ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 2 2022

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдурев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авернирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартьянов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

А.А. ЗОНОВ, Е.Г. НАСЫРОВА, Е.А. ЛЕОНТЬЕВ

ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ТРЕНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Ключевые слова: тренинг биологической обратной связи, мотивация, нейробиоуправление, произвольная саморегуляция, альфа-стимулирующий тренинг.

COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Самые распространённые осложнения данного заболевания – вирусная пневмония, острая дыхательная недостаточность и тромбозмболия, до 20% пациентов страдают от долгосрочных симптомов. Целью настоящего исследования стало изучение возможности нейробиоуправления метода в нейрокоррекции пациентов, перенесших заболевание COVID-19, с нарушениями в эмоциональной сфере. В исследовании участвовало 40 человек (27 женщин и 13 мужчин), перенесших заболевание COVID-19, с нарушениями в эмоциональной сфере и нуждающихся в реабилитации, из которых 24 человека составили основную группу и 16 человек – контрольную. Возраст участников варьировал от 25 до 73 лет, средний возраст составил $42,25 \pm 2,59$ года. Перед началом и в конце исследования обе группы прошли тесты: «Опросник депрессивного состояния», шкала тревоги Спилбергера–Ханина, определение по шкале стресса PSM-25. Для нейробиоуправления использовали оборудование «Neuro V» (Россия, Зеленоград). Технология нейробиоуправления «Neuro V» позволяет использовать параметры электроэнцефалографии для саморегуляции. Стимуляция альфа-ритма в диапазоне частот 8–14 Гц помогла изменить психоэмоциональное состояние испытуемых. Изменения подтверждены валидными диагностическими тестами «Шкала тревожности Спилбергера–Ханина», «Опросник депрессивного состояния», показателями по шкале стресса PSM-25, а также субъективным уменьшением выраженности астенического синдрома. Предложенная нами методика дала возможность повысить не только показатели мощности альфа-ритма электроэнцефалографии, но и субъективную оценку здоровья.

Актуальность. Не менее 80% переболевших и 60% вовлеченных в борьбу с COVID-19 врачей наблюдают у себя изменения психофизиологических показателей в виде нарушений: внимания, памяти, мышления, сна, повышение эмоциональной возбудимости, агрессии либо депрессии [1, 3, 8, 9, 12]. Гипотезы, объясняющие патогенез данных нарушений, противоречивы [1, 15]. С уверенностью можно говорить только о том, что вирус способен поражать нервные клетки в таких структурах головного мозга, как гипоталамус, мозжечок, дыхательный центр и другие [1, 4, 8, 9, 12]. Повреждение блуждающего нерва приводит к нарушению равновесия симпатической и парасимпатической нервной системы, снижение активности парасимпатического воздействия приводит к нарушениям ритма сердца, нарушениям структуры сна, паническим атакам, неврозам [1, 8, 12]. Нет полной ясности, каким образом вирус вызывает гиперкоагуляцию крови. Есть мнение, что вирус может размножаться непосредственно на внутренней оболочке сосудов [13, 14]. COVID-19 можно обнаружить в моноцитах, выделенных из периферической крови больных, и в макрофагах. Существуют данные о способности вируса размножаться в некоторых типах (CD4+) лимфоцитов [13, 14]. Нейтрофилы при захвате вирусных частиц

нередко сами становятся источником микроинсульта, а лавинообразное освобождение антигенов – причина цитокинового шторма [5, 10]. Вирус, оказывая прямое токсическое воздействие на рецепторы артериального давления, вызывает брадикининовый шторм [9]. Изменение уровня серотонина может привести к депрессии. Национальный институт здоровья Великобритании (NICE) предложил классификацию постковидных состояний: острый COVID-19 (клиническая картина продолжается до одного месяца); продолжающийся симптоматический COVID-19 (от одного до трех месяцев); постковидный синдром (симптомы определяются у пациента более трех месяцев, при этом клиническая картина не может быть объяснена другим заболеванием) [15]. Симптомы постковидного синдрома могут беспокоить пациента постоянно или волнообразно. Наиболее часто наблюдаемые симптомы – слабость, одышка, искажение восприятия запаха и вкуса, неврологические боли, когнитивные нарушения [1, 6, 8, 9, 12].

После того как пациенту на фоне эмоциональных нарушений предстоит выполнять рабочие функции/задачи, он столкнется с постоянно нарастающей неопределенностью, многозадачностью, с необходимостью преодоления ситуационного риска [1, 8]. В случае если пациент не смог справиться со стрессом, это может привести к развитию хронического стресса, но при этом не всегда имеется необходимость бороться со стрессом [7, 8]. Основными ритмами головного мозга здорового человека в состоянии покоя или бодрствования являются альфа- и бета-ритмы, соответственно. При получении и обработке информации из внешнего мира при помощи физических органов чувств мозг работает на частоте 14–35 Гц, которая называется бета-ритмом [11]. Данный ритм относится к нижнему уровню сознания, когда мы обрабатываем информацию, поступающую из окружающей среды. При повышении активности головного мозга регистрируются волны в верхнем бета-диапазоне на частоте 25–35 Гц, это частота получила название бета2-ритм.

В расслабленном состоянии и при закрытых глазах, головной мозг работает на частоте 8–14 Гц, эти волны называются альфа-ритмом и связаны с воображением, образным, ассоциативным и абстрактным мышлением, интуицией и т.д. [11]. Когда мы находимся в состоянии хронического стресса, то мощность альфа-ритма падает и в результате этого образное мышление, интуиция, креативность, адаптивность и контроль над эмоциями значительно снижаются [1, 2, 8]. Для естественного восстановления нормального альфа-ритма головного мозга существуют аппаратные методы стимуляции мозга (АПК) [2].

Целью настоящего исследования стало изучение возможности нейробиоуправления (НБ) метода в нейрокоррекции пациентов, перенесших заболевание COVID-19, с нарушениями в эмоциональной сфере.

Материалы и методы исследования. Контрольная группа включала в себя 37,5% (6 человек) мужчин и 62,5% женщин (10 человек) (табл. 1). В основной группе мужской пол составил 29,2% (7 человек), женский – 70,8% (17 человек) (табл. 2). Средний возраст пациентов составлял $42,25 \pm 2,59$ года, который находился в диапазоне от 23 до 73 лет, при этом 12 исследуемых были моложе 40 лет.

Как видно из табл. 1–2, существенных различий по характеру представленных параметров между двумя группами не было.

В табл. 3 представлены данные о длительности периода времени, прошедшего после перенесенного COVID-19. В 25% случаев период после перенесенного COVID-19 был до 30 дней. Средний срок периода после перенесенного COVID-19 составлял в основной группе $2,37 \pm 0,17$ месяца, в контрольной – $2,31 \pm 0,23$ месяца.

Таблица 1

Распределение участников контрольной группы по полу и возрасту

Пол	Возраст						Средний возраст (M±m)	Всего	
	≤ 39 лет		40–59 лет		≥ 60 лет			абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Мужчины	0	0	4	66,7	2	33,3	56,17±2,2	6	37,5
Женщины	2	20	7	70	1	10	48,5±2,2	10	62,5
Итого	2	12,5	11	68,8	3	18,8	51,37±3,0	16	100

Таблица 2

Распределение участников основной группы по полу и возрасту

Пол	Возраст						Средний возраст (M±m)	Всего	
	≤ 39 лет		40–59 лет		≥ 60 лет			абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Мужчины	3	42,9	4	57,1	0	0	40,43±2,4	7	29,2
Женщины	9	52,9	7	41,2	1	5,9	43±3,15	17	70,8
Итого	12	50	11	45,8	1	4,2	42,25 ± 2,59	24	100

Таблица 3

Период после перенесенного COVID-19

Период после перенесенного COVID-19	Группа участников			
	контрольная		основная	
	абс.	%	абс.	%
До 30 дней	5	31,3	6	25
От 31 до 90 дней	1	6,2	3	12,5
Более 91 дня	10	62,5	15	62,5

Перед началом исследования, а также по его окончании участникам обеих групп было предложено пройти валидизированные тесты: «Опросник депрессивного состояния», тест на тревожность Спилбергера–Ханина, определение уровня стресса по шкале PSM-25. При проведении «функциональной пробы» (ФП) регистрировалась относительная мощность альфа-ритма с открытыми и закрытыми глазами, по результатам первых 5 занятий проводился замер значения доминирующей частоты альфа-ритма, далее индивидуальные значения использовались в занятиях согласно методу биологической обратной связи (БОС) с альфа-тренингом индивидуальной частоты.

Участники основной группы прошли курс из 18 занятий тренинга по технологии НБ со специально разработанной авторской методикой, которая заключается в стимуляции альфа-ритма (8–14 Гц).

Участники контрольной группы не проходили курс тренинга по БОС-технологии, однако психологическое тестирование участников обеих групп проводили одновременно в одни и те же дни, перед началом исследования и по его окончании.

Тест ФП проводили следующим образом: регистрировали ЭЭГ с открытыми глазами в течение 2 мин, затем – с закрытыми глазами в течение 2 мин и снова с открытыми глазами 2 мин, в заключение проводили регистрацию ЭЭГ на фоне гипервентиляции в течение 2 мин.

Для регистрации ЭЭГ и анализа данных использовали АПК «Neuro-V», который представляет собой совокупность технических и программных средств – мобильного ЭЭГ-комплекса «Нейроплэй-6С» и программного обеспечения для управления, восприятия и обработки регистрируемых данных ЭЭГ человека

в диапазоне частот альфа-ритма (8–14 Гц). Метод предполагает расположение регистрирующих электродов в затылочной, височной и лобной областях головы: O1; O2; Fp1; Fp2; T3; T4 согласно международной схеме 10–20, монтаж монополярный с Rf на мочке уха.

Были разработаны авторская методика и ряд упражнений по работе с телом, управлению диапазоном дыхания и ментальной медитации, позволяющих, на наш взгляд, эффективно достигать состояния релаксации, нормализовать свое психоэмоциональное состояние и при этом произвольно управлять вниманием [13–15]. Курс представлен 18 занятиями, которые у основной группы проводились ежедневно в течение 30–40 минут в дневное время. Во время тренировки испытуемые находились за компьютером. Им предлагалось надеть наушники и выполнить предложенные упражнения. Инструктаж проводился непосредственно во время тренинга. В наушниках звучал некий шумовой сигнал, который позволял отследить эмоциональное напряжение. Если испытуемый все выполнял верно, он постепенно достигал состояния ментально-физической релаксации, что сопровождалось уменьшением интенсивности шумового сигнала, если эмоциональное напряжение повышалось, то шум тоже повышался. После каждого занятия испытуемые получали информацию об успешности прохождения тренинга по саморегуляции, что помогало им оценить свои способности. Им были предоставлены данные о продолжительности релаксации относительно общего времени тренировки (эффективная тренировка) и времени непрерывного удержания состояния релаксации. Данная информация позволяла испытуемым более успешно работать на следующем занятии.

При обработке полученных результатов использовали методы параметрического и непараметрического статистического анализа. Выполнялось традиционное вычисление показателей описательной статистики. В учёт брали число наблюдений (n), определяли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), минимальное и максимальное значения исследуемого признака, относительные величины (p , %) и их ошибки ($p \pm m_p$). При условии нормального (или близкого к нормальному) распределения контролируемых показателей для суждения о достоверности различий между выборками использовали t -критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенных исследований выяснилось, что испытуемые достаточно успешно справились с поставленными перед ними задачами, многие из них смогли произвольно контролировать мощность альфа-ритма уже с третьего занятия. В среднем испытуемые повысили эффективное время тренировки на 124,4 с относительно показателей после первых трёх занятий, непрерывное удержание повысилось на 23,3 с по сравнению с аналогичным показателем после первых трех занятий. Результаты психологического тестирования на уровень тревожности, депрессии и стресса показали высокую эффективность метода для тренировки функционального состояния организма и эффективность методических рекомендаций при использовании технических и программных средств с функцией БОС-тренинга. Изучая результаты участников эксперимента, мы проследили динамику изменения показателей в тестировании (табл. 4). Анализ показателей опытной группы, зарегистрированных при тестировании по шкале стресса, выявил их достаточно высокий уровень $138,1 \pm 26,6$ (при уровне 99 и ниже – низкий уровень стресса; 100–125 баллов –

средний уровень стресса, больше 125 – высокий уровень стресса), однако после прохождения курса тренинга уровень показателей значительно снизился и составил $59,8 \pm 32,5$. Показатели, зарегистрированные при тестировании по шкале стресса, среди испытуемых контрольной группы также были высоки. Поскольку испытания проходили в парке-отеле «Ершово», соответственно, обе группы находились на отдыхе, поэтому для контрольной группы также характерно снижение показателей уровня стресса. Однако оно не настолько значимое, как в опытной группе при первичной ($115,7 \pm 29,2$) и повторной ($88,6 \pm 45,3$) диагностиках. Показатели ситуативной и личностной тревожности в опытной группе перед началом курса тренировок были высокими, в среднем превышали $56,4 \pm 6,3$ и $58,1 \pm 7,7$ балла, соответственно (при условии, что до 30 баллов низкая тревожность; 31–44 – умеренная, 45 и более – высокий уровень тревожности). После прохождения курса тренировок общие показатели шкалы тревожности Спилбергера–Ханина снизились и находились на уровнях умеренно низкой в ситуативной ($39 \pm 9,5$) и личностной ($41,8 \pm 10$) тревожности. В отличие от показателей в контрольной группе показатели личностной и ситуативной тревожности в опытной группе сохранились и снизились лишь на несколько единиц, но продолжали находиться на высоком уровне. Уровень депрессивного состояния был достаточно показательным. В конце исследования мы могли видеть эффективность тренингов, так как в основной группе уровень депрессивного состояния дошёл у некоторых участников до уровня невротического спектра и лишь единицы находились в пределах диагностической неопределённости ($86,9 \pm 11,9$ в начале и $58,4 \pm 13$ в конце). При уровне меньше 40 баллов – невротический спектр депрессии; в пределах 40–60 баллов – диагностика неопределённости; выше 60 баллов – высокий уровень депрессии. При этом контрольная группа не показала особых снижений баллов по уровню депрессивного состояния, у отдельных лиц депрессия сохранилась на прежнем уровне, среднее значение до и после составило $74,3 \pm 11$ и $65,1 \pm 16,4$, соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Динамика изменения показателей по результатам психодиагностики

Показатели		Основная группа (M±m)	Контрольная группа (M±m)	p
Шкала стресса	начало	138,1±26,6	115,7±29,2	> 0,05
	конец	59,8±32,5	88,6±45,3*	< 0,05
Шкала ситуативной тревожности	начало	56,4±6,3	51,1±8,3	> 0,05
	конец	39±9,5	47,2±11,7*	< 0,05
Шкала личностной тревожности	начало	58,1±7,7	53,5±8,4	> 0,05
	конец	41,8±10	48,1±9,8*	< 0,05
Уровень депрессии	начало	86,9±11,9	74,3±11	> 0,05
	конец	58,4±13	65,1±16,4*	< 0,05

Примечание: * – разность по сравнению с показателями в контрольной группе достоверны ($p < 0,05$).

