.

Николаев Николай Анатольевич д.м.н., доцент, заведующий кафедрой экстремальной и доказательной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3758-4930>.

Автор, ответственный за переписку: Федорин Максим Михайлович, mail.maxim.f@gmail.com.

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-55-63

Перспективным направлением в терапии больных с избыточной массой тела и ожирением сегодня является модификация состава кишечной микробиоты и восстановление проницаемости эпителиального барьера при помощи частично и полностью растворимых пищевых волокон – природных полисахаридов. Целью исследования стала оценка влияния приема водорастворимых природных полисахаридов на проницаемость толстокишечного эпителиального барьера у лиц с избыточной массой тела и ожирением на основе морфометрических и лабораторных маркеров изменения метаболической активности жировой ткани.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 25 человек с избыточной массой тела или ожирением, которые в течение 21 дня осуществляли прием комплекса природных полисахаридов (КПП). У участников исследования за сутки до начала приема и в течение суток после окончания приема КПП оценивали морфометрические показатели, а также выполняли исследование лабораторных маркеров: билирубин общий, холестерин общий, холестерол – липопroteины высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерол – липопroteины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), инсулин и С-пептид.

Результаты. Выявлена тенденция к снижению ИМТ, объемов талии и бедер после приема КПП в течение 21 дня у лиц с избыточной массой тела и ожирением. При оценке влияния приема КПП на липидный спектр установлена тенденция к снижению уровня общего холестерина, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПНП и триглицеридов, с

тенденцией к повышению уровня ХС-ЛПВП. При оценке возможного влияния КПП на наличие и выраженность инсулинорезистентности, уровня адипокина лептина установлена тенденция к снижению концентрации лептина в сыворотке крови.

Заключение. Трехнедельный курс приема растворимых пищевых волокон – ламинарана и фукоидана у лиц с избыточной массой тела и ожирением, свидетельствует о благоприятных тенденциях ключевых контролируемых морфометрических и лабораторных параметров. В то же время, стабильность и воспроизводимость полученных результатов, в первую очередь, как маркеров опосредованного благоприятного влияния КПП на проницаемость эпителиального барьера толстой кишки, должна быть подтверждена в других исследованиях. Актуальными остаются вопросы о степени выраженности достигнутых улучшений антропометрических и метаболических показателей при более длительном приеме КПП, а также продолжительности сохранения достигнутых значений после завершения приема исследуемого КПП.

Ключевые слова: Природные полисахариды, метаболический синдром, жировая ткань, ожирение.

METABOLIC ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE AND MORPHOMETRIC INDICATORS IN INDIVIDUALS WITH EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY AS MARKERS OF THE INFLUENCE OF NATURAL POLYSACCHARIDES ON THE PERMEABILITY OF THE COLONIC EPITHELIAL BARRIER

Gorbenko A.V., Pashkova E.V., Kotelevskaya E.D., Kuatova K.D., Andreev K.A., Fedorin M.M., Shadevsky V.M., Nikolaev N.A.

Omsk State Medical University

A promising approach in the therapy of individuals with excess body weight and obesity today is the modification of gut microbiota composition and the restoration of epithelial barrier permeability using partially and fully soluble dietary fibers - natural polysaccharides. The aim of the study was to assess the impact of water-soluble natural polysaccharide intake on the permeability of the colonic epithelial barrier in individuals with excess body weight and obesity, based on morphometric and laboratory markers of changes in adipose tissue metabolic activity.

Materials and Methods: The study involved 25 individuals with excess body weight or obesity who took a complex of natural polysaccharides (CNP) for 21 days. Morphometric indicators were evaluated in the participants one day before the start of CNP intake and one day after its completion. Laboratory markers such as total bilirubin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), insulin, and C-peptide were also assessed.

Results: A tendency towards a decrease in BMI, waist and hip circumferences was observed after 21 days of CNP intake in individuals with excess body weight and obesity. When assessing the impact of CNP intake on the lipid profile, a trend towards a decrease in total cholesterol, LDL-C, LDL, and triglyceride levels was observed, with a trend towards an increase in HDL levels. When evaluating the potential influence of CNP on insulin resistance and leptin adipokine levels, a trend towards a decrease in leptin concentration in serum was observed.

Conclusion: A three-week course of soluble dietary fiber intake - laminaran and fucoidan - in individuals with excess body weight and obesity shows favorable trends in key controllable morphometric and laboratory parameters. However, the stability and reproducibility of these results, primarily as markers of the indirect favorable effect of CNP

on the permeability of the colonic epithelial barrier, should be confirmed in further studies. Questions regarding the extent of improvements achieved in anthropometric and metabolic indicators with longer-term CNP intake, as well as the duration of maintaining achieved values after the completion of the investigated CNP intake, remain relevant.

Keywords: Natural polysaccharides, metabolic syndrome, adipose tissue, obesity.

Одной из наиболее актуальных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения является рост в популяции доли лиц, с избыточным развитием жировой ткани.

Жировая ткань признана эндокринным органом, оказывающим влияние на функционирование органов-мишеней и участвующим в формировании системной воспалительной реакции путем секреции гормонально активных молекул адипокинов, а также провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [1, 2]. Особенности современного образа жизни, ассоциированного с низкой физической активностью, потреблением большого количества жирных и богатых легкоусвояемыми углеводами («мучных» и «сладких») продуктов с недостаточным количеством пищевых волокон, сопровождаются не только нарушением состава кишечного микробиоценоза с повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, но и изменением уровня секреции инсулина, катехоламинов и других гормонов [3]. В условиях повышенной потребности в хранении липидов адипоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию с последующим нарушением секреции адипокинов и дисбалансу синтезируемых про- и противовоспалительных цитокинов (со смещением в сторону последних) с формированием низкоинтенсивного хронического системного воспаления [2, 3]. Указанные изменения повышают риски развития инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции с последующим развитием сахарного диабета 2 типа и кардиоваскулярной патологии [4, 5].

Ожирение относят к мультифакторным заболеваниям. Считается, что в этом одна

из главных ролей принадлежит изменению качественного и количественного состава кишечной микробиоты и повышению проницаемости эпителиального барьера толстой кишки, ассоциированных с особыми пищевыми привычками и предпочтениями таких больных [6, 7].

В основу лечения ожирения положены немедикаментозные методы терапевтических вмешательств, включающие в себя повышение физической активности и коррекцию рациона питания [8, 9].

Медикаментозные методы лечения включают в себя применение ингибиторов желудочно-кишечной липазы, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, а также аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1 [9].

В связи с наличием ряда противопоказаний к использованию указанных препаратов, а также с ограниченной эффективностью существующих терапевтических вмешательств сохраняется потребность в модификации схем ведения больных с избыточной массой тела и ожирением, в том числе – за счет модернизации рационов питания [10].

Перспективным направлением сегодня является модификация состава кишечной микробиоты и восстановление проницаемости эпителиального барьера при помощи частично и полностью растворимых пищевых волокон – природных полисахаридов (фукоиданов и ламинаранов), синтезируемые рядом бурых водорослей (Phaeophyceae). Фукоидан – это полисахарид, в основном состоящий из L-фукозы и сульфатных групп, рассматриваемый как пребиотик, восстанавливающий нормальный количественный и качественный состав кишечного микробиоценоза, что

способствует восстановлению проницаемости эпителиального барьера кишечника. Ламинаран – это комплекс водорастворимых нейтральных полимеров моносахаридов природного происхождения. Молекулы ламинарана представляют собой длинные линейные или разветвлённые цепочки моносахаридных остатков, соединённых гликозидной связью. При гидролизе образуют моносахариды или олигосахариды. У живых организмов они выполняют резервные, структурные и другие биологически важные функции [11].

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка влияния приема водорастворимых природных полисахаридов на проницаемость толстокишечного эпителиального барьера у лиц с избыточной массой тела и ожирением на основе морфометрических и лабораторных маркеров изменения метаболической активности жировой ткани.

Материал и методы.

Представленное открытое когортное проспективное клиническое исследование проводилось на базе Омского государственного медицинского университета (г. Омск, Россия). Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. Протокол исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ОмГМУ. Авторы гарантируют соответствие исследования установленному протоколу, достоверность и полноту представленных данных.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет; индекс массы тела (ИМТ) не менее 25 кг/м²; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов; наличие пищевой аллергии; беременность, период грудного

вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста; наличие злокачественных новообразований любой локализации; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис; наличие заболеваний, способных исказить результаты исследования (системные заболевания соединительной ткани, системные аутоиммунные заболевания, наличие эндокринных расстройств, врожденных дефектов, ведущих к нарушению нормальной жизнедеятельности и требующих коррекции); регулярные занятия видами спорта, способствующие набору мышечной массы; отказ подписать информированное согласие. Необходимый размер выборки рассчитывали по R. Lehr. Целевой диапазон при уровне значимости (α) – 0,05, мощности исследования – 95% и доверительном коэффициенте (t) – 5 составил 23-29.

В исследовании приняли участие 25 человек с избыточной массой тела или ожирением в возрасте от 21 года до 43 лет (30 [28; 36] лет), в том числе лиц мужского пола в возрасте от 21 года до 42 лет (30 [27; 35] лет) и женского пола в возрасте от 22 до 43 лет (30 [28; 36] лет). Лица, включенные в исследование, в течение 21 дня осуществляли прием комплекса природных полисахаридов (КПП): ламинаран («Марнилам», свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.R.001095.03.21 от 31.03.2021 г., ТУ 10.89.19-002-46248142-2021) и фукоидан («Мариспан», свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.R.001094.03.21 от 31.03.2021 г., ТУ 10.89.19-001-46248142-2021) по следующей схеме: ламинаран - по 1 саше (1 г.) утром, фукоидан - по 1 саше (1 г.) вечером.

Всем участникам исследования до и после приема КПП было выполнено измерение роста и веса с расчётом

значения индекса массы тела (ИМТ), измерение объема талии и бедер. Наличие избыточной массы тела или ожирения оценивалось на основе значения ИМТ. Лица с ИМТ от 25 кг/м² до 29,9 кг/м² охарактеризованы как имеющие избыточный вес, лица с ИМТ от 30 кг/м² охарактеризованы как имеющие ожирение.

Участникам исследования за сутки до начала приема и в течение суток после окончания приема КПП выполняли исследование крови, включающее показатели: билирубин общий, холестерин общий, холестерол – липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерол – липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ).

У всех участников исследования был определен уровень инсулина с использованием коммерческих тест-систем Инсулин-ИФА-БЕСТ (Вектор-бест, Россия), С-пептида с использованием коммерческих тест-систем С-пептид-ИФА-БЕСТ (Вектор-бест, Россия) лептина с использованием коммерческих тест-систем LEPTIN ELISA KIT («DBC», Канада). Твердофазный иммуноферментный анализ выполнялся на планшетном фотометре «iMark» («Biorad», США). Исследование материала выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ (г. Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1).

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica for Windows 10 с использованием возможностей Microsoft Excel. Проверку нормальности распределения производили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Распределение в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, в связи с чем для статистической обработки данных применялись непараметрические методы статистики. Для несвязанных

выборок использовали критерий Mann-Whitney U test (применяя Z-статистику при объеме > 20), а для связанных выборок – Wilcoxon matched pairs test. Частоты анализировали при помощи χ^2 test. Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи корреляционного анализа Spirmen (r_s). Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 – «отсутствие или слабая»; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – «умеренная»; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) – «средняя»; более 0,75 (-0,75) – «сильная». Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах использовались значения медианы, 1 и 3 квартили – Me [P25; P75], качественных показателей – значения доли. Категориальные переменные выражены в процентах.

При проведении морфометрической оценки участников исследования до начала приема КПП объем талии и бедер участников исследования составил 106,5 [92; 116] см и 110 [97,5; 117,5] см соответственно. После окончания приема КПП объем талии и бедер составил 104 [88; 113] см и 110 [99; 113] см соответственно. Установлено отсутствие статистически значимого изменения объемов талии и бедер после приема КПП в течение 21 дня (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,62$), при этом выявлена близкая тенденция к снижению указанных показателей у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

ИМТ участников исследования до начала и после окончания приема КПП составил 32,04 [28,69; 35,31] кг/м² и 31,58 [28,95; 31,88] кг/м² соответственно. Статистически значимого снижения ИМТ не зафиксировано (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,67$), однако, как и в предыдущем случае, выявлена тенденция к снижению значения ИМТ. При оценке влияния приема КПП на липидный спектр не выявлено статистически значимых изменений

исследуемых показателей, однако также установлена тенденция к снижению уровня общего холестерина, ХС-не-

ЛПВП, ХС-ЛПНП и триглицеридов, с тенденцией к повышению уровня ХС-ЛПВП (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики содержания липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови участников исследования до и после приема комплекса природных полисахаридов

Показатель	Значение		Wilcoxon matched pairs test, p
	до приема КПП	после приема КПП	
Холестерин общий, ммоль/л	5,27 [4,81; 5,67]	5,23 [4,55; 5,71]	0,57
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,33 [1,15; 1,60]	1,44 [1,29; 1,69]	0,81
ХС-не-ЛПВП, ммоль/л	3,89 [3,27; 4,38]	3,66 [3,24; 4,32]	0,62
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,33 [2,97; 4,05]	3,41 [2,75; 3,80]	0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,15 [0,76; 2,13]	1,17 [0,87; 1,91]	0,91

Таблица 2. Основные характеристики обмена пигментов, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы у участников исследования до и после приема КПП «Марнилам» и «Мариспам».

Показатель	до приема КПП	после приема КПП	Wilcoxon matched pairs test, p
Билирубин общий, мкмоль/л	9,7 [7,80; 14,00] 11,78 ±6,66	12,25 [9,15; 16,15] 13,24 ±5,69	p = 0,06
АлАТ, ЕД/л	27,86 [17,63; 32,32] 36,54 ±33,43	28,31 [18,66; 4,06] 39,72 ±32,52	p = 0,71
АсАТ, ЕД/л	26,15 [21,84; 32,98] 33,85 ±25,06	25,7 [2,13; 34,94] 35,53 ±26,54	p = 0,94

При оценке влияния приема КПП на обмен билирубина и уровень трансаминаз статистически значимых отличий, как и однонаправленных тенденций, не выявлено. Все показатели находились в пределах референтных значений, что свидетельствует о безопасности приема указанных КПП в отношении влияния на печеночный клеточный метаболизм (табл. 2).

При оценке возможного влияния КПП на наличие и выраженность

инсулинорезистентности, уровня адипокина лептина статистически значимых различий не выявлено, показатели находились в пределах референтных значений. При этом следует отметить тенденцию к снижению концентрации лептина в сыворотке крови (табл. 3).

В течение исследования случаи возникновения нежелательных эффектов использования КПП не регистрировались.

Таблица 3. Основные характеристики уровней контролируемых гормонов у участников исследования до и после приема КПП «Марнилам» и «Мариспан».

Показатель	до приема КПП	после приема КПП	Wilcoxon matched pairs test, p
Инсулин	2,24 [0,75; 7,43]	3,54 [2,08; 10,46]	p = 0,56
С-пептид	1297,52 [742,33; 2285,3]	1393,4 [751,53; 2550,8]	p = 0,78
Лептин	25,83 [11,06; 41,22]	22,49 [9,41; 38,19]	p = 0,46

Обсуждение.

Таким образом, в исследовании получены новые, ранее не изученные в российской популяции данные, свидетельствующие о безопасности и возможности применения КПП («Марнилам», «Мариспан») у лиц с избыточной массой тела и ожирением. В исследовании, несмотря на достаточно короткий период приема КПП, выявлены тенденции к нормализации морфометрических показателей участников исследования: объем талии, объем бедер и ИМТ. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований на мышах, в которых было выявлено значимое снижение массы тела лабораторных животных через 42 дня получения низкомолекулярных фукоиданов [12]. Отсутствие

статистически значимых изменений морфометрических показателей в настоящем исследовании авторы связывают с непродолжительным приемом изучаемых КПП.

Выявленные тенденции к снижению показателей общего холестерина, ХС-нЛПВП, ХС-ЛПНП и триглицеридов, а также тенденция к повышению уровня ХС-ЛПВП диктуют потребность в более продолжительных исследованиях КПП, поскольку указанные изменения, в случае подтверждения увеличения эффекта при более длительном применении, могут быть использованы с целью снижения рисков формирования неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Гиполипидемические свойства фукоиданов ранее были подтверждены в

опубликованных исследованиях на культуре клеток преадипоцитов 3T3-L1 и с участием лабораторных животных [12, 13].

Отдельный интерес вызывает незначительное повышение концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке крови участников исследования. В опубликованных ранее исследованиях установлено, что фукоиданы повышают чувствительность к инсулину, снижают постпрандиальный уровень глюкозы в крови, а также участвуют в активации путей, увеличивающих выработку инсулина и транслокацию молекул-переносчиков глюкозы [14]. Однако необходимо учесть, именно что оценка концентрации С-пептида является более достоверным показателем уровня секреции инсулина, в связи с высокой лабильностью инсулина в сыворотки крови [15].

Заключение.

Даже сравнительно короткий – трехнедельный курс приема растворимых пищевых волокон – ламинарана и фукоидана у лиц с избыточной массой тела и ожирением, свидетельствует о благоприятных тенденциях ключевых контролируемых морфометрических и лабораторных параметров. Это подтверждает ранее опубликованные сведения о нормализации состава кишечной

микробиоты и связанного с этим снижения проницаемости эпителиального барьера толстой кишки при включении в рацион препаратов водорастворимых природных полисахаридов бурых водорослей.

Стабильность показателей печеночного клеточного метаболизма на уровне референтных значений после приема КПП, при отсутствии нежелательных эффектов на фоне их применения, демонстрирует безопасность приема ламинаранов и фукоиданов в исследуемых дозировках лицами с избыточной массой тела и ожирением. Указанное подтверждает безопасность включения КПП в качестве пищевых добавок в рационы таких лиц.