В результате исследования были получены ожидаемые значимые изменения в опытной группе пациентов. Так, достоверно многие из них смогли произвольно контролировать мощность альфа-ритма уже с третьего занятия. С четвертого занятия повысился показатель эффективного времени тренировки на 124,4 с, увеличилось время непрерывного удержания на 23,3 с по сравнению с таковым после

первых трех занятий. После прохождения курса тренинга уровни показателей депрессии, тревожности, стресса значительно снизились. Показатели, зарегистрированные при тестировании по шкале стресса, среди испытуемых контрольной группы снизились значительно меньше по сравнению с аналогичными показателями в экспериментальной группе. Средние показатели ситуативной и личностной тревожности в опытной группе после прохождения курса тренировок снизились и находились на уровне умеренной и низкой тревожности ($39 \pm 9,5$ и $41,8 \pm 10$, соответственно), в отличие от показателей в контрольной группе, где личностная и ситуативная тревожность сохранилась и снизилась лишь на несколько единиц ($47,2 \pm 11,7$ и $48,1 \pm 9,8$, соответственно). Уровень депрессивного состояния был достаточно показательным и в конце исследования мы могли видеть эффективность тренингов, так как в основной группе уровень депрессивного состояния понизился до уровня невротического спектра и лишь у некоторых испытуемых показатели не изменились. При этом контрольная группа не показала особых снижений баллов по уровню депрессивного состояния, у отдельных лиц депрессия сохранилась на прежнем уровне.

Перед началом нейротренингов многие участники жаловались на проблемы со сном, апатию, тревожность, раздражительность. Спустя три недели все участники экспериментальной группы отметили хороший сон, улучшение настроения, снижение раздражительности, избавление от тревожности, исчезли дополнительные психосоматические симптомы и т.д. В контрольной группе также было отмечено небольшое улучшение состояния (за счет свежего воздуха, отсутствия необходимости заботиться о быте), однако психологические опросы и контрольная проба ЭЭГ не показали существенного изменения психозмоционального состояния и изменений на ЭЭГ.

Выводы. Тренинг нейробиоуправления «Neuro V» в процессе психокоррекции пациентов, перенесших заболевание COVID-19, с нарушениями в эмоциональной сфере показал высокую эффективность осознанной саморегуляции исследуемых параметров. Стимуляция альфа-ритма в диапазоне частот 8–14 Гц помогла изменить психозмоциональное состояние испытуемых. Изменения подтверждены валидными диагностическими тестами «Шкала тревожности Спилбергера–Ханина», «Опросник депрессивного состояния» и показателями по шкале стресса PSM-25, а также субъективным уменьшением выраженности астенического синдрома. На основе результатов психологического тестирования мы пришли к выводу, что применение технологии НБ «Neuro V» в реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19, является эффективным и рекомендуется к использованию.

Литература / References

1. Bilinska K., von Bartheld C.S., Butowt R. Expression of the ACE2 Virus Entry Protein in the Nervus Terminalis Reveals the Potential for an Alternative Route to Brain Infection in COVID-19. *Front Cell Neurosci.*, 2021, vol. 15, 674123. DOI: 10.3389/fncel.2021.674123.

2. Cuiyan Wang et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, vol. 17(5), p. 1729.

3. Da Silveira M.P., da Silva Fagundes K.K., Bizuti M.R., Starck É. et al. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clin Exp Med.*, 2021, vol. 21(1), pp. 15–28. DOI: 10.1007/s10238-020-00650-3.

4. Davidson R.J., Lutz A. Buddha's Brain: Neuroplasticity and Meditation. *IEEE Signal Process Mag.*, 2008, vol. 25(1), pp. 176–174.

5. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., Lee A.Y.Y. et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.*, 2021, vol. 45, 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
6. Goyal M., Singh S., Sibinga E.M.S. et al. Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.*, 2014, vol. 174(3), pp. 357–368. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13018.
7. Greenberg J., Reiner K., Meiran N. "Mind the Trap": Mindfulness Practice Reduces Cognitive Rigidity. *PLOS ONE*, 2012, vol. 7(5), e36206. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036206>.
8. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.*, 2020, vol. 382(23), pp. 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
9. Kanjanaumporn J., Aumjaturapat S., Snidvongs K., Seresirkachorn K., Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, patho-genesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol.*, 2020, vol. 38(2), pp. 69–77. DOI: 10.12932/AP-030520-0826.
10. Kaur S., Bansal R., Kollimuttathuillam S., Gowda A.M. et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev.*, 2021, vol. 46, 100743. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100743.
11. Kozlova L.I., Petrovskii E.D., Verevkin E.G., Mel'nikov M.E. et al. EEG Alpha-Rhythm-Related Changes in BOLD fMRI Signal in Neurofeedback Training. *Bull Exp Biol Med.*, 2019, vol. 168(2), pp. 199–204. DOI: 10.1007/s10517-019-04674-y.
12. Saussez S., Lechien J.R., Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2021, vol. 278(7), pp. 2187–2191. DOI: 10.1007/s00405-020-06285-0.
13. Rajendran K., Krishnasamy N., Rangarajan J., Rathinam J., Natarajan M., Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.*, 2020, vol. 92(9), pp. 1475–1483. DOI: 10.1002/jmv.25961.
14. Sattarzadeh Bardsiri M., Kouhbananinejad S.M., Vahidi R., Soleimany S. et al. Ubiquitous convalescent plasma: An artificial universal plasma for COVID-19 patients. *Transfus Apher Sci.*, 2021, vol. 60(5), 103188. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103188.
15. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Yuan Y.D. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.*, 2020, vol. 75(7), pp. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.

ЗОНОВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ – ведущий сотрудник, Нейроботикс, Россия, Москва, Зеленоград (a.zonov@neurobotics.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3751-2766>).

НАСЫРОВА ЕЛЕНА ГУМЕРОВНА – кандидат медицинских наук, ведущий сотрудник, Нейроботикс, Россия, Москва, Зеленоград (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-7077>).

ЛЕОНТЬЕВ ЕВГЕНИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lea737@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7406-2074>).

Alexander A. ZONOV, Elena G. NASYROVA, Evgeny A. LEONTIEV

CHANGES IN PSYCHO-PHYSIOLOGICAL INDICATORS AFTER TRAINING WITH THE USE OF NEURO-BIOFEEDBACK IN PEOPLE WHO HAD COVID-19

Key words: biofeedback training, motivation, neuro-biofeedback, voluntary self-regulation, alpha-stimulating training.

COVID-19 is an acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 coronavirus. The most common complications of this disease are viral pneumonia, acute respiratory failure and thromboembolism, up to 20% of patients suffer from long-term symptoms. The purpose of this study was to study the possibility of using neuro-biofeedback method in neuro-correction of patients who had suffered from COVID-19 disease with emotional disorders. The study involved 40 people (27 women and 13 men) who had suffered from COVID-19, experiencing emotional disorders and in need of rehabilitation, of whom 24 individuals made up the main group and 16 individuals – the control group. The age of the participants ranged from 25 to 73 years, the mean age was 42.25±2.59 years. Prior to the beginning and at the end of the study, both groups underwent tests: the "Depression Questionnaire", the State-Trait Anxiety Inventory, determination by the PSM-25 stress scale. The equipment "Neuro

V" (Zelenograd, Russia) was used for neuro-biofeedback training. The neuro-feedback technology "Neuro V" makes it possible to use electroencephalography parameters for self-regulation. Stimulation of the alpha rhythm in the frequency range 8-14 Hz helped to change the psychoemotional state of the subjects. The changes were confirmed by valid diagnostic tests "Spielberger–Khanin Anxiety Scale", "Depression Questionnaire", indicators on PSM-25 stress scale, as well as a "subjective" decrease in the severity of the asthenic syndrome. The technique that we propose gave the opportunity to increase not only the indices of alpha rhythm power in the electroencephalography, but the subjective assessment of health as well.

ALEXANDER A. ZONOV – Lead Researcher, Neurobotics, Russia, Moscow, Zelenograd (a.zonov@neurobotics.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3751-2766>).

ELENA G. NASYROVA – Candidate of Medical Sciences, Lead Researcher, Neurobotics, Russia, Moscow, Zelenograd (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-7077>).

EVGENY A. LEONTIEV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lea737@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7406-2074>).

Формат цитирования: *Зонов А.А., Насырова Е.Г., Леонтьев Е.А.* Изменения психофизиологических показателей после тренинга с использованием нейробиоуправления у лиц, перенесших COVID-19 [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2022. – № 2. – С. 1–8. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-1-8.

УДК 616.27-0.89; 616-035.9
ББК 54.57/52.7

И.А. СИДОРОВ, А.В. ДОБРОВ, Л.М. КАРЗАКОВА

НИСХОДЯЩИЙ ГНОЙНЫЙ МЕДИАСТИНИТ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: гнойный медиастинит, чресшейная медиастинотомия, трансторакальное дренирование.

Нисходящий гнойный медиастинит является редко встречающимся, но жизнеугрожающим заболеванием. Отсутствие характерных симптомов и редкая встречаемость нисходящего гнойного медиастинита в клинической практике являются основными причинами поздней диагностики данного заболевания и связанной с этим высокой смертности. В своей практике мы наблюдали 21 случай нисходящего гнойного медиастинита. Цель исследования – охарактеризовать особенности течения, методы диагностики и лечения нисходящего гнойного медиастинита, используемые в условиях многопрофильной больницы.

*Очаг инфекции удалось выявить у 18 пациентов (85,7%). В большинстве случаев этиологическим фактором была одонтогенная инфекция – в области второго и третьего моляров нижней челюсти (52,3%). Результаты бактериологического посева показали, что наиболее часто высевались из инфицированных очагов стрептококки (*Streptococcus viridans*, β-гемолитические стрептококки) и стафилококки (*Staphylococcus aureus*, гемолитические стафилококки). В подгруппе умерших больных, составивших 47,6% от общего числа больных, при бактериологическом посеве чаще выявлялись микст-культуры микроорганизмов, содержащие *Staphylococcus aureus*. Данным пациентам приходилось несколько раз менять группы антибиотиков. Неблагоприятный исход нисходящего гнойного медиастинита может быть обусловлен с задержкой применения трансторакального дренирования средостения. Раннее дренирование шей и средостения, своевременную торакотомию следует рассматривать как метод выбора у пациентов с нисходящим гнойным медиастинитом.*

Нисходящий гнойный медиастинит (НГМ) является редким, но потенциально смертельным осложнением инфекции шейно-лицевой области. НГМ часто осложняется сепсисом и полиорганной недостаточностью и имеет летальный исход в 50–64% случаев [7]. Раннее распознавание при агрессивном хирургическом и медицинском лечении дает наилучшие шансы на выживание больных [17]. В большинстве случаев НГМ регистрируются в возрасте 50–60 лет [5]. В своей практике мы наблюдали 21 случай НГМ. В связи с тем, что успешный исход заболевания во многом определяется своевременной диагностикой и правильной тактикой лечения, врачи разных специальностей должны знать методы диагностики и лечения данного заболевания.

Цель исследования – охарактеризовать особенности клинико-лабораторного проявления НГМ, а также методы его диагностики и лечения, используемые в условиях многопрофильной больницы.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились пациенты (21 человек) с НГМ, госпитализированные в Республиканскую клиническую больницу Минздрава Чувашии. Диагноз НГМ был поставлен на основании клинического обнаружения тяжелой инфекции шеи, рентгенологических особенностей медиастинита на компьютерной томографии и гнойной инфекции средостения на операционных полях [11]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Нами был проведен ретроспективный анализ демографических, клинических и лабораторных данных,

а также методов диагностики и лечения данной группы больных. Забор крови для лабораторных исследований (гемограмма, С-реактивный белок, прокальцитонин) и бактериологический посев из операционных полей были проведены в день госпитализации. Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica-10. При этом предварительно изучали характер распределения изучаемых показателей в группах исследования с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с установлением правильного распределения значений показателей в группах использовали параметрические методы статистического анализа: значения изучаемых показателей представляли в виде $M \pm SD$ (M – средняя арифметическая величина, SD – среднеквадратичное отклонение), статистическую значимость различий количественных показателей оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, категориальных показателей – с помощью критерия χ^2 («кси-квадрат»).

Результаты исследования и их обсуждение. За период восьмилетнего наблюдения за больными, поступающими в отделение челюстно-лицевой хирургии, НГМ отмечен у 21 больного с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 4,2$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) – $25,9 \pm 3,2$ кг/м². В обследованной когорте больных преобладали лица мужского пола (15 человек, 71,4%). Демографические показатели (возраст, половая принадлежность) контрольной группы не различались от таковых в группе больных ($\chi^2 > 0,05$).

Очаг инфекции удалось выявить у 18 пациентов (85,7%). В большинстве случаев этиологическим фактором была одонтогенная инфекция – в области второго и третьего моляров нижней челюсти (52,3%), реже развитие НГМ предшествовали перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцессы (19%).

Анализ анамнестических данных позволил установить, что жалобы и клинические симптомы различной интенсивности у больных появились в течение 3–11 дней, предшествовавших госпитализации в стационар. Пациентов беспокоили боль и припухлость в области воспаления на лице, общая слабость, лихорадка, затруднение открывания рта и глотания. У 4 пациентов отмечалась картина острой дыхательной недостаточности, чему способствовали механическое препятствие проходимости воздуха в дыхательные пути вследствие отека мягких тканей и выраженной интоксикации организма. Больные были вынуждены отказываться от приема пищи и воды в связи с болями при жевании и глотании, что способствовало развитию обезвоживания организма больных. Затруднение открывания рта и отек мягких тканей полости рта и шеи препятствовали проведению интубации трахеи при выполнении эндотрахеальной анестезии. В таких случаях интубацию трахеи проводили с помощью бронхоскопа (у 16 больных) или накладывали трахеостому (у 2 больных).