В то же время, стабильность и воспроизводимость полученных результатов, в первую очередь, как маркеров опосредованного благоприятного влияния КПП на проницаемость эпителиального барьера толстой кишки, должна быть подтверждена в других исследованиях. Актуальными остаются вопросы о степени выраженности достигнутых улучшений антропометрических и метаболических показателей при более длительном приеме КПП, а также продолжительности сохранения достигнутых значений после завершения приема исследуемого КПП.

ЛИТЕРАТУРА

1.Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П., Звягинцева Т.Н. и др. Полисахариды морских водорослей в коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом. FEBS Letters 1997; 414: 182–186. [Besednova N.N., Kryzhanovskiy S.P., Zvyagintseva T.N. *et al.* Polysaccharides of Marine Algae in the Correction of Disorders Associated with Metabolic Syndrome. FEBS Letters 1997;414:182–186. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10018>

2. Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А. и др. Микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023;19(1):58–64. [Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A. *et al.* Microbiota and Cardiovascular Diseases: Mechanisms of Influence and Correction Possibilities. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):58–64.

(In Russ.).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-01-03>

3.Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23(4):311–325. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nicenko G.A. *et al.* Obesity. Consilium Medicum. 23(4):311–325. (In Russ.).]

<https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>

4. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Типичные пищевые привычки и повышенная проницаемость кишечника у людей с избыточной массой тела и СРК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(6):50–56. [Fedorin M.M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;1(6):50–56. (In

- Russ.).] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>
5. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(2):52–60. [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2021;10(2):52–60. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152>
6. Camilleri M., Acosta A. Combination Therapies for Obesity. Metabolic Syndrome and Related Disorder. 2018;16(8):390–394. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0075>
7. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. Advances in Nutrition. 2019;10(suppl_1):S17–S30. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
8. Huang L., Gao L., Chen C. Role of Medium-Chain Fatty Acids in Healthy Metabolism: A Clinical Perspective. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2021;32(6):351–366. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.03.002>
9. Luthuli S., Wu S., Cheng Y. et al. Therapeutic Effects of Fucoidan: A Review on Recent Studies. Mar. Drugs. 2019;17(9):487. <https://doi.org/10.3390/md17090487>
10. Mabate B., Daub C.D., Malgas S. et al. Fucoidan Structure and Its Impact on Glucose Metabolism: Implications for Diabetes and Cancer Therapy. Mar. Drugs. 2021;19(1):30. <https://doi.org/10.3390/md19010030>
11. Park M.K., Jung U., Roh C. Fucoidan from Marine Brown Algae Inhibits Lipid Accumulation. Mar. Drugs. 2011;9(8):1359–1367. <https://doi.org/10.3390/md9081359>
12. Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. Nutrients. 2018;10(4):432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
13. Stadler J.T., Marsche G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(23):8985. <https://doi.org/10.3390/ijms21238985>
14. Vasamsetti S.B., Natarajan N., Sadaf S. et al. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. The Journal of physiology. 2023;601(11):2099–2120. <https://doi.org/10.1113/JP282728>
15. Vejrazkova D., Vankova M., Lukasova P. et al. (2020). Insights into the physiology of C-peptide. Physiological research, 69(Suppl 2), S237–S243. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934519>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ ДЛЯ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЦЕЛЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Целоусова Ю.М., Кашина А.В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Авторы:

Целоусова Юлия Максимовна, студентка 2 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

Кашина Александра Викторовна, к.б.н., заведующий лабораторией регенеративной медицины НИИ ЭО и БМТ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

Автор, ответственный за переписку:

Целоусова Юлия Максимовна, студентка 2 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, 603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, 3А. Tselousva.Julia@yandex.ru, 8 (910) 0991825

DOI: 10.61634/2782-3024-2025-17-64-77

Резюме

В настоящее время одной из самых перспективных методик лечения сахарного диабета 1 типа считается аллотрансплантация островковых клеток поджелудочной железы. Она имеет множество преимуществ перед традиционным экзогенным введением инсулина. В первую очередь, это гибкая секреция инсулина, наиболее приближенная к физиологической норме. Однако, до сих пор не получено результатов, позволяющих применять трансплантацию в широкой клинической практике. Существующие методики не приводят к стабильной и долгосрочной инсулиннезависимости пациентов. В обзор включены современные подходы к созданию микроокружения для островков поджелудочной железы в целях повышения эффективности трансплантации. Комбинированное использование различных материалов приводит к улучшению выживаемости и повышению функциональной активности островковых клеток. Данный эффект микроокружения, наряду с использованием альтернативных источников клеток, может решить проблему острого дефицита островковых клеток для трансплантации. Кроме того, создание микроокружения направлено на снижение иммунного ответа организма реципиента и избежание проведения иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: микроокружение, островковые клетки, трансплантация, поджелудочная железа, сахарный диабет 1 типа, тканеинженерный конструктор.

MODERN APPROACHES TO CREATING A MICROENVIRONMENT FOR ISLETS OF LANGERHANS IN THE PANCREAS IN ORDER TO INCREASE FUNCTIONAL ACTIVITY DURING TRANSPLANTATION

Microenvironment for pancreatic islets during transplantation

Tselousova Yu.M., Kashina A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volga Research Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Currently, one of the most promising methods for treating type 1 diabetes is considered to be allogeneic transplantation of pancreatic islet cells. It has many advantages over

traditional exogenous insulin administration. First and foremost, it provides flexible insulin secretion that is closest to the physiological norm. However, results allowing the use of transplantation in widespread clinical practice have not yet been obtained. Existing techniques do not lead to stable and long-term insulin independence in patients. The review includes modern approaches to creating a microenvironment for pancreatic islets in order to increase the effectiveness of transplantation. The combined use of various materials leads to improved survival and increased functional activity of islet cells. This microenvironment effect, along with the use of alternative cell sources, may solve the problem of acute islet cell shortage for transplantation. In addition, the creation of a microenvironment is aimed at reducing the recipient's immune response and avoiding immunosuppressive therapy.

Keywords: microenvironment, islet cells, transplantation, pancreas, type 1 diabetes mellitus, tissue engineering construct.

Поиск лечения сахарного диабета (СД) 1 типа одна из наиболее острых и актуальных проблем нашего времени. Согласно последним данным, на 2021 год количество больных диабетом увеличилось до 537 миллионов человек, что составляет около 10% мирового населения. Ожидается, что к 2045 году эта цифра составит 783 миллиона [101]. При этом на долю сахарного диабета 1 типа придется около 15% [80].

В настоящий момент наиболее широко используются такие методы лечения сахарного диабета 1 типа, как введение экзогенного инсулина, непрерывный мониторинг глюкозы, непрерывная подкожная инфузия инсулина, применение метода закрытой петли [9, 2]. Инсулиновые помпы с датчиками замкнутого контура значительно продвинулись за последние несколько лет. Эти устройства представляют собой возможную альтернативу трансплантации островковых клеток для стабилизации метаболического контроля у пациентов с СД 1 типа, что может привести к устранению необходимости в биологическом замещении в будущем. Данные подходы позволяют добиться довольно хорошего уровня компенсации и повысить качество жизни пациентов. Тем не менее, при этом они не могут надежно предотвратить развитие таких специфических осложнений, как ретинопатия, нефропатия, ангиопатия, которые в поздней стадии часто являются причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа [10].

Устойчивая прецизионная нормогликемия будет легче достигаться только с помощью биологических клеточных подходов. Экзогенная подкожная доставка инсулина неточна, и даже оптимизированные подкожные насосы и датчики не могут обеспечить физиологическую доставку инсулина с достаточно динамичным высвобождением или отключением инсулина. Кроме того, включению контррегуляторных систем глюкагона по-прежнему не хватает точного контроля, которое может обеспечить только адекватная масса кластеров эндокринных клеток поджелудочной железы.

Одним из перспективных вариантов лечения сахарного диабета 1 типа является клеточная терапия. Она представляет собой трансплантацию островковых клеток (ОК), полученных из поджелудочной железы (ПЖ) для стимуляции биологических механизмов обратной связи гликемии и выработки инсулина [85].

В обзоре представлены современные подходы к трансплантации ОК и созданию микроокружения для улучшения функциональной активности инсулин-продуцирующих клеток (ИПК) в рамках решения следующих основных задач:

1. Поиск альтернативных источников ИПК
2. Увеличение выживаемости и продолжительности функционирования ОК

3. Снижение иммуногенности донорского материала
4. Выбор подходящего места для трансплантации

Трансплантация ОК ПЖ

Трансплантация ОК имеет значительные преимущества перед инсулинотерапией, так как решает ряд важных задач. В первую очередь, это стойкое снижение уровня глюкозы в следствии выработки инсулина, наиболее приближенной к физиологической норме. Устраняется необходимость ежедневных инвазивных манипуляций, приводящих к излишней травматизации кожных покровов [76]. В то же время показано, что пересадка реципиентам с осложненным сахарным диабетом 1-го типа гормонально-активных островков ПЖ приводит не только к торможению, но и к частичному обратному развитию различных диабетических осложнений [61].

Не менее важным является и тот факт, что многие функциональные нарушения являются следствием отсутствия выработки С-пептида в организме человека с СД 1 типа. В норме С-пептид вырабатывается β -клетками ПЖ и обладает противовоспалительным и нейропротектным действием, препятствуя развитию микрососудистых осложнений [71]. В последнее время обсуждается возможность введения вспомогательной заместительной терапии с применением С-пептида, как наиболее эффективного средства профилактики осложнений СД 1 типа [20, 11]. Наиболее рациональным решением данной проблемы является трансплантация ОК ПЖ, которые наряду с выработкой инсулина будут восполнять дефицит С-пептида, приближая обменные процессы к физиологической норме. Кроме того, пересадка β -клеток способствует регенерации собственных ОК реципиента и выработке эндогенных гормонов [60].

Применение трансплантации ОК ПЖ активно развивается в последние годы, так как считается наиболее рациональным и перспективным методом лечения СД 1 типа. Известны

успешные случаи пересадки ОК ПЖ, приводящие к достижению инсулиннезависимости в течении пяти лет у 50% реципиентов [62, 75]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор не удается достичь результатов, которые могли бы достойно заменить традиционную инсулинотерапию. Основные проблемы заключаются в следующем: дефицит донорских ОК ПЖ, снижение количества жизнеспособных и функционально активных ОК при выделении, иммуногенность, а также низкая эффективность доставки при трансплантации.

Поэтому современные методики направлены на создание различного рода микроокружения для трансплантируемых ОК. Целью данных разработок является формирование каркаса, наиболее соответствующего естественным условиям жизни β -клеток. Микроокружение повышает степень васкуляризации и оксигенации в месте трансплантации, что приводит к длительному выживанию ИПК и увеличению их функциональной активности.

Компоненты микроокружения при совместном культивировании с выделенным материалом значительно повышают процент выживаемости ОК, снижают их иммуногенность, а также устраняют негативное влияние продуктов распада погибших клеток. Кроме того, современные методики трансплантации направлены на снижение иммунного ответа организма реципиента и устранения необходимости проведения иммуносупрессивной терапии.

Источник ИПК

Одной из главных причин, препятствующих широкому применению метода трансплантации ОК, является острая нехватка донорских островков ПЖ. Современные подходы к трансплантации используют новые альтернативные источники ИПК [8]. Кроме того, создание микроокружения направленно на поддержание благоприятной для регенерации среды,

содержащей стволовые клетки. Данная модель максимально приближена к естественным условиям жизни β -клеток и позволяет избавиться от необходимости использования дополнительного донорского материала.

Аллогенные островки ПЖ

В островках ПЖ человека содержание β -клеток составляет около 60% [22], они наиболее приближены к тканям реципиента по химическому составу, что делает их потенциально хорошим источником ИПК для трансплантации. Однако, проблема острого дефицита донорских органов практически полностью исключает возможность их массового использования для пересадки в целях лечения СД 1 типа [52]. Совместное культивирование выделенного материала с компонентами микроокружения повышает выживаемость ОК, что может повысить эффективность использования донорского материала [7, 96].

Ксеногенные островки ПЖ

В качестве альтернативы человеческим островкам наиболее широко используются свиные ОК. Этому способствует сходство молекулярного строения инсулина, наличие точных методов генетической модификации свиней, а также их высокая плодовитость [39]. Были проведены исследования, в которых удавалось достигнуть стойкого снижения уровня глюкозы в течении нескольких лет при трансплантации инкапсулированных ОК ПЖ свиньи. Тем не менее, данный метод не приводит к долгосрочному достижению инсулиннезависимости, вследствие плохой выживаемости β -клеток в организме реципиента и необходимости проведения иммуносупрессии [33].

Альтернативные источники β -клеток

В последнее время, помимо пересадки зрелых β -клеток, полученных от различных доноров, активно разрабатываются методики по получению функционирующих ИПК из различных клеточных популяций человека [15]. Основной целью таких исследований, направленных на

улучшение заместительной терапии островковых клеток, является поиск наиболее подходящего типа клеток-предшественников, из которых функциональные β -клетки могут быть получены в больших количествах [28]. Наиболее активно ведется работа с эмбриональными стволовыми клетками (СК) и мезенхимными СК, а также разрабатывается перепрограммирование других типов клеток [95].

Ацинарные клетки ПЖ

Одной из перспективных возможностей является перепрограммирование ацинарных экзокринных клеток в β -клетки. Доказано, что ацинарные клетки, выделенные у взрослых крыс, проявляют пластичность в культуре [16]. После стадии обратной дифференцировки они могут быть перенаправлены в фенотип β -клеток. ИПК, полученные таким способом, восприимчивы к стимуляции глюкозой и нормализуют гликемию после трансплантации крысам.

Эмбриональные СК

Эмбриональные СК активно используются в качестве источника для панкреатической дифференцировки [59, 44]. Было проведено множество различных попыток получения ИПК путем культивирования эмбриональных СК в условиях, повторяющих онтогенетический путь дифференцировки клеток ПЖ в β -клетки [46]. Для этого необходимо имитировать среду, окружающую островки в процессе развития, путем добавления различных факторов роста и фармакологических средств [30, 25]. Однако, пока не удастся получить активно функционирующие β -клетки, способные приводить к стойкому снижению уровня глюкозы в крови [18]. Кроме того, существуют определенные риски использования эмбриональных СК, такие как нецелевая дифференцировка, а также возможность образования тератом и цист [13].

Мезенхимные СК

Если рассматривать мезенхимные СК, наиболее подходящим является материал, полученный из ткани

эндометрия человека [65]. Данные фибробластоподобные клетки хорошо поддаются дифференцировке в панкреатическом направлении, а полученные ИПК отвечают на глюкозную нагрузку [29, 63]. Стоит отметить, что в случае мезенхимных СК, окончательная дифференцировка может проходить *in vivo* [37]. Кроме того, в ряде случаев происходила регенерация β -клеток реципиента, вследствие иммуномодулирующего и ангиогенного эффектов МСК [36].

Вещества для создания микроокружения ИПК

После выбора подходящего источника ИПК для трансплантации, стоит уделить особое внимание поиску материалов для создания микроокружения. В процессе выделения ОК происходит разрушение базальной мембраны и структуры островков, что значительно снижает выживаемость трансплантата в будущем. Культивирование и трансплантация с элементами межклеточного матрикса поддерживает жизнедеятельность ОК ПЖ, повышает их функциональную активность и усиливает дифференцировку клеток-предшественников в ИПК [45]. В качестве компонентов микроокружения чаще всего применяются белки различного происхождения, а также другие клетки организма реципиента [57], приведенные в *Таблице 1*.

Микроокружение ОК ПЖ также может содержать различные химические

вещества, регулирующие регенерацию и функциональную активность ИПК. Репликация β -клеток опосредуется различными митогенными сигнальными путями. Этот процесс может запускаться либо активаторами (питательные вещества, гормоны, тромбоцитарные и эпидермальные факторы роста), либо с помощью ингибиторов сигнальных путей DYRK1A-NFAT, GSK3 β NF- κ B [55]. Стоит отметить, что пролиферацию β -клеток могут регулировать циркулирующие растворимые факторы, полученные из других органов (кишечные пептиды, адипокины, регуляторы кровообращения, факторы скелетных мышц) [56].

Помимо вышеперечисленных материалов, для создания микроокружения используются многокомпонентные биополимерные системы, такие как коллагенсодержащие гидрогели [35], которые объединяют положительное влияние различных веществ на β -клетки. В их состав включены основные компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, гликопротеины и уоновые кислоты), а также биологически активные вещества, такие как факторы роста [5]. Все чаще стали использоваться различные биополимеры (хитозан, полилактогликолиды, полимеры бактериального происхождения) [6].

Таблица 1. Краткое описание основных веществ и клеток, используемых для создания микроокружения

Белки тканей человека			
Название вещества	Описание	Локализация в организме человека	Основные функции
Ламинин	Относится к семейству крупных гликозилированных протеинов [1].	Формы ламинина представлены в ацинарных клетках ПЖ, сосудах, находятся вокруг и внутри островков [48].	Ламинин увеличивает выживаемость ИПК, способствует увеличению секреции инсулина [50, 26]. Кроме того, данный белок усиливает дифференцировку эмбриональных СК в ОК ПЖ [41].
Коллаген	Фибриллярный белок, составляющий основу межклеточного матрикса [84].	Коллагены I, IV, V и VI поддерживают взаимодействие между экзокринными и эндокринными клетками ПЖ, обнаружены в эндотелиальных клетках внутри островков [89].	Коллаген участвует в формировании структуры островков, увеличивает их функциональную активность [49, 97]. Является хорошим субстратом для направленной дифференцировки СК [24].
Фибрин	Высокомолекулярный неглобулярный белок [92].	Фибрин находится в плазме крови человека, обеспечивает гомеостаз внутренней среды [91].	Способен поддерживать структуру островков, способствует неоваскуляризации [74], выполняет защитные функции [54].
Белок BefA	Бактериальный белок микрофлоры кишечника человека [47].		Данный пептид участвует в процессе развития ОК ПЖ. Во взрослом организме белок BefA способен стимулировать рост β -клеток, а также защищать их от аутоиммунного воздействия.
Клетки тканей человека			
Тип клеток	Действие на ОК ПЖ		
Эндотелиальные клетки	Эндотелиальные клетки выстилают внутриостровковые сосуды, обеспечивая поступление необходимых питательных веществ в ОК ПЖ [17]. Кроме того, доказано, что они играют важную роль в поддержании массы β -клеток и регуляции интенсивности выделения инсулина [42]. Трансплантация ИПК совместно с эндотелиальными клетками дала положительные результаты – увеличилась выживаемость островков, было достигнуто стойкое снижение уровня глюкозы в крови [81].		