Число лейкоцитов в периферической крови больных составило $(16,3 \pm 2,1) \times 10^9$ /л против $(5,2 \pm 0,7) \times 10^9$ /л в контрольной группе ($p < 0,001$), уровень С-реактивного белка – $80,4 \pm 9,1$ мг/л против $2,4 \pm 0,6$ мг/л в контрольной группе ($p < 0,001$), уровень прокальцитонина $10,3 \pm 1,1$ нг/мл против $0,03 \pm 0,004$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Результаты бактериологического посева показали, что наиболее часто высеивались из инфицированных очагов стрептококки (*Streptococcus viridans*,

β-гемолитические стрептококки) – в 57% случаев, стафилококки (*Staphylococcus aureus*, гемолитические стафилококки) – в 19% случаев. У 23% пациентов не было роста бактерий в бакпосевах. В 1/3 случаев наблюдались бактериальные ассоциации, чаще стрептококков и стафилококков или *Prevotella* и стафилококков. У 5 (23,8%) больных высевались бактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

До поступления в стационар 7 пациентов лечились у стоматолога. У 3 больных отмечался сахарный диабет, 5 человек имели пристрастие к алкогольным напиткам. При поступлении в стационар состояние всех больных характеризовалось как тяжелое, так как клинико-лабораторные показатели пациентов соответствовали критериям тяжелой степени синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), суммарное число баллов по шкале APACHE II составляло 12–45 баллов. При рентгенологическом исследовании выявлялись расширение тени средостения, плевральный выпот, у части больных – присутствие газа в средостении и парависцеральной клетчатке шеи.

Комплексное лечение больных включало антибиотикотерапию (имипенем, цiproфлоксацин, клиндамицин, метронидазол), дезинтоксикационную терапию, цитокинотерапию (рекомбинантный интерлейкин-1 и/или рекомбинантный интерлейкин-2), дезинтоксикационную терапию. 8 пациентам (38%) приходилось менять антибиотики из-за их неэффективности. Всем больным назначали хирургические методы лечения в связи с тем, что больные поступали с запозданием и время на консервативные методы лечения было упущено. Всем больным были выполнены операции – обширная цервикотомия и чресшейная медиастинотомия с активным дренированием. У 2 пациентов цервикотомию сочетали с заднебоковой торакотомией. После хирургического вмешательства пациентов переводили в блок интенсивной терапии сроком на 4–15 дней, а затем при стабилизации состояния – в отделение челюстно-лицевой хирургии. У 10 пациентов развился сепсис, на его фоне – явления полиорганной недостаточности и наступила смерть. Показатель смертности составил 47,6%.

По литературным данным, НГМ развивается преимущественно у пациентов с ослабленным иммунитетом, имеющих такие заболевания, как сахарный диабет, рак, алкоголизм, сосудистая недостаточность, ВИЧ-инфекция или нейтропения [1, 13, 18]. Патогенез НГМ связан с проникновением микроорганизмов или их спор в мягкие ткани шеи, в последующем инфекция распространяется в более глубокие слои тканей, происходит окклюзия венул и артериол, вследствие чего развивается некроз всех слоев мягких тканей в области шеи и средостения [12]. В соответствии с результатами проведенного исследования инфекции второго и третьего моляров нижней челюсти являются наиболее частой причиной НГМ. Данные других авторов также подтверждают преобладание одонтогенной причины при данном заболевании [2, 3, 9, 14, 16]. Реже НГМ связан с неодонтогенными причинами – перитонзиллярными абсцессами, эпиглоттитом и проникающими травмами полости рта [15].

Результаты проведенных бактериологических исследований при НГМ подтверждают известные из литературы данные о преобладании среди причинных инфекционных факторов – аэробных бактерий – стрептококков и стафилококков [5]. Однако известны литературные данные, из которых следует, что НГМ ассоциирован со смешанной микрофлорой – анаэробов с аэробами [6]. Обнаружение относительно высокой доли пациентов без роста бактерий в бакпосевах может быть объяснено предшествующим амбулаторным лечением больных антибиотиками.

Особого внимания заслуживает подгруппа пациентов (10 человек), лечение которых оказалось безуспешным. Среди них преобладали пациенты, у которых выявлялись при бакпосеве микст-культуры микроорганизмов, содержащие *Staphylococcus aureus*. Данным пациентам приходилось несколько раз менять виды антибактериальной терапии. Видимо, в лечении таких пациентов следует как можно раньше предпринимать трансторакальное дренирование средостения. Однако выбор хирургического пути доступа к инфекции при НГМ остается предметом обсуждения: некоторые авторы предпочитают трансцервикальный подход, в то время как другие рекомендуют трансторакальный подход [4, 8, 10]. Хотя были сделаны попытки создания алгоритма лечения НГМ [5], но предложенные рекомендации не получили широкого признания. Это может быть связано с редкостью и вариабельностью течения НГМ, а также с тем, что лечением данного заболевания в разных больницах занимаются врачи различных специальностей – челюстно-лицевые хирурги, торакальные хирурги, отоларингологи, инфекционисты, терапевты.

Выводы. 1. Отсутствие характерных симптомов и редкая встречаемость НГМ в клинической практике являются основными причинами поздней диагностики данного заболевания и связанной с этим высокой смертности.

2. Раннее дренирование шеи и средостения, своевременную торакотомию следует рассматривать как метод выбора у пациентов с НГМ.

Литература

1. Сидоров И.А., Волков А.Н., Кудряшов С.И., Карзакова Л.М. Особенности цитокинового профиля при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях лица и шеи // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 4-5. С. 433–438.
2. Arruda J. A., Figueiredo E., Álvares P., Silva L., Silva L., Caubi A., Silveira M., Sobral A.P. Cervical necrotizing fasciitis caused by dental extraction. *Case Reports in Dentistry*, 2016, vol. 2016, p. 1674153. DOI: 10.1155/2016/1674153.1674153.
3. De Figueiredo E.L., Aires C., Neres B., de Araújo B.L., de Arruda J., de Holanda Vasconcellos R.J. Persistent Necrotizing Mediastinitis after Dental Extraction. *Case reports in dentistry*, 2019, vol. 2019, p. 6468348. DOI: 10.1155/2019/6468348.
4. Fukuchi M., Suzuki O., Nasu D., Koizumi K., Muta Y., Imaizumi H., Ishiguro T., Kumagai Y., Ishibashi K., Mochiki E., Ishida H. Descending Necrotizing Mediastinitis Treated with Tooth Extractions following Mediastinal and Cervical Drainage. *Case reports in gastroenterology*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 311–316. DOI: 10.1159/000441386.
5. Gehrke T., Scherzad A., Hagen R., Hackenberg S. Deep neck infections with and without mediastinal involvement: treatment and outcome in 218 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2022, vol. 279, no. 3, pp. 1585–1592. DOI: 10.1007/s00405-021-06945-9.
6. Hidaka H., Yamaguchi T., Hasegawa J., Yano H., Kakuta R., Ozawa D., Nomura K., Katori Y. Clinical and bacteriological influence of diabetes mellitus on deep neck infection: systematic review and metaanalysis. *Head, Neck*, 2015, vol. 37, no. 10, pp. 1536–1546. DOI.org/10.1002/hed.23776.
7. Misthos P., Katsaragakis S., Kakaris S., Theodorou D., Skottis I. Descending necrotizing anterior mediastinitis: analysis of survival and surgical treatment modalities. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007, vol. 65, no. 4, pp. 635-639. DOI:10.1016/j.joms.2006.06.287.
8. Prado-Calleros H.M., Jiménez-Fuentes E., Jiménez-Escobar I. Descending necrotizing mediastinitis: systematic review on its treatment in the last 6 years, 75 years after its description. *Head Nec*, 2016, vol. 38(S1), ee. 2275–2283. DOI: 10.1002/hed.24183.
9. Qu L., Liang X., Jiang B., Qian W., Zhang W., Cai X. Risk factors affecting the prognosis of descending necrotizing mediastinitis from odontogenic infection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018; vol. 76, no. 6, pp. 1207–1215. DOI: 10.1016/j.joms.2017.12.007.
10. Sakai T., Matsutani N., Ito K., Mochiki M., Mineda J., Shirai S., Kanaoka R., Yamauchi Y., Saito Y., Sakao Y., Kawamura M. Deep cervical and paratracheal drainage for descending necrotizing mediastinitis. *Asian cardiovascular and thoracic annals*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 29–32. DOI: 10.1177/0218492319896515.
11. Scaglione M., Pinto A., Romano S., Giovine S., Sparano A. Determining optimum management of descending necrotizing mediastinitis with CT; experience with 32 cases. *Emergency radiology*, 2005, vol. 11, pp. 275–280. DOI: 10.1007/s10140-005-0422-3.

12. Sideris G., Sapountzi M., Malamas V., Papadimitriou N., Maragkoudakis P., Delides A. Early detecting cervical necrotizing fasciitis from deep neck infections: A study of 550 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2021, vol. 278, pp. 4587–4592. DOI: 10.1007/s00405-021-06653-4.

13. Taylor M., Patel H., Khwaja S., Rammohan K. Descending cervical mediastinitis: the multidisciplinary surgical approach. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2019, vol. 276, no. 7, pp. 2075–2079.

14. Tsunoda R., Suda S., Fukaya T., Saito K. Descending necrotizing mediastinitis caused by an odontogenic infection: a case report. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2000, vol. 58, no. 2, pp. 240–242. DOI: 10.1016/s0278-2391(00)90348-3.

15. Vieira F., Allen S.M., Stocks R.M., Thompson J.W. Deep neck infection. *Otolaryngologic clinics of North America*, 2008, vol. 41, pp. 459–483. DOI: 10.1016/j.otc.2008.01.002.

16. Whitesides L., Cotto-Cumba C., Myers R.A. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: A case report and review of 12 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2000, vol. 58, pp. 144–151. DOI: 10.1016/S0278-2391(00)90327-6.

17. Wu P., Ye F., Zhang Z., Zhang L., Lin H., Ye F., Zhuang Z., Lin R., Ye M., Lin X., Li H. Descending Necrotizing Mediastinitis: Analysis of 9 Cases in Our Hospital. *Ear, nose, and throat journal*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 350–353. DOI:10.1177/0145561320933964.

18. Ye R.H., Yang J.C., Hong H.H., Mao Y.P., Zhu Y.H., Cao Y., Wang Z. Descending necrotizing mediastinitis caused by *Streptococcus constellatus* in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *BMC pulmonary medicine*, 2020, vol. 17, no. 20(1), pp. 43. DOI:10.1186/s12890-020-1068-1063.

СИДОРОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ivansv68@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3658-6579>).

ДОБРОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – заведующий отделением торакальной хирургии, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (a.v.dobrov@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

Ivan A. SIDOROV, Alexey V. DOBROV, Luiza M. KARZAKOVA

DESCENDING PURULENT MEDIASTITIS: FEATURES OF THE COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Key words: purulent mediastinitis, trans-cervical mediastinotomy, transthoracic drainage.

Descending purulent mediastinitis is a rare but a life-threatening disease. The absence of characteristic symptoms and a rare incidence of descending purulent mediastinitis in clinical practice are the main reasons for the late diagnosis of this disease and high mortality due to it. In our practice, we have observed 21 cases of descending purulent mediastinitis. The aim of the study is to characterize the features of the course, methods of diagnosis and treatment for descending purulent mediastinitis used in the setting of a multidisciplinary hospital.

*The focus of infection was detected in 18 patients (85.7%). In most cases, the etiological factor was odontogenic infection – in the area of the second and third mandibular molars (52.3%). The results of bacterial culture test showed that streptococci (*Streptococcus viridans*, β -hemolytic streptococci) and staphylococci (*Staphylococcus aureus*, hemolytic staphylococci) were most often plated from infected foci. In the subgroup of deceased patients, who made up 47.6% of the total number of patients, mixed cultures of microorganisms containing *Staphylococcus aureus* were more often detected during bacterial culture tests. These patients had to change groups of antibiotics several times. The unfavorable outcome of descending purulent mediastinitis may be due to a delay in the use of transthoracic mediastinal drainage. Early drainage of the neck and mediastinum, timely thoracotomy should be considered as the treatment method of choice in patients with descending purulent mediastinitis.*

References

1. Sidorov I.A., Volkov A.N., Kudryashov S.I., Karzakova L.M. Osobennosti citokinovogo profilya pri tyazhelyh gnojno-vospalitel'nyh zabolevaniyah lica i shei [Some features of cytokine profile in severe pyoinflammatory diseases of face and neck]. *Medicinskaya immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 4-5, pp. 433–438.

2. Arruda J.A., Figueiredo E., Álvares P., Silva L., Silva L., Caubi A., Silveira M., Sobral A.P. Cervical necrotizing fasciitis caused by dental extraction. *Case Reports in Dentistry*, 2016, vol. 2016, p. 1674153. DOI: 10.1155/2016/1674153.1674153.

3. de Figueiredo E.L., Aires C., Neres B., de Araújo B.L., de Arruda J., de Holanda Vasconcellos R.J. Persistent Necrotizing Mediastinitis after Dental Extraction. *Case reports in dentistry*, 2019, vol. 2019, p. 6468348. DOI: 10.1155/2019/6468348.
4. Fukuchi M., Suzuki O., Nasu D., Koizumi K., Muta Y., Imaizumi H., Ishiguro T., Kumagai Y., Ishibashi K., Mochiki E., Ishida H. Descending Necrotizing Mediastinitis Treated with Tooth Extractions following Mediastinal and Cervical Drainage. *Case reports in gastroenterology*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 311–316. DOI: 10.1159/000441386.
5. Gehrke T., Scherzad A., Hagen R., Hackenberg S. Deep neck infections with and without mediastinal involvement: treatment and outcome in 218 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2022, vol. 279, no. 3, pp. 1585–1592. DOI: 10.1007/s00405-021-06945-9.
6. Hidaka H., Yamaguchi T., Hasegawa J., Yano H., Kakuta R., Ozawa D., Nomura K., Katori Y. Clinical and bacteriological influence of diabetes mellitus on deep neck infection: systematic review and metaanalysis. *Head, Neck*, 2015, vol. 37, no. 10, pp. 1536–1546. DOI.org/10.1002/hed.23776.
7. Misthos P., Katsaragakis S., Kakaris S., Theodorou D., Skottis I. Descending necrotizing anterior mediastinitis: analysis of survival and surgical treatment modalities. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007, vol. 65, no. 4, pp. 635–639. DOI:10.1016/j.joms.2006.06.287.
8. Prado-Calleros H.M., Jiménez-Fuentes E., Jiménez-Escobar I. Descending necrotizing mediastinitis: systematic review on its treatment in the last 6 years, 75 years after its description. *Head Nec*, 2016, vol. 38(S1), pp. 2275–2283. DOI: 10.1002/hed.24183.
9. Qu L., Liang X., Jiang B., Qian W., Zhang W., Cai X. Risk factors affecting the prognosis of descending necrotizing mediastinitis from odontogenic infection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018; vol. 76, no. 6, pp. 1207–1215. DOI: 10.1016/j.joms.2017.12.007.
10. Sakai T., Matsutani N., Ito K., Mochiki M., Minoda J., Shirai S., Kanaoka R., Yamauchi Y., Saito Y., Sakao Y., Kawamura M. Deep cervical and paratracheal drainage for descending necrotizing mediastinitis. *Asian cardiovascular and thoracic annals*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 29–32. DOI: 10.1177/0218492319896515.
11. Scaglione M., Pinto A., Romano S., Giovine S., Sparano A. Determining optimum management of descending necrotizing mediastinitis with CT; experience with 32 cases. *Emergency radiology*, 2005, vol. 11, pp. 275–280. DOI:10.1007/s10140-005-0422-3.
12. Sideris G., Sapountzi M., Malamas V., Papadimitriou N., Maragkoudakis P., Delides A. Early detecting cervical necrotizing fasciitis from deep neck infections: A study of 550 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2021, vol. 278, pp. 4587–4592. DOI: 10.1007/s00405-021-06653-4.
13. Taylor M., Patel H., Khwaja S., Rammohan K. Descending cervical mediastinitis: the multidisciplinary surgical approach. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2019, vol. 276, no. 7, pp. 2075–2079.
14. Tsunoda R., Suda S., Fukaya T., Saito K. Descending necrotizing mediastinitis caused by an odontogenic infection: a case report. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2000, vol. 58, no. 2, pp. 240–242. DOI: 10.1016/s0278-2391(00)90348-3.
15. Vieira F., Allen S.M., Stocks R.M., Thompson J.W. Deep neck infection. *Otolaryngologic clinics of North America*, 2008, vol. 41, pp. 459–483. DOI: 10.1016/j.otc.2008.01.002.
16. Whitesides L., Cotto-Cumba C., Myers R.A. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: A case report and review of 12 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2000, vol. 58, pp. 144–151. DOI: 10.1016/S0278-2391(00)90327-6.
17. Wu P., Ye F., Zhang Z., Zhang L., Lin H., Ye F., Zhuang Z., Lin R., Ye M., Lin X., Li H. Descending Necrotizing Mediastinitis: Analysis of 9 Cases in Our Hospital. *Ear, nose, and throat journal*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 350–353. DOI:10.1177/0145561320933964.
18. Ye R.H., Yang J.C., Hong H.H., Mao Y.P., Zhu Y.H., Cao Y., Wang Z. Descending necrotizing mediastinitis caused by *Streptococcus constellatus* in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *BMC pulmonary medicine*, 2020, vol. 17, no. 20(1), pp. 43. DOI:10.1186/s12890-020-1068-1063.

IVAN A. SIDOROV – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ivansv68@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3658-6579>).

ALEXEY V. DOBROV – Head of the Department of Thoracic Surgery, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (a.v.dobrov@mail.ru).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

Формат цитирования: Сидоров И.А., Добров А.В., Карзакова Л.М. Нисходящий гнойный медиастинит: особенности течения, диагностики и лечения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 9–14. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-9-14.

**РЕАКЦИЯ ФИБРОБЛАСТОВ, ТУЧНЫХ КЛЕТОК И КОЛЛАГЕНА ПЕЧЕНИ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АМИЛОИДОЗА**

Ключевые слова: амилоидоз, тучные клетки, фибробласты, коллаген, печень, мышцы.

Целью исследования была количественная оценка реакции фибробластов, тучных клеток и коллагена печени на формирование экспериментального амилоидоза.

Материал и методы. Все мыши содержались на стандартном рационе вивария. Подопытным мышам формировали амилоидоз подкожным введением соевого заменителя сливок. Интактные мыши (ИГ – 3 особи) и группа внутреннего контроля развития амилоидоза (КМ – 3) получали воду в режиме свободного доступа. Мышам второй (ВМ – 3) и третьей групп (ВФМ – 3) воду на фоне формирующегося амилоидоза заменяли на сухое красное виноградное вино «Каберне-Совиньон» (Крым) с содержанием этилового спирта – 10–12°, сахара – 5–10 мг/дм³. Кроме того, в вино группы ВФМ добавляли фруктозу 5 г/100 мл вина. Для оценки относительной площади свободных от амилоида коллагеновых волокон депарафинированные срезы печени окрашивали по трехцветной методике В.А. Козлова и др. (2017), для оценки относительной площади амилоидных отложений и подсчета фибробластов (ФБ) – гематоксилином и конго красным, выявления тучных клеток (ТК) и оценки их функциональности – по методу Унна. Функциональное состояние ТК оценивали по индексу дезгрануляции (ИД) и предложенному нами ранее индексу сульфатирования (ИС). Полученные численные данные использовали для расчета новой статистической величины – индекса ТК/ФБ. Данные представлены в виде средних и медианных значений с указанием процентилей 10 и 90. Различия групп определены с помощью z-теста. Различия медианных значений определяли с помощью F-теста.

Результаты и их обсуждение. Срезы печени интактных мышей соответствовали гистологической норме. Относительная площадь амилоида в срезах печени группы КМ составила 15,2±2,26%, группы ВМ – 1,9±2,1 и группы ВФМ – 2,5±2,9% ($p = 0,0000$). Относительная площадь свободных от амилоида коллагеновых волокон у ИГ – 0,50±0,18%, КМ – 0,11±0,03 ($p = 0,0151$), ВМ – 0,51±0,16 и ВФМ – 0,69±0,18%. ИД у ИГ – 0,38±0,19, КМ – 0,39±0,2, ВМ – 0,55±0,09, ВФМ – 1,03±0,19 ($p = 0,0065$ к ИГ). ИС у ИГ – 0,57±0,19, КМ – 0,38±0,2, ВМ – 0,54±0,09, ВФМ – 1,23±0,17 ($p = 0,0051$ к ИГ). Медианные значения числа ТК в ИГ – 0,8 (0,5÷1,3), КМ – 0,4 (0,3÷0,5), ВМ – 3,0 (2,0÷3,7), ВФМ – 2,0 (1,3÷3,0), к ИГ $p < 0,05$ во всех случаях. Медианные значения числа ФБ в ИГ – 35,3 (29,9÷39,9), КМ – 40,1 (26,1÷55,4), ВМ – 28,6 (20,3÷33,7), к ИГ $p < 0,05$ во всех случаях, ВФМ – 51,3 (46,2÷55,4), $p > 0,5$. Медианные значения индекса ТК/ФБ в ИГ – 0,022 (0,013÷0,038), КМ – 0,009 (0,007÷0,012), $p = 0,0000$, ВМ – 0,11 (0,063÷0,167), $p = 0,0012$, ВФМ – 0,037 (0,024÷0,06).

Выводы. При формировании экспериментального амилоидоза в печени мышей происходит уменьшение числа ТК с параллельным увеличением числа ФБ в поле зрения. Замещение в рационе мышей воды на сухое красное виноградное вино тормозит развитие изменений, характерных для экспериментального амилоидоза, индуцируемого соевым заменителем сливок. Новая статистическая величина индекс ТК/ФБ отражает как тяжесть амилоидного поражения печени, так и эффективность профилактических мероприятий в виде замещения воды на вино.

Введение. Согласно данным литературы, при системном амилоидозе печень вовлекается в патологический процесс в 17–98% случаев [10, 12], тогда как изолированный амилоидоз печени встречается редко [8]. Исходя из локализации амилоида в печени принято выделять четыре гистологических типа

поражения печени: интралобулярный, перипортальный, периваскулярный и диффузный. При первом типе амилоид сдавливает и деформирует печеночные балки, что приводит к их атрофии; отдельные группы гепатоцитов замуровываются амилоидом и разрушаются. При втором и третьем типах печеночные дольки сохранены, амилоид откладывается в сосудах, протоках и строме портальных трактов [18]. Амилоидные отложения могут обнаруживаться в портальном тракте в виде сосудистых и интерстициальных отложений в обеих долях, что приводит к атрофии гепатоцитов. В редких случаях отмечается глобулярный амилоидоз, при котором в печени обнаруживаются амилоидные отложения в виде овальных и круглых клубочков [18]. При изучении амилоидоза печени особый интерес представляет реакция клеточных популяций органа. Так, А.И. Фуфаева и др. при изучении экспериментального амилоидогенеза в печени у подопытных мышей зафиксировали статистически значимое уменьшение количества гепатоцитов в поле зрения по сравнению с аналогичным показателем у интактных мышей [9].

В наших предыдущих работах мы показали, что при амилоидогенезе в печени мышей происходят изменения как числа, так и функциональности тучных клеток (ТК) [16], а также повышение пролиферативной активности гепатоцитов белых мышей при экспериментальном амилоидозе [2].

За синтез фибриллярных белков амилоида отвечают амилоидобласты, функцию которых выполняют макрофаги [17], фибробласты [13,20], ретикулоэндотелиальные клетки [21]. Коллаген, продуцируемый фибробластами, как и амилоид, является двулучепреломляющим объектом [14]. Амилоид в растворе при нейтральных значениях pH в результате взаимодействия с гепарином образуется быстрее, если в среде присутствуют коллагеновые волокна [19]. Поэтому В.А. Козлов и др. [6] предполагают, что коллаген может быть матрицей для осаждения амилоидных одноосевых нанокристаллов.

Цель настоящего исследования – количественная оценка реакции фибробластов, тучных клеток и коллагена печени на формирование экспериментального амилоидоза.

Материал и методы. Материалом исследования была печень 12 белых мышей, разделенных на интактную (ИГ) и три подопытные группы (по три мыши в каждой группе). Мышам подопытных групп при помощи ранее описанного метода моделировали амилоидоз [5]. Первая подопытная группа служила внутренним контролем развития амилоидоза (КМ). Мышам второй (ВМ) и третьей (ВФМ) групп вода была заменена на сухое красное вино «Каберне-Совиньон» (Крым) с содержанием этилового спирта – 10-12°, сахара – 5-10 мг/дм³, кроме того, в вино группы ВФМ добавляли фруктозу 5 г/100 мл вина. Животные групп ИГ и КМ имели свободный доступ к воде, а групп ВМ и ВФМ к вину, которым полностью заменяли воду, и пище – все группы. Животных из эксперимента выводили путем декапитации на 30-й день от начала эксперимента. Печень фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин по стандартному протоколу. Из полученных парафиновых блоков изготавливали последовательные срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на предметные стекла. Для оценки относительной площади ($S_{отн.}$) свободных от амилоида коллагеновых волокон срезы окрашивали по авторской трехцветной методике [6], для оценки $S_{отн.}$ амилоидных отложений на срезе – гематоксилином и конго красным, для выявления тучных клеток и оценки их функциональности – полихромным метиленовым синим по методу Унна [1]. $S_{отн.}$ вычисляли по формуле

$$S_{отн.} = \frac{\text{Площадь закрашивания поля зрения целевым красителем}}{\text{Площадь поля зрения}} \times 100\%.$$

Срезы микроскопировали в проходящем светодиодном белом свете на микроскопе «Люам-4». Микрофотографии получали с помощью цифровой камеры Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0 и исследовали морфометрическими методами в приложении LevenhukLite, с помощью которого измеряли $S_{отн.}$ амилоидного поражения (%) и коллагеновых волокон (%) на срезах. Фибробласты и тучные клетки подсчитывали в паренхиме печени при увеличении в 400 раз в каждом препарате в десяти полях зрения. Дегрануляцию и сульфатирование тучных клеток оценивали при масляной иммерсии. Для оценки функционального состояния тучных клеток использовали предложенный Д.П. Линднером с соавт. [7] индекс дегрануляции (ИД) тучных клеток, позволяющий оценить секреторную активность популяции тучных клеток, и предложенный нами в предыдущих работах индекс сульфатирования (ИС) тучных клеток, позволяющий оценить степень зрелости гепарина тучных клеток [3]. Кроме того, полученные численные данные использовали для расчета новой статистической величины:

$$\text{Индекс ТК/ФБ} = \frac{\text{Число тучных клеток в поле зрения}}{\text{Число фибробластов в поле зрения}}$$

Численный материал обработан методами вариативной и дескриптивной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – ошибка средней и медианных значений с вычислением 10 и 90 перцентилей. Различия средних значений определены с помощью z-теста. Различия медианных значений определяли с помощью F-теста.

Результаты исследования и их обсуждение. В срезах печени интактных мышей амилоидных отложений не обнаружено. Строение органа соответствовало гистологической норме. В печени мышей группы КМ $S_{отн.}$ амилоидных отложений находилась в пределах значений, полученных нами в предыдущих экспериментах [16] (табл. 1). В группах ВМ и ВМФ, где водный баланс поддерживался заменой воды на красное сухое вино, $S_{отн.}$ была очень вариабельна и значительно меньше, чем у мышей с амилоидозом, где эта коррекция не проводилась (табл. 1).

Относительная площадь коллагеновых волокон в срезах печени интактных мышей была в 4,6 раза больше, чем в группе КМ (табл. 1). Этот факт можно объяснить тем, что окраска была направлена на выявление только не связанного с амилоидом коллагена, при этом значительная часть коллагена оказалась связанной с амилоидом и поэтому при трехцветном окрашивании связалась с конго (оттенки красного цвета), а не с индиго (оттенки зеленого цвета). В срезах печени мышей групп ВМ и ВФ $S_{отн.}$ свободного от амилоида коллагена сопоставима с таковой в группе интактных мышей (табл. 1). Наряду с уменьшением $S_{отн.}$ амилоидных отложений в этих группах полученный результат свидетельствует о защитном эффекте красного сухого виноградного вина, что описано ранее в отношении болезни Альцгеймера [11, 15].