Перициты	Помимо клеток эндотелия важную роль в обеспечении метаболизма ОК ПЖ играют перициты. Они обволакивают кровеносные сосуды, регулируя их диаметр. Взаимодействия данных клеток с островками ПЖ способствует неоваскуляризации [90]. Перициты влияют на местное кровообращение, регулируя правильную секрецию инсулина [21, 12].
Мезенхимные стромальные клетки	Мезенхимные стромальные клетки могут быть использованы для восстановления структуры ПЖ и пространственной ориентации трансплантируемых β -клеток [38]. Совместное культивирование повышает жизнеспособность островков, также они могут обеспечивать нормальную гликемию in vivo [72]. Стоит обратить особое внимание на возможность возникновения различных проблем в организме реципиента, вследствие гетерогенного тканевого происхождения мезенхимных клеток [63].
Фибробласты	Фибробласты используются в качестве дополнительного компонента при создании коллагенсодержащего 3D матрикса. Данная методика позволила значительно снизить количество трансплантируемых клеток и повысить их выживаемость. Роль фибробластов заключалась в выработке фибронектина и ростовых факторов, инициации пролиферации ОК ПЖ [94].
Клетки Сертоли	Совместное культивирование ИПК с клетками Сертоли активно используется в различных методиках макро- и микроинкапсулирования. Данные клетки-спутники улучшают выживаемость трансплантата, так как выделяют иммуносупрессивные факторы, что имеет особое значение при ксенотрансплантации [53,58].

Тканеинженерные конструкции с ИПК

При разработке методики трансплантации ОК ПЖ особое внимание стоит уделить способам создания 3D каркаса для ИПК. Трансплантируемые клетки должны быть максимально приближены к естественным условиям существования, что увеличит их выживаемость и функциональную активность. В большинстве случаев методики трансплантации включают в себя выделение ОК из ПЖ с помощью химических (ферментативное разложение коллагеназой и протеазой) и механических методов [86]. При этом теряется большинство компонентов межклеточного матрикса и пространственная структура островков, нарушается васкуляризация и иннервация, что значительно снижает их выживаемость при дальнейшей трансплантации. В связи с недавними достижениями в области тканевой инженерии и 3D биопечати открывается перспектива создания тканеинженерной конструкции (ТИК) ПЖ человека [4], имитирующей её естественное строение, состав и функции [83]. ТИК ПЖ должна включать как неклеточные компоненты

(гидрогели, полимеры), так и клеточные структуры (β -клетки различного происхождения, вспомогательные клетки) для правильной секреции инсулина и достижения нормогликемии. Различные варианты создания ТИК представлены в *Таблице 2*. Одним из преимуществ данной технологии являются условия, позволяющие обеспечить направленную дифференцировку стволовых клеток в β -клетки, что создает неограниченный потенциал ИПК.

При разработке стратегии создания и трансплантации ТИК ПЖ особое внимание стоит уделить следующим задачам. Должен быть обеспечен хороший уровень васкуляризации, посредством включения биоискусственной ПЖ в системный кровоток реципиента. Для стимулирования васкуляризации внедряются такие подходы, как модулирование физических свойств биоматериалов, использование природных полимеров, дополнение факторами роста и ангиогенными белками как на предтрансплантационной, так и на посттрансплантационной стадиях [34, 82]. Улучшение оксигенации имеет

важное значение, поскольку β -клетки чувствительны к гипоксии [69]. Кроме того, следует рассмотреть варианты смягчения отторжения и иммунного ответа организма на инородное тело. Для защиты островков от иммунного ответа могут быть использованы методы инкапсуляции клеток совместно с функциональными биоматериалами, которые позволят использовать ИПК различного происхождения без необходимости проведения иммуносупрессии [27]. Например, возможно использование совместной инкапсуляции ОК и ангиогенного белка в многослойные поли-L-орнитин-альгинатные микрокапсулы, с последующей трансплантацией в сальниковую сумку [68]. Полученные результаты совместного культивирования лимфоцитов со свободными и инкапсулированными островками показали, что инкапсуляция в целом снижает иммунный ответ [64]. Наконец, важным пунктом является выбор места трансплантации. При выборе места трансплантации следует уделить внимание на участки,

обладающие хорошим кровообращением, низким иммунным воздействием, доступностью и наличием достаточного для трансплантируемых клеток пространства [98]. Однако, тесная связь с сосудистой сетью реципиента может иметь и недостатки в виде неблагоприятных воспалительных и иммунологических реакций [19]. Одним из самых популярных сайтов трансплантации является печень, поскольку процедура малоинвазивна, редко вызывает тромбозы и кровотечения [79]. Портальная система печени обеспечивает хороший уровень оксигенации β -клеток. Тем не менее, процедура пересадки сопровождается большой потерей ОК, а микросреда печени оказывает негативное влияние на функциональную активность β -клеток. Рассматриваются альтернативные сайты трансплантации, такие как сальниковая сумка, подкожная клетчатка, капсула почки, селезенка, костный мозг и даже передняя капсула глаза [99]. Все возможные места трансплантации имеют свои преимущества и недостатки для клеток в составе ТИК.

Таблица 2. Основные виды ТИК ПЖ

Виды ТИК	Краткое описание
ТИК на основе децеллюляризованного матрикса	Одним из самых перспективных источников для создания ТИК ПЖ является тканеспецифичный каркас, полученный из децеллюляризованных тканей. Новые подходы позволяют получить соединительно-тканый каркас с тонковолокнистой сетевидной структурой, содержащей коллагеновые и эластические волокна [3]. При этом полностью отсутствует цитотоксичность и иммуногенность, что доказывает биосовместимость данных каркасов с клетками тканей реципиента [40]. Кроме того, данный метод улучшает выживаемость ОК, способствует увеличению их функциональной активности, а также инициирует пролиферацию клеточных структур [51, 87].
Источники тканей для децеллюляризации	
Подслизистая оболочка тонкого кишечника	Полученные децеллюляризацией данных тканей материалы обладают способностью к рецеллюляризации, низкой иммуногенностью и отсутствием перитонеальной адгезии [23]. Длительное культивирование островков по данной методике показало высокую ответную реакцию на стимуляцию глюкозой <i>in vitro</i> [93], однако до сих пор нет успешных результатов в исследованиях <i>in vivo</i> .
Фрагменты микрососудов	
Легкие	Децеллюляризованные каркасы, полученные из легких, демонстрируют положительное влияние на β -клетки в виде улучшения метаболических процессов. Это объясняется характерной для легких обширной сетью капилляров. Эксперименты <i>in vivo</i> показали стойкое снижение уровня глюкозы в крови на срок до 90 дней [100].

Плацинта	Основные преимущества каркасов, полученных при децеллюляризации плаценты, заключаются в следующем: 1) они легко засеваются клетками; 2) обеспечивают механическую защиту островков; 3) регулируют секрецию инсулина; 4) поддерживают рост и функционирование β -клеток <i>in vivo</i> .
ТИК на основе коллагеновой матрицы, заполненной фибробластами	Другим популярным материалом для создания ТИК ПЖ является трехмерный коллагенсодержащий каркас, дополненный фибробластами, обладающий свойствами, характерными для ПЖ человека [67]. Главным его преимуществом является уменьшение образования амилоида, а также значительное снижение апоптоза β -клеток и увеличение продолжительности их функционирования [43].
ТИК на основе коллагенсодержащих гидрогелей	Одна из технологий создания ТИК ПЖ предполагает совместную инкубацию <i>in vitro</i> флотирующих островковоподобных культур и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего матрикса. В результате после трансплантации происходило значительное и стойкое снижение гликемии до окончания 8-недельного срока опыта. Также, при морфологическом исследовании ПЖ были выявлены признаки регенерации β -клеток реципиента [18]. Длительное выживание β -клеток в составе ТИК ПЖ обусловлено предварительным культивированием <i>in vitro</i> , что приводило к снижению иммуногенности.
ТИК на основе синтетических каркасов	Данный метод является гибридным подходом к трансплантации, сочетающим в себе технологию изготовления полимерных каркасов с последующим внедрением ОК ПЖ [77]. Синтетические полимеры отливаются в виде листов или каркасов [66], [47], обеспечивающих опору для ИПК. Биопечать позволяет контролировать общую пористость конструкции, для облегчения обмена питательными веществами и продуктами метаболизма [14]. Жесткость, придаваемая синтетическими полимерами, обеспечивает простоту в обращении. Существует 2 подхода к трансплантации: клетки либо предварительно вводятся в каркас [32], либо пустой каркас вводится в место имплантации с последующей инъекцией клеток [48]. Для лучшей фиксации клеток на каркасе их предварительно культивируют совместно с гидрогелем (фибриногеном или альгинатом). Проведенные исследования показали, что ИПК, трансплантируемые таким способом, показали лучшую выживаемость и более высокую секрецию инсулина по сравнению с технологиями, использующими коллагенсодержащий гидрогель без каркаса [31].
ТИК на основе гидрогеля и полиэфира	В данном случае для создания ТИК используется гибридное каркасное устройство, полученное методом 3D биопечати. Оно содержит в своем составе гидрогель и поликапролактон, а также эпителиальные клетки. При трансплантации данная конструкция создает условия для высокой функциональной активности ИПК, усиливает пролиферацию ОК, а также стимулирует соседние клетки синтезировать компоненты межклеточного матрикса. Доказана высокая ответная реакция ИПК на стимуляцию глюкозой. Кроме того, поликапролактон способствует усиленной васкуляризации в месте трансплантации [78].
ТИК на основе коллагенового каркаса и мезенхимных клеток	Данный подход использует в качестве основного компонента микроокружения мезенхимные стромальные клетки, полученные из жировой ткани [73]. Они фиксируются на коллагеновом каркасе и способствуют поддержанию структуры ТИК. Высокая склонность мезенхимных клеток к дифференцировке способствовала улучшению васкуляризации вокруг трансплантата. В результате совместной трансплантации происходило значительное увеличение секреции инсулина и выживаемости островков, что снижает массу ОК ПЖ, необходимых для трансплантации [70].