Моделирование амилоидоза у мышей меняло число и функциональное состояние ТК. Индекс дегрануляции ТК в группе КМ сопоставим с этим показателем в группе интактных мышей, но индекс сульфатирования уменьшается в 1,5 раза (табл. 1). Из чего следует, что в условиях формирования экспериментального амилоидоза сульфатирование гепарина ТК тормозится. В группе КМ число ТК уменьшалось в 2 раза, что сопровождалось незначительным увеличением числа фибробластов (табл. 2). Но при вычислении частных от деления числа ТК на число фибробластов в одном и том же поле зрения позволило

получить новую, ранее никем не использовавшуюся статистическую величину – индекс ТК/ФБ, который в группе КМ статистически значимо уменьшался в 2,6 раза по сравнению с аналогом в группе интактных мышей.

Таблица 1

**Морфоцитологическая характеристика срезов печени
экспериментальных групп животных**

Группа мышей	Интактные	КМ	ВМ	ВМФ
Относительная площадь амилоидного поражения, %	0	15,2±2,26 $p = 0,0000^И$	1,9±2,1 $p = 0,1666^И$ $p = 0,0005^{KM}$	2,5±2,9 $p = 0,1611^И$ $p = 0,0012^{KM}$
Относительная площадь коллагеновых волокон, свободных от амилоида, %	0,50±0,18	0,11±0,03 $p = 0,0151^И$	0,51±0,16 $p = 0,9242^И$ $p = 0,0040^{KM}$	0,69±0,18 $p = 0,2255^И$ $p = 0,0013^{KM}$
Индекс дегрануляции тучных клеток	0,38±0,19	0,39±0,20 $p = 0,9488^И$	0,55±0,09 $p = 0,2179^И$ $p = 0,2602^{KM}$	1,03±0,19 $p = 0,0065^И$ $p = 0,0079^{KM}$
Индекс сульфатирования тучных клеток	0,57±0,19	0,38±0,20 $p = 0,2561^И$	0,54±0,09 $p = 0,8133^И$ $p = 0,0164^{KM}$	1,23±0,17 $p = 0,0051^И$ $p = 0,0002^{KM}$

Примечание. ^И – значения p по отношению к таковому у интактных животных; ^{KM} – значения p по отношению к аналогу у мышей группы контроль модели.

Таблица 2

Медианные значения количества тучных клеток в печени мышей и индекса ТК/ФБ

Группа	Тучные клетки	Фибробласты	Индекс ТК/ФБ	Значения $p =$		
				тучные клетки	фибробласты	индекс ТК/ФБ
Интактные	0,8 (0,5÷1,3)	35,3 (29,9÷39,9)	0,022 (0,013÷0,038)	–	–	–
КМ	0,4 (0,3÷0,5)	40,1 (26,1 ÷55,4)	0,009 (0,007÷0,012)	0,06 ^И	0,0000 ^И	0,00002 ^И
ВМ	3,0 (2,0÷3,7)	28,6 (20,3÷33,7)	0,110 (0,063÷0,167)	0,0000 ^И 0,0005 ^{KM}	0,0000 ^И 0,0005 ^{KM}	0,0012 ^И 0,0000 ^{KM}
ВМФ	2,0 (1,3÷3,0)	51,3 (46,2÷55,4)	0,037 (0,024÷0,06)	0,034 ^И 0,0003 ^{KM} 0,8018 ^B	0,4790 ^И 0,0015 ^{KM} 0,1971 ^B	0,2979 ^И 0,0000 ^{KM} 0,0167 ^B

Примечание. В скобках указаны значения 10 и 90 перцентилей; ^И – значения p по отношению к таковому в группе интактных животных; ^{KM} – значения p по отношению к таковому в группе контроль модели; ^B – значения p по отношению к таковому в группе, получавшей вино без добавления фруктозы.

В группе ВМ наблюдалась тенденция к увеличению дегрануляции ТК в 1,5 раза, что говорит об их нестабильности, а индекс сульфатирования сопоставим с аналогом в группе интактных мышей (табл. 1). Замещение воды в рационе на красное сухое виноградное вино в группе ВМ увеличивало число ТК в 3,8 раза по сравнению с таковым у интактных мышей и 7,5 раз по сравнению с таковым в группе КМ (табл. 2). Число фибробластов уменьшалось более чем 1,2 раза по сравнению с аналогом у мышей интактной группы и в 1,4 раз по сравнению с таковым в группе КМ. Индекс ТК/ФБ в этой группе увеличился в 5 раз!

Употребление красного сухого виноградного вина на фоне формирования экспериментального амилоидоза (группа ВМФ) вызывало статистически значимое увеличение индекса дегрануляции ТК в 2,7 раза (табл. 1). Индекс сульфатирования увеличивался в 2,2 раза по сравнению с таковым в группе интактных

мышей, в 3,2 раза – в группе КМ и в 2,3 раз – в группе ВМ (табл. 1). С одной стороны, это является свидетельством роста нестабильности ТК и их склонности к распаду, с другой – об увеличении эффективности связывания биоаминов вследствие увеличения степени сульфатирования гепарина ТК. Количественные изменения числа ТК и фибробластов по сравнению с аналогичными показателями в группах ВМ и ВМФ более умеренны (табл. 2). Число ТК в поле зрения увеличивалось в 2,5 раза, фибробластов – в 2,5, по сравнению с аналогичными показателями интактных мышей (табл. 2). Индекс ТК/ФБ сопоставим с таковым в группе интактных мышей.

Из полученных данных следует, что при формировании экспериментального амилоидоза в печени мышей происходит уменьшение числа ТК с параллельным увеличением числа фибробластов в поле зрения. Эту реакцию можно расценивать как проявление воспалительного процесса, индуцируемого амилоидогенезом. Как оказалось, замещение в рационе мышей воды на сухое красное виноградное вино хорошо тормозит развитие изменений, характерных для экспериментального амилоидоза, индуцируемого соевым заменителем сливок по В.А. Козлову и др., что было сообщено нами ранее [4]. Применённая нами новая статистическая величина индекс ТК/ФБ хорошо отражает как тяжесть амилоидного поражения печени, так и эффективность профилактических мероприятий в виде замещения воды на вино. Таким образом, этот индекс можно использовать для оценки тяжести воспалительной реакции.

Выводы. 1. При формировании экспериментального амилоидоза в печени мышей происходит уменьшение числа ТК с параллельным увеличением числа ФБ в поле зрения.

2. Замещение в рационе мышей воды на сухое красное виноградное вино тормозит развитие изменений, характерных для экспериментального амилоидоза, индуцируемого соевым заменителем сливок.

3. Новая статистическая величина индекс ТК/ФБ отражает как тяжесть амилоидного поражения печени, так и эффективность профилактических мероприятий в виде замещения воды на вино.

Литература

1. *Артишевский А.А., Леонтьев А.С., Слука Б.А.* Гистология с техникой гистологических исследований. Минск: Высш. шк., 1999. 236 с.
2. *Ильина Л.Ю., Кириллов А.А., Максимов А.Г.* Морфологические изменения печени белых мышей с экспериментальным амилоидозом // Сб. науч. тр. молодых учен. и спец.: в 2 ч / отв. ред. А.Н. Захарова. Чебоксары, 2019. С. 219–224.
3. *Ильина Л.Ю., Сапожников С.П., Козлов В.А., Дьячкова И.М., Гордова В.С.* Количественная оценка сульфатирования тучных клеток // Acta Medica Eurasica. 2020. № 2. С. 4–53.
4. *Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П.* Мегакариоциты селезёнки при экспериментальном амилоидозе и воздействии красного вина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172, № 11. С. 639–642.
5. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б.* Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527. DOI: 10.1007/s10517-017-3652-y.
6. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б.* Трехцветная окраска на амилоид // Цитология. 2017. Т. 59, № 9. С. 623–627. DOI: 10.1134/S1990519X18010121.
7. *Линднер Д.П., Поберин И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С.* Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Арх. патол. 1980. № 6. С. 60–64.
8. *Прокопчик Н.И.* Характеристика амилоидоза печени и других органов по данным аутопсий // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. № 1. С. 80–84.
9. *Фуфаева А.И., Козлов В.А., Сапожников С.П.* Клеточная реакция на алкоголь в условиях формирования модели амилоидоза // Acta Medica Eurasica. 2020. №1. С. 29–36.

10. Шептулина А.Ф., Некрасова Т.П., Ивашкин В.Т. Пациентка 54 лет с кожным зудом и геморрагической сыпью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 110–117.
11. Anekonda T.S. Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.
12. Baker K.R., Rice L. The amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.*, 2012, vol. 8, no 3, pp. 3–7. DOI: 10.14797/mdcj-8-3-3.
13. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C., Genovese M.C., Wasko M.C., Moreland L.W., Weaver A.L., Markenson J., Finck B.K. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 22, pp. 1586–1593. Doi: 10.1056/NEJM200011303432201.
14. Bely M., Makovitzky J. Sensitivity and specificity of Congo red staining according to Romhanyi. Comparison with Puchtler's or Bannhold's methods. *Acta Histochem.*, 2006, no 108, pp. 175–180. DOI: 10.1016/j.acthis.2006.03.017.
15. Caruana M., Cauchi R., Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Nutr.*, 2016, no. 3, 31 p. DOI: 10.3389/fnut.2016.00031.
16. Ilyina L.Y., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. Hepatic Mast Cells in Mice with Experimental Amyloidosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.*, 2019, vol. 168, no. 1, pp. 14–17. DOI 10.1007/s10517-019-04635-5.
17. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. Histological study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc. [Tokyo]*, 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.
18. Makhlof H.R., Goodman Z.D. Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007, vol. 31, no 10, pp. 1615–1621. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318054e6b6.
19. Relini A., DeStefano S., Torrassa S., Cavalleri O., Rolandi R., Gliossi A., Giorgetti S., Raimondi S., Marchese L., Verga L., Rossi A., Stoppini M., Bellotti V. Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. *J. Biol. Chem.*, 2008, no. 283, pp. 4912–4920. DOI: 10.1074/jbc.M702712200.
20. Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest.*, 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.
21. Tao Du, Ali-Khan Z. Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histochemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Path.*, 1990, vol. 71, pp. 313–335.

ИЛЬИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lileaseae@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-2220>).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Liliya Y. ILYINA, Vadim A. KOZLOV, **Sergey P. SAPOZHNIKOV**

RESPONSE OF FIBROBLASTS, MAST CELLS AND LIVER COLLAGEN ON FORMATION OF EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS

Keywords: amyloidosis, mast cells, fibroblasts, collagen, liver, mice.

The aim of the study was to quantify the response of fibroblasts, mast cells and liver collagen to formation of experimental amyloidosis.

Material and methods. All mice were kept on a standard vivarium diet. Experimental mice underwent formation of amyloidosis by subcutaneous administration of soy cream substitute. Intact mice (IG – 3 specimen) and the internal control group for amyloidosis development (KM – 3 specimen) received water in a free access mode. For mice of the second (VM – 3)

and third groups (VFM – 3), water was replaced with dry red grape wine "Cabernet Sauvignon" (Crimea) with an ethyl alcohol content of 10–12°, sugar – 5–10 mg/dm³ against the background of amyloidosis. In addition, fructose 5 g/100 ml of wine was added to the wine of VFM group. To assess the relative area of amyloid-free collagen fibers, dewaxed liver sections were stained using the tricolor technique developed by V.A. Kozlov et al. (2017), to assess the relative area of amyloid deposits and to count fibroblasts (FB) – staining with hematoxylin and Congo red, to identify mast cells (TC) and to assess their functionality – Unna's method. The functional state of mast cells was assessed by the degranulation index (ID) and the sulfation index (IC) which we proposed earlier. The obtained numerical data were used to calculate a new statistical value – the TC/FB index. The data are presented in the form of mean values and median values indicating the percentiles 10 and 90. Differences of the groups were determined using z-test. Differences in median values were determined using F-test.

Results and their discussion. Liver sections of intact mice corresponded to the histological norm. The relative area of amyloid in the liver sections in CM group was 15.2±2.26%, VM group – 1.9±2.1 and VMF group – 2.5±2.9% (p = 0.0000). The relative area of amyloid-free collagen fibers in IG was 0.50±0.18%, in KM is 0.11±0.03 (p = 0.0151), in VM is 0.51±0.16 and in VMF – 0.69±0.18%. ID in IG – 0.38±0.19, KM – 0.39±0.2, VM – 0.55±0.09, VMF – 1.03±0.19 (p = 0.0065 to IG). IS in IG – 0.57±0.19, KM – 0.38±0.2, VM – 0.54±0.09, VMF – 1.23±0.17 (p = 0.0051 to IG). The median values of TC number in IG were 0.8 (0.5÷1.3), KM – 0.4 (0.3÷0.5), VM – 3.0 (2.0÷3.7), VMF – 2.0 (1.3÷3.0), to IG p < 0.05 in all cases. The median values of the FB number in IG were 35.3 (29.9÷39.9), KM – 40.1 (26.1÷55.4), VM – 28.6 (20.3÷33.7), to IG p < 0.05 in all cases, VMF – 51.3 (46.2÷55.4), p > 0.5. The median values of the TC/FB index in IG were 0.022 (0.013÷0.038), KM – 0.009 (0.007÷0.012), p = 0.0000, VM – 0.11 (0.063÷0.167), p = 0.0012, VMF – 0.037 (0.024÷0.06).

Conclusions. When forming experimental amyloidosis in the liver of mice, there is a decrease in the number of TC with a parallel increase in the number of FB per field of vision. Substitution of water in the diet of mice by dry red grape wine inhibits the development of changes characteristic of experimental amyloidosis induced by soy cream substitute. A new statistical value – the TC/FB index reflects both the severity of amyloid liver damage and the effectiveness of preventive measures in the form of substituting water by wine.