Заключение

В последние годы активно исследуются и применяются различные методики трансплантации ОК ПЖ (аллотрансплантация свободных или инкапсулированных ОК) для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа. На данный момент удалось достигнуть полную инсулиннезависимость реципиентов в течении 5 лет только в 50% случаев [67]. На более поздних сроках островки всегда теряли жизнеспособность и функциональную активность. Данные результаты не позволяют использовать трансплантацию в широкой практике, несмотря на все преимущества перед экзогенным введением инсулина. Современные достижения тканевой инженерии позволяют искать новые подходы к трансплантации ОК ПЖ. Большинство методик направлено на создание микроокружения, максимально приближенное к естественным условиям жизни β -клеток. Для решения проблемы дефицита донорских островков рассматриваются альтернативные

источники ИПК [26]. Изучаются материалы и технологии трансплантации, обеспечивающие направленную дифференцировку клеток-предшественников в ИПК для поддержания автономной регенерации. Трехмерные каркасы обеспечивают поддержание структуры и пространственную ориентацию островков, что улучшает их выживаемость [46]. Стимуляция неоваскуляризации повышает функциональную активность. Различные методики инкапсулирования, применение биологических веществ направлены на снижение иммунного ответа организма реципиента и позволяют избежать иммуносупрессивной терапии. Кроме того, в некоторых исследованиях наблюдалось восстановление собственных β -клеток реципиента после трансплантации [18]. Все эти достижения дают надежду на возможность создания единого комплексного подхода к трансплантации ОК ПЖ, эффективного для лечения сахарного диабета 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. "Ламинины в структуре гломерулярной базальной мембраны" Нефрология. 2016; 20(5): 9-15. In Russian (Batyushin M.M., Pasechnik D.G. "Laminins in the structure of the glomerular basement membrane" Nefrologiya. 2016; 20(5): 9-15).
2. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А. В., Власова К. А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2020;1(30):35-41. In Russian (Volkova A. R., Chernaya M. E., Lisker A.V., Vlasova K. A. Analysis of the experience of using closed-loop insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus in Russia. Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2020;1(30):35-41.)
3. Пономарева А. С., Кирсанова Л. А., Баранова Н. В. [и др.] Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):123-133. In Russian (Ponomareva A. S., Kirsanova L. A., Baranova N. V. [i dr.] Decellularization of a fragment of a donor pancreas to obtain a tissue-specific matrix. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2020;22(1):123-133.) doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
4. Севастьянов В. И., Баранова Н. В., Пономарева А. С. [и др.] Экспериментальные подходы к созданию биоинженерной конструкции поджелудочной железы. Медицинская физика (ТКМФ-7): Сборник тезисов VII Троицкой конференции с международным участием, Москва, 19–21 октября 2020 года. 2020;217-218. In Russian (Sevast'yanov V.I., Baranova N. V., Ponomareva A. S. [i dr.] Experimental approaches to the creation of a bioengineered pancreatic structure. Medicinskaya fizika (TKMF-7): Sbornik tezisov VII Troickoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, 19–21 oktyabrya 2020 goda. 2020;217-218.)
5. Севастьянов В.И. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009;11(3):69-80. In Russian (Sevast'yanov V.I. Biomaterialy, sistemy dostavki lekarstvennyh veshchestv i bioinzheneriya. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2009;11(3):69-80.)
6. Севастьянова В.И., Кирпичникова М.П. Биосовместимые материалы: учебное пособие. М.: МИА. 2011;104-210. In Russian (Biosovmestimiye materialy: uchebnoye posobiye.

- Pod redaktsiyey V.I. Sevastianova, M.P. Kirpichnikova. M.: MIA. 2011;104-210.)
7. Скалецкая Г. Н., Скалецкий Н. Н., Кирсанова Л. А [и др.] Экспериментальная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(2):104-111. In Russian (Skaleckaya G. N., Skaleckij N. N., Kirsanova L. A. [i dr.] Experimental implantation of a tissue-engineered pancreatic structure. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2019;21(2):104-111.) doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-104-111.
8. Скалецкий Н.Н. Трансплантация островковых клеток в лечении сахарного диабета: современное состояние и перспективы. Вест. трансплантологии и искусственных органов. 2005;3:17-18. In Russian (Skaleckij N.N. Islet cell transplantation in the treatment of diabetes mellitus: current state and prospects. Vest. transplantologii i iskusstvennyh organov. 2005;3:17-18.) (In Russian)
9. Царгасова И. М. Роль инновационных методов контроля гликемии в поддержании метаболической компенсации сахарного диабета 1-го типа у подростков. Трансляционная медицина: от теории к практике: Сборник научных трудов 9-й всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург 2021;254-258. In Russian (Cargasova, I. M. The role of innovative methods of glycemic control in maintaining metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents. Translyacionnaya medicina: ot teorii k praktike: Sbornik nauchnyh trudov 9-j vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov, aspirantov, molodyh uchenyh i specialistov, Sankt-Peterburg 2021;254-258.)
10. Шимкина Н. Ф., Баранцевич Е. Р. Неврологические осложнения сахарного диабета 1 типа при использовании разных методов инсулинотерапии. Евразийский Союз Ученых. 2015;6-4 (15):91-93. In Russian (SHimkina N. F., Barancevich E. R. Neurological complications of type 1 diabetes mellitus when using different methods of insulin therapy. Evrazijskij Soyuz Uchenyh. 2015;6-4 (15):91-93.)
11. Шумаков В.И., Скалецкий Н.Н. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. Трансплантология: руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. М.: МИА. 2006: 418–430. In Russian (Shumakov V.I., Skaletskiy N.N. Transplantatsia ostrovkovykh kletok podzheludochnoy zhelezy. Transplantologia: rukovodstvo dla vrachey. Pod red. VI. Shumakova. M.: MIA, 2006:418–430.)
12. Almaça J, Weitz J, Rodriguez-Diaz R, Pereira E, Caicedo A. The Pericyte of the Pancreatic Islet Regulates Capillary Diameter and Local Blood Flow. Cell Metab. 2018;27(3):630-644.e4. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.016.
13. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue Engineering Approaches to Cell-Based Type 1 Diabetes. Therapy Tissue Engineering Part B: Reviews.2014;20(5):455–467. doi:10.1089/ten.teb.2013.0462.
14. An D, Chiu A, Flanders JA, et al. Designing a retrievable and scalable cell encapsulation device for potential treatment of type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(2):E263-E272. doi:10.1073/pnas.1708806115.
15. Babiker NE, Gassoum A, Abdelraheem NE, Arbab MA, ALDeaf SAH, El-Sheikh MAA et al. The progress of stem cells in the treatment of diabetes mellitus type 1. Progress in Stem Cell. 2017; 1:175–188.
16. Baeyens L, Bouwens L. Can beta-cells be derived from exocrine pancreas. Diabetes Obes Metab. 2008;10(4):170-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00949.x.
17. Barba-Gutierrez DA, Daneri-Navarro A, Villagomez-Mendez JJ, et al. Facilitated Engraftment of Isolated Islets Coated With Expanded Vascular Endothelial Cells for Islet Transplantation. Transplant Proc. 2016;48(2):669-672. doi:10.1016/j.transproceed.2016.02.036.
18. Basford CL. The functional and molecular characterization of human embryonic stem cell-derived insulinpositive cells compared with adult pancreatic beta cells. Diabetologia. 2012; 55: 358–371.
19. Bennet W, Groth CG, Larsson R, Nilsson B, Korsgren O. Isolated human islets trigger an instant blood mediated inflammatory reaction: implications for intraportal islet transplantation as a treatment for patients with type 1 diabetes. Ups J Med Sci. 2020;105(2):125-133. doi:10.1517/030097340000000059.
20. Bhatt MP, Lim YC, Ha KS. C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy. Cardiovasc Res. 2014;104(2):234-244. doi:10.1093/cvr/cvu211.
21. Bryan BA, D'Amore PA. Pericyte isolation and use in endothelial/pericyte coculture models. Methods Enzymol. 2008;443:315-331. doi:10.1016/S0076-6879(08)02016-8.
22. Cabrera O. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006;103:2334–2339.
23. Cao G, Huang Y, Li K, Fan Y, Xie H, Li X. Small intestinal submucosa: superiority, limitations and solutions, and its potential to address bottlenecks in tissue repair. J Mater Chem B. 2019;7(33):5038-5055. doi:10.1039/c9tb00530g.
24. Chan A, Ma S, Pearson BJ, Chan D. Collagen IV differentially regulates planarian stem cell potency and lineage progression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(16):e2021251118. doi: 10.1073/pnas.2021251118.
25. Chandra V, Phadnis S, Nair P.D, Bhonde RR. Generation of pancreatic hormone-expressing islet-like cell aggregates from murine adipose tissue-derived stem cells. Stem. Cells. 2009; 27: 1941–1945.
26. Cloutier G, Sallenbach-Morrisette A, Beaulieu JF. Non-integrin laminin receptors in epithelia.

- Tissue Cell. 2019;56:71-78. doi: 10.1016/j.tice.2018.12.005.
27. Coronel MM, Martin KE, Hunckler MD, et al. Immunotherapy via PD-L1-presenting biomaterials leads to long-term islet graft survival. *Sci Adv.* 2020;6(35):eaba5573. doi:10.1126/sciadv.aba5573.
28. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, Madeira MI, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Martinez EZ, Foss MC, Burt RK, Voltarelli JC. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1573-9. doi: 10.1001/jama.2009.470.
29. Dang LT-T, Bui AN-T, Pham VM, Phan NK, Pham PV. Production of islet-like insulin-producing cell clusters in vitro from adiposederived stem cells. *Biomedical Research and Therapy.* 2015;2(1):184-192. doi: 10.7603/s40730-015-0003-3.
30. D'Amour K, Bang AG, Eliazar S. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2006; 24:1392-1311.
31. Daoud J, Asami K, Rosenberg L, Tabrizian M. Longterm in vitro human pancreatic islet culture using three dimensional microfabricated scaffolds. *Biomaterials.* 2011; 32, 1536-1542.
32. Daoud JT, Petropavlovskaja MS, Patapas JM, et al. Long-term in vitro human pancreatic islet culture using three-dimensional microfabricated scaffolds. *Biomaterials.* 2011;32(6):1536-1542. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.10.036.
33. Dufrane D, Gianello P. Macro- or microencapsulation of pig islets to cure type 1 diabetes. *World J. Gastroenterol.* 2012;18:6885-6893.
34. Farina M, Ballerini A, Fraga DW, et al. 3D Printed Vascularized Device for Subcutaneous Transplantation of Human Islets. *Biotechnol J.* 2017;12(9):10.1002. doi:10.1002/biot.201700169.
35. Fisher SA, Tam RY, Shoichet MS. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(5-6):895-898. doi:10.1089/ten.tea.2013.0765.
36. Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, Griny J. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front. Immunol.* 2012;3:212.
37. Gabr MM, Sobh MM, Zakaria MM, Refaie AF, Ghoneim MA. Transplantation of insulin-producing clusters derived from adult bone marrow stem cells to treat diabetes in rats. *Exp. Clin. Transplant.* 2008;6:236-241.
38. Gamble A, Pawlick R, Pepper AR, et al. Improved islet recovery and efficacy through co-culture and co-transplantation of islets with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206449. doi:10.1371/journal.pone.0206449.
39. Graham ML, Schuurman H-J. Pancreatic islet xenotransplantation. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2017;23:43-50. doi: 10.1016/j.ddmod.2017.11.004.
40. Guruswamy Damodaran R, Vermette P. Decellularized pancreas as a native extracellular matrix scaffold for pancreatic islet seeding and culture. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(5):1230-1237. doi: 10.1002/term.2655.
41. Hammar E, Parnaud G, Bosco D, et al. Extracellular matrix protects pancreatic beta-cells against apoptosis: role of short- and long-term signaling pathways. *Diabetes.* 2004;53(8):2034-2041. doi:10.2337/diabetes.53.8.2034.
42. Hogan MF, Hull RL. The islet endothelial cell: a novel contributor to beta cell secretory dysfunction in diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(6):952-959. doi:10.1007/s00125-017-4272-9.
43. Hosseini-Tabatabaei A, Jalili RB, Khosravi-Maharlooei M, Hartwell R, Kilani RT, Zhang Y, Ghahary A. Immunoprotection and Functional Improvement of Allogeneic Islets in Diabetic Mice, Using a Stable Indoleamine 2,3-Dioxygenase Producing Scaffold. *Transplantation.* 2015;99(7):1341-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000661.
44. Hu J, Wang J. From embryonic stem cells to induced pluripotent stem cells-Ready for clinical therapy. *Clin Transplant.* 2019;33(6):e13573. doi: 10.1111/ctr.13573.
45. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science.* 2009;326(5957):1216-1219. doi:10.1126/science.1176009.
46. Ilic D, Devito L, Miere C, Codognotto S. Human embryonic and induced pluripotent stem cells in clinical trials. *Br Med Bull.* 2015;116:19-27. doi: 10.1093/bmb/ldv045.
47. Jennifer Hampton Hill, Michelle Sconce Massaquoi, Emily Goers Sweeney, Elena S. Wall, Philip Jahl, Rickesha Bell, Karen Kallio, Daniel Derrick, L. Charles Murtaugh, Raghuveer Parthasarathy, S. James Remington, June L. Round, Karen Guillemin, Befa, a microbiota-secreted membrane disrupter, disseminates to the pancreas and increases β cell mass, *Cell Metabolism.* 2022;1550-4131.
48. Jiang F-X, Harrison LC. Extracellular signals and pancreatic beta-cell development: a brief review. *Mol. Med.* 2002;8:763-770.
49. Kaido T, Yebra M, Cirulli V, Montgomery AM. Regulation of human beta-cell adhesion, motility, and insulin secretion by collagen IV and its receptor $\alpha 1 \beta 1$. *J. Bio. Chem.* 2004; 279:53762-53769.
50. Kang M, Yao Y. Laminin regulates oligodendrocyte development and myelination. *Glia.* 2022;70(3):414-429. doi: 10.1002/glia.24117.
51. Klak M, Łojczyk I, Berman A, et al. Impact of Porcine Pancreas Decellularization Conditions on the Quality of Obtained dECM. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7005. doi:10.3390/ijms22137005.
52. Krishnamurthi V., Philosophe B., Bartlett S.T. Pancreas transplantation: contemporary surgical techniques. *Urol. Clin. North Am.* 2001;28(4):833-838.