References

1. Artishevskii A.A., Leontyuk A.S., Sluka B.A. *Gistologiya s tekhnikoi gistologicheskikh issledovaniy* [Histology with the technique of histological studies]. Minsk, Vysshaya shkola Publ., 1999, 236 p.
2. Il'ina L.Yu., Kirillov A.A., Maksimov A.G. *Morfologicheskie izmeneniya pecheni belykh myshei s eksperimental'nym amiloidozom* [Morphological changes in the liver of white mice with experimental amyloidosis]. In: *Sbornik nauchnykh trudov molodykh uchenykh i spetsialistov v 2 chastyakh. otv. redaktor A.N. Zakharova* [Collection of scientific works of young scientists and specialists in 2 parts. executive editor A.N. Zakharova]. Cheboksary, 2019, pp. 219–224.
3. Il'ina L.Yu., Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., D'yachkova I.M., Gordova V.S. *Kolichestvennaya otsenka sulfatirovaniya tuchnykh kletok* [Quantification of mast cell sulfation]. *Acta Medica Eurasica*, 2020, no. 2, pp. 4–53.
4. Il'ina L.Yu., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Megakariotsity selezenki pri eksperimental'nom amiloidoze i vozdeistvii krasnogo vina* [Spleen megakaryocytes in experimental amyloidosis and exposure to red wine]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2021, vol. 172, no. 11, pp. 639–642.
5. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B. *Model' sistemnogo amiloidoza u molodykh myshei* [Model of systemic amyloidosis in young mice]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527. DOI: 10.1007/s10517-017-3652-y.
6. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B. *Trekhtsvetnaya okraska na amyloid* [Tricolor stain for amyloid]. *Tsitologiya*, 2017, vol. 59, no. 9, pp. 623–627. DOI: 10.1134/S1990519X18010121.
7. Lindner D. P., Poberin I. A., Rozkin M. Ya., Efimov V.S. *Morfometricheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok* [Morphometric analysis of mast cell population]. *Arkhiv patologii*, 1980, no 6, pp. 60–64.
8. Prokopchik N.I. *Kharakteristika amiloidoza pecheni i drugikh organov po dannym autopsii* [Characteristics of amyloidosis of the liver and other organs according to autopsy data]. *Gepatologiya i gastroenterologiya*, 2017, no. 1, pp. 80–84.
9. Fufaeva A.I., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Kletochnaya reaktsiya na alkohol' v usloviyakh formirovaniya modeli amiloidoza* [Cellular reaction to alcohol in the conditions of formation of the model of amyloidosis]. *Acta Medica Eurasica*, 2020, no. 1, pp. 29–36.
10. Sheptulina A.F., Nekrasova T.P., Ivashkin V.T. *Patsientka 54 let s kozhnym zudom i gemorragicheskoi syp'yu* [A 54-year-old patient with pruritus and hemorrhagic rash]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2015, no. 6, pp. 110–117.

11. Anekonda T.S. *Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease?* *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.
12. Baker K.R., Rice L. *The amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment.* *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 3–7. DOI: 10.14797/mdcj-8-3-3.
13. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C., Genovese M.C., Wasko M.C., Moreland L.W., Weaver A.L., Markenson J., Finck B.K. *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.* *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no 22, pp. 1586–1593. DOI: 10.1056/NEJM200011303432201.
14. Bely M., Makovitzky J. *Sensitivity and specificity of Congo red staining according to Romhanyi. Comparison with Puchtler's or Bennhold's methods.* *Acta Histochem.*, 2006, no. 108, pp. 175–180. DOI: 10.1016/j.acthis.2006.03.017.
15. Caruana M., Cauchi R., Vassallo N. *Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease.* *Front Nutr.*, 2016, no. 3, 31 p. DOI: 10.3389/fnut.2016.00031.
16. Ilyina L.Y., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Hepatic Mast Cells in Mice with Experimental Amyloidosis.* *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.*, 2019, vol. 168, no. 1, pp. 14–17. DOI: 10.1007/s10517-019-04635-5.
17. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. *Histological study of experimental murine AA amyloidosis.* *J. Electron. Microsc.*, 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.
18. Makhlof H.R., Goodman Z.D. *Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases.* *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007, vol. 31, no. 10, pp. 1615–1621. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318054e6b6.
19. Relini A., DeStefano S., Torrassa S., Cavalleri O., Rolandi R., Gliossi A., Giorgetti S., Raimondi S., Marchese L., Verga L., Rossi A., Stoppini M., Bellotti V. *Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presens of type I collagen.* *J. Biol. Chem.*, 2008, no 283, pp. 4912–4920. DOI: 10.1074/jbc.M702712200.
20. Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S. *Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation.* *Lab Invest.*, 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.
21. Tao Du, Ali-Khan Z. *Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histochemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis.* *J. Exp. Path.*, 1990, vol. 71, pp. 313–335.

LILIYA Yu. ILINA – Senior Lecturer, Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lileaceae@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-2220>).

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Chuvash state University, Cheboksary (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Формат цитирования: Ильина Л.И., Козлов В.А., Сапожников С.П. Реакция фибробластов, тучных клеток и коллагена печени на формирование экспериментального амилоидоза [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 15–22. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-15-22.

С.В. КУПРИЯНОВ, Ю.В. ПАРФЕНОВА, Л.М. СЕМЕНОВА

**ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**

Ключевые слова: индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение, кардиореспираторная система, студенты.

На современном этапе в мире ежегодно регистрируется все большее количество людей с увеличением массы тела вплоть до ожирения. К основным причинам подобных изменений можно отнести нерациональное питание и снижение физической активности. Доказано, что ожирение в настоящее время является несомненным фактором возникновения различных хронических болезней, не связанных с инфекциями. К самым распространенным из них принадлежат заболевания сердечно-сосудистой системы, которые являются причиной большинства случаев смерти во всем мире. В студенческой среде среди обучающихся младших курсов медицинского факультета в ходе учебной деятельности проведено исследование состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем обучающихся с определением роста-весовых соотношений. По индексу Кетле, который широко используется у медиков для вычисления массы тела, дана оценка степени ожирения и его влияния на функциональное состояние кардиореспираторной системы. Целью исследования явилось изучение влияния избыточной массы тела и ожирения на состояние кардиореспираторной системы. В результате исследования выявлено изменение кардиореспираторного взаимодействия у студентов-медиков с нарушенным в большую сторону индексом массы тела. Установлены низкие резервные возможности кардиореспираторной системы, которые могут быть эффективно скорректированы соответствующим физическим воспитанием и созданием доминирующей мотивации на соблюдение рационального питания.

Введение. Ожирение – это хроническое заболевание, связанное с избыточным накоплением в организме жировой ткани и прогрессирующее при естественном течении [2]. Его причиной могут быть различные, например эндокринные или гипоталамические, нарушения, а также гиподинамия, гипокinezия. Кроме того, ожирение является результатом продолжительного энергетического дисбаланса, возникающего вследствие переизбытка. Имеется превышение потребления питательных веществ в сравнении с их утилизацией. Увеличение массы тела на 10–15% против должного оценивается как ожирение [5]. При этом нарушения гормонального статуса и липидного обмена зачастую приводят к ишемической болезни сердца. С ожирением связано возникновение значительных изменений кардиореспираторной системы [13] и других видов обмена, например углеводного и водно-солевого. Доказано значение подобного состояния в развитии таких заболеваний, как гипертония, жировая гепатоз, диэнцефальный синдром, диабет, ревматоидные артриты и артрозы. Это связано с частичной или полной утратой трудоспособности и сокращением продолжительности жизни. Кроме того, избыточное питание у детей [9,11,12] и взрослых имеет и большую социальную значимость. Так, рост смертности на 20% является результатом 10%-ной избыточности массы тела. Продолжительность жизни людей с нормальной массой тела дольше таковой у больных с ожирением на 10–12 лет. По сведениям ВОЗ, избыточную массу тела, включая ожирение, имеют более 30% людей.

Ожирение как заболевание неинфекционной этиологии тем не менее имеет очень высокую распространенность в мире. В связи с прогрессирующим возрастанием удельного веса людей с ожирением происходит и повышение частоты выявления сердечно-сосудистых изменений. Итак, за последние десятилетия отмечается постоянное увеличение числа лиц с ожирением как одного из факторов многих заболеваний в условиях употребления алкоголя, курения и стресса, в связи этим это заболевание становится социальной проблемой для большинства стран. Таким образом, превышение массы тела от нормы стало огромной мировой проблемой. В связи с высокой частотой она приобрела характер неинфекционной эпидемии. Также и в России тучных людей становится все больше. Из статистики ООН видно, что Россия входит в состав двадцатки самых «полных» стран мира [6]. В настоящее время в России более 60% женщин имеют избыточную массу тела и ожирение. У каждого третьего россиянина к 40 годам есть лишняя масса тела [1]. ВОЗ признала ожирение новой неинфекционной «эпидемией XXI века».

Выделяют несколько типов ожирения: абдоминальный – отложение в области живота и верхней части туловища; бедренно-ягодичный – преимущественно в области бедра и ягодиц; смешанный или промежуточный – распределение жировой ткани по всему телу. Среди различных форм ожирения 70% занимает алиментарное. Врожденная предрасположенность может перейти в ожирение при воздействии факторов риска, ими являются несбалансированное питание, гиподинамия, гипокинезия. Пищевой фактор всегда остается главным и при всех формах ожирения [5]. Низкая физическая активность и отсутствие рационального режима питания ведут к постепенному развитию избыточной массы тела, а впоследствии к различной степени ожирения. Таким образом, у лиц с ожирением сопутствующие заболевания встречаются во много раз чаще, чем у людей с нормальной массой. Ожирение способствует ранней инвалидизации и снижению как общей продолжительности жизни, так и качества жизни вследствие развития таких сопутствующих заболеваний, как заболевания кардиореспираторной системы.

Отмечается постоянный рост числа лиц с избыточной массой тела среди трудоспособного населения, а также молодого возраста, поэтому проблема ожирения является одной из актуальных проблем медицины.

Исходя из этого следует, что оценка функционального состояния кардиореспираторной системы молодых людей с учетом роста-весовых соотношений в настоящее время является весьма актуальной задачей.

Цель – изучение влияния избыточной массы тела и ожирения на состояние кардиореспираторной системы.

Материал и методы исследования. Исследования проведены на студентах-добровольцах второго курса медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова в возрасте от 18 до 23 лет. Количество участников исследования составило 161 человек. У студентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), который использовался для оценки степени ожирения. ИМТ позволяет оценить массу тела как недостаточную, нормальную или избыточную.

Интерпретация показателей ИМТ осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14]. Значение ИМТ в пределах 18,5–24,9 соответствует нормальной массе тела и наименьшему риску развития сопутствующих ожирению

заболеваний. ИМТ, равный 25,0–29,9, показывает избыточную массу тела, или предожирение, и, соответственно, повышенный риск сопутствующих заболеваний, 30,0–34,9 – ожирение первой степени, 35,0–39,9 – ожирение второй степени. И наконец, данный показатель, соответствующий 40,0 и более, связан с ожирением третьей степени (резко выраженное) и чрезвычайно высоким риском сопутствующих заболеваний. Также определялись росто-весовые соотношения с помощью разработанного нового показателя – RFM [15]. Воспользовались упрощенным вариантом определения относительной массы жира (ОМЖ):

$$\text{ОМЖ (для мужчин)} = 64 - (20 \times (\text{рост/окружность талии}));$$

$$\text{ОМЖ (для женщин)} = 76 - (20 \times (\text{рост/окружность талии})),$$

где рост и окружность выражены в метрах.

Результаты ОМЖ сравнивали с ИМТ.

О типе распределения жира судили по окружности талии (ОТ) и отношению ОТ к окружности бёдер (ОБ) согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005) [3,4]. Из литературы известно, что в 25-летнем возрасте у мужчин жир составляет примерно 14% массы тела, у женщин – 25%. Для диагностики и лечения ожирения необходимо знание содержания жира в организме. Определены наружный и внутренний жир с помощью анализаторов состава тела модели «Tanita BC-601». Процентное содержание жира в теле – это пропорция количества жира относительно массы тела. Монитор состава тканей тела автоматически сравнивает процентное содержание жира в теле с диаграммой диапазонов. Содержание висцерального жира в теле определяли с помощью монитора состава тела Tanita. Показание монитора в диапазоне 1–12 свидетельствует о нормальном уровне висцерального жира, а в диапазоне 13–59 – о повышенном уровне.

Исследование состояния внешнего дыхания осуществлялось определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в покое и при физической пробе Мартине – Кушелевского (20 приседаний за 30 с) с помощью сухого портативного спирометра.

Общепризнанным методом определялась частота дыхания (ЧД) [7]. Выполняли дыхательные функциональные пробы с задержкой дыхания (ЗД) [8] на вдохе и выдохе (Штанге, Генче), которые позволяют судить о функциональном взаимодействии сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Кроме того, для исследования резервов кардиореспираторной системы [10] рассчитывали индекс Скибинской (ИС), отражающий функциональные резервы дыхательной и сердечно-сосудистой систем по формуле

$$\text{ИС} = 0,01\text{ЖЕЛ} \times \text{ЗД} / \text{ЧСС}.$$

Оценку резервов кардиореспираторной системы по ИС осуществляли по следующей шкале. ИС более 60 оценивается – отлично; ИС 30–60 – хорошо; ИС 10–29 – удовлетворительно; ИС 5–9 – плохо; ИС менее 5 – очень плохо. Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) и пульс с помощью автоматического измерителя артериального давления модели «Омрон». Количественные данные исследований представлены в виде средних значений (M) ± ошибка средней (m), а также в абсолютных цифрах и в процентах. Статистическая обработка осуществлялась с помощью вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Оценка показателей массы тела обследуемых студентов, приведенных в табл. 1, свидетельствует, что большинство из них ($n = 104$) с нормальной массой ($21,21 \pm 0,16$ кг/м²). Выявлены студенты ($n = 26$) с дефицитом массы тела ($17,29 \pm 0,21$ кг/м²). Обнаружены студенты ($n = 31$) с ИМТ, соответствующим наличию избытка массы тела и ожирению различной степени. Среднее значение ИМТ указанных студентов составило $29,51 \pm 0,72$ кг/м² (у девушек – $28,48 \pm 0,84$ кг/м²; у юношей – $30,6 \pm 1,15$ кг/м²). Из табл. 1 видно, что частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у испытуемых студентов составила 19,24%, причем отмечается одинаковая частота страдания вследствие избыточной массы тела среди девушек и юношей.