53. Korbitt GS, Suarez-Pinzon WL, Power RF, Rajotte RV, Rabinovitch A. Testicular Sertoli cells exert both protective and destructive effects on syngeneic islet grafts in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2000;43(4):474–480. doi: 10.1007/s001250051331.
54. Kuehn C, Lakey JR, Lamb MW, Vermette P. Young porcine endocrine pancreatic islets cultured in fi brin show improved resistance toward hydrogen peroxide. *Islets*. 2013;5(5):207–215. doi: 10.4161/isl.26989.
55. Kulkarni RN, Mizrahi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human beta-cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes*. 2012;61:2205–13. doi: 10.2337/db12-0018.
56. Lo JC, Ljubovic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, et al. Adipsin is an adipokine that improves beta cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158:41–53. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.005.
57. Londono R, Badylak SF. Biologic scaffolds for regenerative medicine: mechanisms of in vivo remodeling. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(3):577–592. doi:10.1007/s10439-014-1103-8.
58. Luca G, Calafiore R, Basta G, Ricci M, Calvitti M, Neri L et al. Improved function of rat islets upon comicroencapsulation with Sertoli's cells in alginate/poly-Lornithine. *AAPS PharmSciTech*. 2001;2(3). doi:10.1208/pto20315.
59. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*. 2001;292(5520):1389–94. doi: 10.1126/science.1058866.
60. Luppi P, Kallas Å, Wahren J. Can C-peptide mediated anti-inflammatory effects retard the development of microvascular complications of type 1 diabetes? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):357–62. doi: 10.1002/dmrr.2409.
61. Maffi P, Secchi A. Clinical results of islet transplantation. *Pharmacol Res*. 2015;98:86–91. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.010.
62. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, Hefler J, Lam A, Dajani K, Anderson B, O'Gorman D, Kin T, Bigam D, Senior PA, Shapiro AMJ. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(7):519–532. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00114-0.
63. Milanese A. B-Cell regeneration mediated by human bone marrow mesenchymal stem cells. *PLoSOne*. 2012;7 e42177.
63. Moll G, Rasmusson-Duprez I, von Bahr L, et al. Are therapeutic human mesenchymal stromal cells compatible with human blood. *Stem Cells*. 2012;30(7):1565–1574. doi:10.1002/stem.1111.
64. Nabavimanesh MM, Hashemi-Najafabadi S, Vasheghani-Farahani E. Islets immunoisolation using encapsulation and PEGylation, simultaneously, as a novel design. *J Biosci Bioeng*. 2015;119(4):486–91. doi: 10.1016/j.jbiosc.2014.09.023.
65. Niknamasl A, Ostad SN, Soleimani M, Azami M, Salmani MK, Lotfi bakhshaiesh N et al. A new approach for pancreatic tissue engineering: human endometrial stem cells encapsulated in fi brin gel can differentiate to pancreatic islet beta-cell. *Cell Biol. Int*. 2014;38(10):1174–1182. doi: 10.1002/cbin.10314.
66. Nyitray CE, Chang R, Faleo G, et al. Polycaprolactone Thin-Film Micro- and Nanoporous Cell-Encapsulation Devices. *ACS Nano*. 2015;9(6):5675–5682. doi:10.1021/acsnano.5b00679.
67. O'Connell PJ, Holmes-Walker DJ, Goodman D, et al. Multicenter Australian trial of islet transplantation: improving accessibility and outcomes. *Am J Transplant*. 2013;13(7):1850–1858. doi:10.1111/ajt.12250.
68. Opara EC, Mirmalek-Sani SH, Khanna O, Moya ML, Brey EM. Design of a bioartificial pancreas(+). *J Investig Med*. 2010;58(7):831–7. doi: 10.231/JIM.ob013e3181ed3807.
69. Papas KK, De Leon H, Suszynski TM, Johnson RC. Oxygenation strategies for encapsulated islet and beta cell transplants. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;139:139–156. doi:10.1016/j.addr.2019.05.002.
70. Pignatelli C, Campo F, Neroni A, Piemonti L, Citro A. Bioengineering the Vascularized Endocrine Pancreas: A Fine-Tuned Interplay Between Vascularization, Extracellular-Matrix-Based Scaffold Architecture, and Insulin-Producing Cells. *Transpl Int*. 2022;35:10555. doi:10.3389/ti.2022.10555.
71. Pinger CW, Entwistle KE, Bell TM, Liu Y, Spence DM. C-Peptide replacement therapy in type 1 diabetes: are we in the trough of disillusionment. *Mol Biosyst*. 2017;13(8):1432–1437. doi: 10.1039/c7mb00199a.
72. Rackham CL, Dhadda PK, Le Lay AM, King AJ, Jones PM. Preculturing Islets With Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Is an Effective Strategy for Improving Transplantation Efficiency at the Clinically Preferred Intraportal Site. *Cell Med*. 2014;7(1):37–47. doi:10.3727/215517914X680047.
73. Rackham CL, Jones PM. Potential of mesenchymal stromal cells for improving islet transplantation outcomes. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:34–39. doi: 10.1016/j.coph.2018.07.011.
74. Riopel M, Trinder M, Wang R. Fibrin, a scaffold material for islet transplantation and pancreatic endocrine tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015;21(1):34–44. doi:10.1089/ten.TEB.2014.0188.
75. Ryan EA, Lakey JRT, Rajotte RV, Korbitt GS, Kin T, Imes S, Rabinovitch A et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005;54:2060–2069.
76. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbitt GS, Kin T, Imes S, Rabinovitch A, Elliott JF, Bigam D, Kneteman NM, Warnock GL, Larsen I, Shapiro AM. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*. 2001;50(4):710–9. doi: 10.2337/diabetes.50.4.710.
77. Salama BF, Seeberger KL, Korbitt GS. Fibrin supports subcutaneous neonatal porcine islet

- transplantation without the need for pre-vascularization. *Xenotransplantation*. 2020;27(4):e12575. doi:10.1111/xen.12575.
78. Salg GA, Poisel E, Neulinger-Munoz M, Gerhardus J, Cebulla D, Bludszuweit-Philipp C, Vieira V, Nickel F, Herr I, Blaeser A, Giese NA, Hackert T, Kenngott HG. Toward 3D-bioprinting of an endocrine pancreas: A building-block concept for bioartificial insulin-secreting tissue. *J Tissue Eng*. 2022;13:20417314221091033. doi: 10.1177/20417314221091033.
79. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230–8. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
80. Skaletskaya, G. & Skaletskiy, Nikolay & Sevastianov, Victor. Prospects of application of tissue-engineered pancreatic constructs in the treatment of type 1 diabetes. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18:133–145.
81. Skrzypek K, Barrera YB, Groth T, Stamatialis D. Endothelial and beta cell composite aggregates for improved function of a bioartificial pancreas encapsulation device. *Int J Artif Organs*. 2018;41(3):152–159. doi:10.1177/0391398817752295.
82. Smink AM, Hertsig DT, Schwab L, et al. A Retrievable, Efficacious Polymeric Scaffold for Subcutaneous Transplantation of Rat Pancreatic Islets. *Ann Surg*. 2017;266(1):149–157. doi:10.1097/SLA.0000000000001919.
83. Soetedjo AAP, Lee JM, Lau HH, Goh GL, An J, Koh Y, Yeong WY, Teo AKK. Tissue engineering and 3D printing of bioartificial pancreas for regenerative medicine in diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(8):609–622. doi: 10.1016/j.tem.2021.05.007.
84. Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, Mullen AM, Bayon Y, Pandit A, Raghunath M, Zeugolis DI. The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Adv Mater*. 2019;31(1):e1801651. doi: 10.1002/adma.201801651.
85. Surguchenko, Valentina & Nemets, E. & Belov, V. & Sevastianov, Victor. Bioactive coating for tissue-engineered small diameter vascular grafts. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23:119–131.
86. Szot GL, Lee MR, Tavakol MM, Lang J, Dekovic F, Kerlan RK, et al. Successful Clinical Islet Isolation Using a GMP-Manufactured Collagenase and Neutral Protease. *Transplantation*. 2009;88(6):753–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b443ae.
87. Tamburrini R, Chaimov D, Asthana A, et al. Detergent-Free Decellularization of the Human Pancreas for Soluble Extracellular Matrix (ECM) Production [published correction appears in *J Vis Exp*. 2020 Dec 10;(166):]. *J Vis Exp*. 2020;(163):10.3791/61663. doi:10.3791/61663.
88. Van der Windt DJ. Clinical Islet Xenotransplantation: How Close Are We. *Diabetes*. 2012; 61: 3046–3055.
89. Van Deijnen JH, Van Suylichem PT, Wolters GH, Van Schilfgaarde R. Distribution of collagens type I, type III and type V in the pancreas of rat, dog, pig and man. *Cell Tissue Res*. 1994;277(1):115–121. doi:10.1007/BF00303087.
90. Waters JP, Kluger MS, Graham M, Chang WG, Bradley JR, Pober JS. In vitro self-assembly of human pericyte-supported endothelial microvessels in three-dimensional coculture: a simple model for interrogating endothelial-pericyte interactions. *J Vasc Res*. 2013;50(4):324–331. doi:10.1159/000353303.
91. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:247–99. doi: 10.1016/S0065-3233(05)70008-5.
92. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem*. 2017;82:405–456. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.
93. Woods EJ, Walsh CM, Sidner RA, et al. Improved in vitro function of islets using small intestinal submucosa. *Transplant Proc*. 2004;36(4):1175–1177. doi:10.1016/j.transproceed.2004.04.042
94. Yalili RB, Moeen-Rezakhanlou A, Hosseini-Tabatabaei A, Ao Z, Warnock GL. Fibroblast populated collagen matrix promotes islet survival and reduces the number of islet required for diabetes reversal. *J. Cell Physiol*. 2011;226(7):1813–1819.
95. Yang L, Hu ZM, Jiang FX, Wang W. Stem cell therapy for insulin-dependent diabetes: Are we still on the road. *World J Stem Cells*. 2022;14(7):503–512. doi: 10.4252/wjsc.v14.i7.503.
96. Zhang Q, Gonelle-Gispert C, Li Y, Geng Z, Gerber-Lemaire S, Wang Y, Buhler L. Islet Encapsulation: New Developments for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2022;13:869984. doi: 10.3389/fimmu.2022.869984.
97. Zhang Y, Jalili RB, Warnock GL, Ao Z, Marzban L, Ghahary A. Three-dimensional scaffolds reduce islet amyloid formation and enhance survival and function of cultured human islets. *Am J Pathol*. 2012;181(4):1296–1305. doi:10.1016/j.ajpath.2012.06.032.
98. Zhu H, Li W, Liu Z, Li W, Chen N, Lu L et al. Selection of Implantation Sites for Transplantation of Encapsulated Pancreatic Islets. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018; 24 (3):191–214. doi: 10.1089/ten.TEB.2017.0311.
99. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.c8b1b968-6357ceff-abdc4eb74722d776562/https/www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.732431/full#h10
100. <https://betalintherapeutics.com/science>.
101. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/diabetes-rates-by-country>