Таблица 1

Индекс массы тела (ИМТ) студентов

Показатели	ИМТ, кг/м ²	Всего ($n = 161$)		Юноши ($n = 67$)		Девушки ($n = 94$)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальная масса тела	18,5–24,9	104	64,6	44	27,33	60	37,27
Дефицит массы тела	Менее 18,5	26	16,15	5	3,11	21	13,04
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	21	13,04	9	5,59	12	7,45
Ожирение I степени	30,0–34,9	5	3,1	3	1,86	2	1,24
Ожирение II степени	35,0–39,9	4	2,48	2	1,24	2	1,24
Ожирение III степени	40,0 и более	1	0,62	1	0,62	–	–

Важнейшим показателем баланса энергии является масса тела. Баланс энергии у здорового человека должен обеспечивать нормальную величину массы тела в соответствии с его возрастом, ростом и функциональным состоянием. Из литературы известно, что в норме ИМТ равен 18,5–24,9 кг/м², прямо коррелирует с количеством жира в организме. Более высокие показатели ИМТ свидетельствуют об ожирении, более низкие – об энергетической недостаточности, что свидетельствует о риске для здоровья.

Расчет относительной массы жира показывает, что среднее значение ОМЖ равно $34,75 \pm 1,46$, ИМТ – $29,5 \pm 0,85$ ($n = 16$), что статистически недостоверно.

Определив отношение ОТ/ОБ у студентов ($n = 16$) с избыточной массой тела и различной степенью ожирения, диагностировали абдоминальный тип ожирения у 7 студентов (43,75%), из них у 25% девушек и у 18,75% юношей. Абдоминальный тип распределения жира в прогностическом отношении может рассматриваться как неблагоприятный фактор. По окружности талии косвенно судят о количестве висцерального жира и повышении риска сопутствующих заболеваний. Резко повышается риск сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых и др.) при увеличении значений окружности талии (ОТ) более 88 см у женщин, а у мужчин – более 102 см.

Таким образом, ожирение – хроническое нарушение обмена веществ, ведущее к избыточному развитию жировой ткани, вызывающему определенные осложнения. При оценке процента висцерального жира в организме выявлено, что его значение у студентов с ожирением выше нормы (13% при норме в 10,9%), т.е. среднее процентное значение содержания жира в организме относится к опасному уровню.

Средний процентный показатель чистой мышечной массы у обучающихся с избыточной массой тела и ожирением ниже должного показателя. Среднее значение ($M \pm m$) систолического (максимального) артериального давления (САД) студентов с превышением массы тела от нормы составило $128,87 \pm 3,52$ мм рт. ст. Максимальное давление у юношей – выше нормы ($138,07 \pm 4,76$ мм рт. ст.), а у девушек соответствует норме ($119,67 \pm 4,17$ мм рт. ст.). Среднее значение диастолического артериального давления (ДАД) у всех студентов равнялось $82,3 \pm 2,21$ мм рт. ст. При этом диастолическое давление у юношей соответствовало норме ($75,6 \pm 2,36$ мм рт. ст.), а у девушек – выше нормы ($98,0 \pm 2,88$ мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила $88,26 \pm 2,73$ уд./мин в покое. Наблюдается учащение сердечных сокращений по сравнению с должной величиной и у юношей ($87,53 \pm 3,65$ уд./мин), и девушек ($88,94 \pm 4,15$ уд./мин). В ходе анализа результатов исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов с ожирением выявлены (26%) с повышенными показателями САД и ДАД и учащением (52%) ЧСС.

Таким образом, ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы исследуемых студентов можно предположить с изменениями в регуляции метаболизма, которые приводят к ожирению и способствуют развитию артериальной гипертензии.

Средняя длительность максимальной задержки дыхания на вдохе (проба Штанге) у 29 испытуемых студентов с избыточной массой и ожирением составила $43,82 \pm 3,85$ с (у девушек – $39,64 \pm 2,9$, у юношей – $47,37 \pm 6,92$) и оценивается как слабая функциональная подготовленность (в норме время пробы Штанге 40–50 с). Среднее значение времени задержки дыхания на выдохе (проба Генче) у 22 испытуемых студентов составило $33,86 \pm 2,8$ с (у девушек – $27,2 \pm 2,93$, у юношей – $39,41 \pm 3,94$) при норме 20–30 с. Длительность пробы Генче оценивается: 20 с – слабая подготовленность, 35–40 с – средний показатель подготовленности, 45 с – хороший уровень подготовленности дыхательной системы. В ходе анализа результатов функциональных проб с задержкой дыхания выявлено снижение показателей аппарата внешнего дыхания по данным дыхательных проб на вдохе (Штанге) у 16 студентов (55,18%) и выдохе (Генче) у 8 (36,36%) испытуемых с избыточной массой тела и ожирением. Отмеченное сокращение длительности задержки дыхания в секундах по показателям пробы Штанге указывает на затруднение увеличения объема грудной клетки на вдохе и на сниженный уровень тренированности студентов. Функциональные пробы с произвольной задержкой дыхания на вдохе (Штанге) и выдохе (Генче) свидетельствуют о снижении устойчивости к гипоксии большинства испытуемых с избыточной массой тела и ожирением, что согласуется с данными литературных источников [2, 3, 6, 10].

У 20% студентов с избыточной массой тела и ожирением выявлено увеличение частоты дыхания (в норме 12–18 вдохов/мин). В состоянии покоя у большинства (86,21%) студентов с ожирением жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила $3331,03 \pm 130,47$ мл, что ниже должной ЖЕЛ ($3867,7 \pm 116,5$ мл). Выявленное в ходе исследования достоверное ($P < 0,01$) снижение ЖЕЛ от должной свидетельствует об уменьшении резервных возможностей легких.

Анализ показателей жизненной емкости легких после физической нагрузки выявил: 11% студентов без изменения ЖЕЛ (удовлетворительно); 22% студентов с увеличением показателя ЖЕЛ (хорошо); 67% – с уменьшением ЖЕЛ

(неудовлетворительно). Таким образом, у большинства исследуемых студентов отмечается неудовлетворительное функциональное состояние дыхательной системы организма.

По величине индекса Скибинской резервы дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма (табл. 2) у большинства обучающихся студентов с избыточной массой и ожирением оцениваются как удовлетворительные (68,97%) и плохие (3,45%).

Таблица 2

**Оценка резервов кардиореспираторной системы по индексу Скибинской (ИС)
у студентов с избыточной массой и ожирением**

Оценка	Значение ИС	Всего (n = 29)		Юноши (n = 15)		Девушки (n = 14)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отлично	Более 60	2	6,89	2	6,89	–	–
Хорошо	30–60	6	20,69	6	20,69	–	–
Удовлетворительно	10–29	20	68,97	6	20,69	14	48,28
Плохо	5–9	1	3,45	1	3,45	–	–

Таким образом, по значениям ИС отмечаются низкие резервы кардиореспираторной системы у обучающихся с превышением массы тела и ожирением.

Выводы. Выявлено, что избыточная масса тела и ожирение негативно изменяют функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма испытуемых студентов. У них установлены низкие резервные возможности кардиореспираторной системы.

Частота встречаемости избыточной массы и ожирения у студентов второго курса составила 19,24%. Снижение внешнего дыхания было отмечено у большинства студентов с избыточной массой.

По данным исследования дыхательных проб Штанге и Генче, у большинства студентов с избыточной массой и ожирением установлена функциональная неподготовленность.

С целью повышения резервных возможностей кардиореспираторной системы рекомендуется использование методов целенаправленного физического воспитания и создания доминирующей мотивации на соблюдение рационального питания.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века // Терапевтический архив. 2002. № 10. С. 5–7.
2. Барановский А.Ю. Руководство по диетологии. СПб.: Питер, 2001. 544 с.
3. Башкова И.Б., Кичигин В.А., Мадянов И.В., Мисько К.В., Семакина С.М. Связь избыточной массы тела и сопутствующих метаболических нарушений с особенностями течения первичного остеоартроза // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 269–276.
4. Дергунова Г.Е. Влияние индекса массы тела на кардиореспираторную систему детей // Молодой ученый. 2017. № 21. С. 168–170.
5. Лечебное питание / под общ. ред. И.К. Латогуза. Харьков: Торсинг; Ростов на/Дону: Феникс, 2002. 544 с.
6. Ожирение и избыточный вес: информационный бюллетень № 311 Всемирной организации здравоохранения, 2014 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
7. Практикум по психофизиологической диагностике. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000. 128 с.
8. Руководство к практическим занятиям по нормальной физиологии / Н.Н. Алипов, Д.А. Ахтямова, В.Г. Афанасьев и др.; под ред. С.М. Будылиной, В.М. Смирнова. 3-е изд., стер. М.: ИЦ «Академия», 2010. 336 с.

9. Козлов В.А., Строганова Н.Н., Павлов А.А., Смелова Т.П. Состояние физического развития детей г. Чебоксары по данным биоимпедансметрии // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2012. № 2-1 (74). С. 78–84.

10. Семенова Л.М., Семенова Т.О., Яковлева Л.М. Психофизиологическое состояние учеников младших классов // Вестник Чувашского университета. 2014. № 2. С. 356–360.

11. Строганова Н.Н., Козлов В.А., Смелова Т.П., Павлов А.А. Распространенность нарушения состава тела детей г. Чебоксары // Успехи современного естествознания. 2012. № 11-2. С. 17–20.

12. Строганова Н.Н., Козлов В.А., Павлов А.А., Смелова Т.П. Состояние физического развития детей некоторых районов Чувашской Республики по данным биоимпедансметрии // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2012. № 2-1 (74). С. 158–163.

13. Шакирова О.В., Слесаренко Н.А. Ожирение как фактор риска развития заболеваний кардиореспираторной системы // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018. Т. 2(74). С. 27–31.

14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva, WHO.

15. Woolcott O.O., Bergman R.N. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage – A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep.*, 2018, vol. 8, no 1. 10980. DOI: 10.1038/s41598-018-29362-1.

КУПРИЯНОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИЛЕНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Kuper-SV@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-7397>).

ПАРФЕНОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (mart9884@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6794-5645>).

СЕМЕНОВА ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Semenova-LM@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-7023>).

Sergey V. KUPRIYANOV, Yuliya V. PARFENOVA, Liudmila M. SEMENOVA

THE EFFECT OF OBESITY ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM

Keywords: *body mass index, overweight, obesity, cardiorespiratory system, students.*

At the present stage, an ever-greater number of people with increased body weight up to obesity are registered annually in the world. The main reasons for such changes include irrational nutrition and decreased physical activity. Obesity is proved to be currently an undoubted factor for the development of various chronic diseases that are not associated with infections. The most common of them are diseases of the cardiovascular system, which are the cause of most deaths worldwide. In the student environment among junior students of the Medical Faculty in the course of educational activities, the authors carried out a study which focused on the state of the students' cardiovascular and respiratory systems along with determining height-weight ratios. Physicians widely use the Quetelet index to calculate body weight, it was as well used to assess the degree of obesity and its effect on the functional state of the cardiorespiratory system. The aim of the study was to study the effect of overweight and obesity on the state of the cardiorespiratory system. The study revealed a change in the cardiorespiratory interaction in medical students with a more impaired upward body mass index. Low reserve capabilities of the cardiorespiratory system have been established, which can be effectively adjusted by appropriate physical education and creation of a dominant motivation to observe a rational diet.

References

1. Ametov A.S. *Ozhirenie – epidemiya XXI veka* [Obesity – epidemic of the XXI century]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2002, no. 10, pp. 5–7.
2. Baranovskii A.Yu. *Rukovodstvo po dietologii* [Guide to dietetics]. St. Petersburg, Piter Publ., 2001, 544 p.

3. Bashkova I.B., Kichigin V.A., Madyanov I.V., Mis'ko K.V., Semakina S.M. *Svyaz' izbytochnoi massy tela i soputstvuyushchikh metabolicheskikh narushenii s osobennostyami techeniya pervichnogo osteoartrroza* [The relationship of overweight and related metabolic disorders with features of primary osteoarthritis]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 269–276.
4. Dergunova G.E. *Vliyaniye indeksa massy tela na kardiorespiratornyuyu sistemu detei* [The Effect of body mass index on the cardiorespiratory system of children]. *Molodoi uchenyi*, 2017, no. 21, pp. 168–170.
5. *Lechebnoye pitaniye* [Therapeutic nutrition] pod obshch. red. I.K. Latoguza. Khar'kov, Torsing, Rostov na Donu, Feniks Publ., 2002, 544 p.
6. *Ozhirenie i izbytochnyi ves* [Obesity and overweight]. *Informatsionnyi byulleten' № 311 Vsemirnoi organizatsii zdravookhraneniya* [Newsletter No. 311 of the World Health Organization], 2014. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
7. *Praktikum po psikhofiziologicheskoi diagnostike* [Workshop on psychophysiological diagnostics]. Moscow, Vldos Publ., 2000, 128 p.
8. Budylnina S.M., Smirnova V.M., eds., Alipov N.N., Akhtyamova D.A., Afanas'ev V.G. et al. *Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po normal'noi fiziologii. 3-e izd., ster.* [Guide to practical classes in normal physiology. 3rd ed.]. Moscow, Akademiya Publ., 2010, 336 p.
9. Kozlov V.A., Stroganova N.N., Pavlov A.A., Smelova T.P. *Sostoyaniye fizicheskogo razvitiya detei g. Cheboksary po dannym bioimpedansmetrii* [The state of physical development of Cheboksary children according to bioimpedance data]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva*. 2012, no. 2-1 (74), pp. 78–84.
10. Semenova L.M., Semenova T.O., Yakovleva L.M. *Psikhofiziologicheskoe sostoyaniye uchenikov mladshikh klassov* [Psychophysiological state of primary school students]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2014, no. 2, pp. 356–360.
11. Stroganova N.N., Kozlov V.A., Smelova T.P., Pavlov A.A. *Rasprostranennost' narusheniya sostava tela detei g. Cheboksary* [Prevalence of violation of the body composition of children Cheboksary]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2012, no. 11-2, pp. 17–20.
12. Stroganova N.N., Kozlov V.A., Pavlov A.A., Smelova T.P. *Sostoyaniye fizicheskogo razvitiya detei nekotorykh raionov Chuvashskoi Respubliki po dannym bioimpedansmetrii* [The state of physical development of children in some districts of the Chuvash Republic according to bioimpedance data]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva*. 2012, no. 2-1 (74), pp. 158–163.
13. Shakirova O.V., Slesarenko N.A. *Ozhirenie kak faktor riska razvitiya zabolevaniy kardiorespiratornoi sistemy* [Obesity as a risk factor for the development of diseases of the cardiorespiratory system]. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. The science], 2018, vol. 2(74), pp. 27–31.
14. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 1997, Geneva, WHO.
15. Woolcott O.O., Bergman R.N. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage – A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep.*, 2018, vol. 8, no 1. 10980. DOI: 10.1038/s41598-018-29362-1.

SERGEY V. KUPRIYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Kuper-SV@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-7397>).

YULIYA V. PARFENOVA – 6th year Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (mart9884@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6794-5645>).

LIUDMILA M. SEMENOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Normal and Pathologic Physiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Semenova-LM@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-7023>).

Формат цитирования: *Куприянов С.В., Парфенова Ю.В., Семенова Л.М.* Влияние ожирения на функциональное состояние кардиореспираторной системы [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 2. – С. 23–30. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-23-30.

Н.В. ЖУРАВЛЕВА, В.Е. БАБОКИН, Е.В. БАРСУКОВА,
Л.М. КАРЗАКОВА, Р.В. ФОМИНА, Н.А. КОМЕЛЯГИНА,
Т.Л. СМЕРНОВА, К.И. ПЛАТОНОВА, Н.Д. УХТЕРОВА,
Т.С. ЛУТКОВА, Л.Л. МАРКЕЛОВА

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, SARS-CoV-2, повреждение миокарда.

Несмотря на то, что общие клинические проявления COVID-19 хорошо известны, остаются проблемы, связанные с влиянием COVID-19 на здоровье человека, кроме его воздействия на дыхательную систему.

Пациенты с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще госпитализируются, проходят лечение в отделении интенсивной терапии и имеют худшие прогнозы.

В статье обсуждаются проблемы влияния коронавируса острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2) на сердечно-сосудистую систему, начиная с механизмов, связанных с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), а также рассматриваются случаи основных патологических изменений в сердце и сосудах, которые выявляются у этих пациентов. Помимо известных факторов риска тяжелого COVID-19: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания легких и пожилой возраст, даже у пациентов молодого возраста без факторов риска в анамнезе может развиться повреждение миокарда. Мы приводим описание клинического случая острого инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента в возрасте 28 лет с диагнозом ишемическая болезнь сердца.

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом 2-го типа тяжелого острого респираторного синдрома, которая имеет значительные последствия для сердечно-сосудистой системы. Пациенты с COVID-19 и с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют повышенный риск возникновения заболевания и смерти.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является причиной различных сердечно-сосудистых осложнений, включая острый инфаркт миокарда, миокардит, аритмии и тромбозы.

Учитывая быстрое распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 по всему миру, Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии.

Патофизиология, эпидемиология и клинические особенности COVID-19. SARS-CoV-2, как и другие представители семейства Coronaviridae, представляет собой вирус в оболочке с несегментированным одноцепочечным геномом рибонуклеиновой кислоты (РНК) [9, 15]. Исследования показали, что SARS-CoV-2, а также другие коронавирусы могут использовать белок ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) для проникновения в клетки. ACE2 – это интегральный мембранный белок I типа, который выполняет

множество важных физиологических функций. Он экспрессируется в альвеолярных клетках легких, обеспечивая основной путь проникновения вируса в организм человека [18]. После связывания лиганда SARS-CoV-2 проникает в клетки через эндоцитоз, опосредованный рецепторами, подобно вирусу иммунодефицита человека. ACE2 также играет определенную роль в защите легких, и поэтому связывание вируса с этим рецептором нарушает защитный путь легких, способствуя вирусной патогенности [10].

Заболевание привело к вариабельности показателей летальности по нескольким причинам: заболевание может протекать бессимптомно или иметь умеренные симптомы у значительной части пациентов [14]; осложнения и смерть часто наступают намного позже, чем заражение (обычно между 2-й и 3-й неделями после заражения) [10].

Механизмы, ответственные за осложнения ССЗ при COVID-19

1. *Прямое повреждение миокарда.* SARS-CoV-2 проникает в клетки человека путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), мембраносвязанной аминопептидазой, которая высоко экспрессируется в сердце и легких. ACE2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы при нормальном состоянии здоровья, а также при различных заболеваниях. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 может вызвать изменение сигнальных путей ACE2, что приводит к острому повреждению миокарда и легких [15].

2. *Системное воспаление.* Более тяжелые формы COVID-19 характеризуются острой системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом, которые могут послужить причиной повреждения нескольких органов, приводящим к полиорганной недостаточности. Исследования показали высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с тяжелым критическим COVID-19 [2].

3. *Измененное соотношение «спроса и предложения миокарда».* Повышенный кардиометаболизм, связанный с системной инфекцией в сочетании с гипоксией, ухудшает соотношение «спроса и предложения» кислорода в миокарде и приводит к острому повреждению миокарда.

4. *Разрыв бляшки и коронарный тромбоз.* Системное воспаление, а также напряжение сосудистой стенки из-за увеличения коронарного кровотока могут привести к разрыву бляшки и возникновению острого инфаркта миокарда.

5. *Побочные эффекты различных методов лечения.* Противовирусные препараты, кортикостероиды и другие препараты, используемые в лечении COVID-19, также могут оказывать токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

6. *Электролитный дисбаланс* возникает при любом критическом системном заболевании и вызывает развитие аритмии. Особую озабоченность вызывает гипокалиемия при COVID-19, обусловленная взаимодействием SARS-CoV-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Гипокалиемия приводит к различным тахикардиям.

Клиническая картина COVID-19 весьма разнообразна. Клинические характеристики легкого течения COVID-19 включают симптомы, общие для других вирусных инфекций (лихорадка, кашель, одышка, миалгии, усталость и диарея) [7].

В тяжелых случаях COVID-19 может проявляться пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), к которым наиболее уязвимы пожилые люди с уже существующими сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 13].

Поскольку большому числу пациентов был поставлен диагноз новая коронавирусная инфекция COVID-19, или подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, то выявление прогностических факторов, связанных с заболеваемостью и смертностью, имеет огромное значение.

Исходы COVID-19 и ССЗ: потенциальные механизмы повышенного риска. Все чаще признается, что механизмы, приводящие к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), перекрываются путями, регулирующими иммунную функцию. Например, возраст пациента является самым важным фактором риска ССЗ. Влияние старения на иммунную функцию может быть одинаково важным для восприимчивости и тяжести к COVID-19. Так, например, были выявлены низкие защитные титры антител у 50% взрослых старше 65 лет, вакцинированных против COVID-19 [3, 8].

Другие традиционные факторы риска ССЗ: диабет и гиперлипидемия влияют на иммунную функцию, и, наоборот, нарушенный иммунологический статус вызывает повышенный риск развития ССЗ [19, 11].

Таким образом, распространенные ССЗ являются маркером ускоренного иммунологического старения и определяют прогноз при COVID-19 [6].

Кроме того, новая коронавирусная инфекция COVID-19 может инициировать развитие патогенетических путей, которые способствуют появлению неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Было доказано, что более высокая экспрессия ACE2 у пациентов с гипертонией и ССЗ повышает восприимчивость к SARS-CoV-2, хотя данные противоречивы и не содержат четких рекомендаций по лечению [16].

Повреждение миокарда, миокардит и острые коронарные синдромы. Повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина, может произойти из-за ишемии миокарда или неишемических процессов в миокарде, включая миокардит [17, 12].

Проведенные исследования выявили повышение уровня тропонина в сыворотке крови у многих пациентов, инфицированных COVID-19 [20]. Достоверно доказано, что острое повреждение миокарда, при котором регистрируется повышение сердечных биомаркеров до >99-го перцентиля верхнего контрольного предела, связано с худшим прогнозом.

Сердечные аритмии являются еще одним распространенным проявлением ССЗ, описанным у пациентов с инфекцией COVID-19.

Кардиогенный и смешанный шок. Преобладающей клинической картиной COVID-19 является острое респираторное заболевание, которое может привести к ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром выявляется на КТ легких в виде симптома «матового стекла» [20] и сопровождается гипоксемией. Однако аналогичные изменения могут наблюдаться в случае de novo или при сосуществующем кардиогенном отеке легких.

Во многих случаях в сыворотке крови обнаруживается мозговой натрийуретический пептид, и эхокардиографическое исследование может помочь уточнить диагноз.

Наконец, при рассмотрении вопроса о механической поддержке дыхания и кровообращения с помощью экстракорпоральной мембранозной оксигенации (ЭКМО) или других методов крайне важно определить, присутствует ли сопутствующий кардиогенный компонент, поскольку это может привести к изменениям в выборе устройства (например, вено-венозная или вено-артериальная канюляция ЭКМО).

Венозная тромбоземболическая болезнь. Результаты проведенных исследований показали, что пациенты, инфицированные COVID-19, подвержены повышенному риску венозной тромбоземболии [1], при этом частота тромботических осложнений может достигать 31% у пациентов с тяжелым течением COVID-19. У пациентов обнаружен высокий уровень D-димера и продуктов деградации фибрина, а в 71,4% имелись клинические критерии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Пациенты с тяжелым течением COVID-19 и длительной иммобилизацией также подвержены высокому риску венозной тромбоземболии. У пациентов с COVID-19 с гипоксией или нестабильностью гемодинамики следует учитывать вероятность тромбоземболических осложнений [5]. Назначение антикоагулянтной терапии способствует улучшению результатов их лечения.

Цель исследования – описание случая COVID-19 и острого инфаркта миокарда у пациента молодого возраста без ранее отягощенного анамнеза.

Материалы и методы исследования. Изучена история болезни пациента П., находившегося на стационарном лечении в кардиореанимационном отделении РСЦ БУ «Республиканская клиническая больница».

Результаты исследования и их обсуждение. *Представляем описание клинического случая.*

Пациент П., 28 лет, за медицинской помощью не обращался, с физическими нагрузками справлялся, ходьба не лимитирована, нитроглицерином не пользовался. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), нагрузочные пробы ранее не проводились. Гипертонический анамнез отсутствует. Адаптирован к АД 120/80 мм рт. ст. ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения), сахарный диабет, заболевания почек в анамнезе отрицает. Индекс массы тела (ИМТ) 23,8 кг/кв.м. По профессии – кассир. Наследственность не отягощена. Женат, один ребенок.

Болен с 22.04.2021 г., когда стал отмечать повышение температуры тела до 38 °С, общую слабость, нарушение обоняния. За медицинской помощью не обращался, продолжал работать. Принимал парацетамол 500 мг внутрь для снижения температуры. 24.04.2021 г. в 10 часов 20 минут впервые на работе во время подъема тяжести появились давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую половину грудной клетки, длительностью более 20 минут с ощущением нехватки воздуха, профузным потом, выраженной общей слабостью. Сразу же была вызвана скорая медицинская помощь.

При прибытии скорой помощи пациент находился в сознании. Гемодинамика стабильная: АД – 122/80 мм рт. ст., ЧСС – 68 уд./мин, ЧДД – 17 в минуту, SpO₂ – 96% без оксигенотерапии. По ЭКГ – ритм синусовый, отклонение ЭОС влево, подъем сегмента ST до 2-6 мм в I, aVL, V1-V6 с реципрокностью. Тропонин I по скорой помощи был положительный. На основании этих данных был выставлен предварительный диагноз: ИБС: острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка.

Болевой синдром был купирован внутривенным введением морфина 1,0% – 1,0 мл на 20,0 мл физиологического раствора внутривенно дробно, введен гепарин 4000 Ед. в/в струйно на 10,0 мл физиологического раствора, назначен аспирин 250 мг, клопидогрел 300 мг внутрь.

По скорой медицинской помощи пациент был госпитализирован в РСЦ БУ «Республиканская клиническая больница». На момент осмотра пациента дежурным кардиологом кардиальных жалоб не предъявлял, сохранялась общая слабость. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Гемодинамика стабильная: АД – 116/73 мм рт. ст.,

ЧСС – 65 уд./мин., ЧДД – 17 в минуту, SpO₂ – 97% без оксигенотерапии. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, чистые. Акроцианоза не было. По ЭКГ в динамике – ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС, подъем сегмента ST до 1-6 мм в I, aVL, V1-V6 с переходом в положительные зубцы T, реципрокная депрессия сегмента ST до 1,5 мм в III, aVF. Тропонин I при поступлении – 0,392 ng/ml (норма – менее 0,02 ng/ml).

Выполнено КТ легких при поступлении – патологии ОГК не выявлено. Определение РНК коронавируса методом ПЦР при поступлении – отрицательный результат.

При поступлении в стационар у пациента отмечалось повышение температуры до 38,0 С°, с 25.04.2021 г. по 27.04.2021 г. вновь регистрировалось ее повышение до 37,5 С°–37,7 С°; назначался парацетамол 500 мг внутрь с целью снижения температуры.

На основании жалоб, анамнеза, объективных и лабораторно-инструментальных данных выставлен *клинический диагноз*: [I21.0] ИБС: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка от 24.02.2021 г.

Осложнение: ХСН I с сохраненной фракцией выброса (ФВ) – 54,9% по Симпсону.

Конкурирующий диагноз: подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, тяжелой степени, ОДН 1-й ст.

В приемном покое пациент был подготовлен и направлен на экстренную КАГ.

24.04.2021 г. была выполнена экстренная КАГ: стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) до 50% с пристеночным дефектом наполнения. С учетом лабораторных исследований, данных ЭКГ, результатов коронарографии было принято решение о проведении стентирования ПНА.

ЧКВ от 24.04.2021: имплантация стента 1DES в переднюю нисходящую артерию.

В общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз (количество лейкоцитов 10,4–12,1×10⁹, палочкоядерные нейтрофилы – 9%); в биохимических анализах крови: глюкоза – 4,17 ммоль/л, калий – 4,0 ммоль/л, натрий – 144,7 ммоль/л, СРБ – 45 мг/л, КФК – 30 u/l, креатинин – 72 мкмоль/л; липидограмма: холестерин – 4,83 ммоль/л, ЛПНП – 2,27 ммоль/л, триглицериды – 1,95 ммоль/л, ЛПВП – 0,93 ммоль/л; в коагулограмме – повышение ПТВ, D-димера до 4 норм; в общем анализе мочи – патологии не выявлено.

Пациент после имплантации стента был переведен в кардиореанимационное отделение. Состояние пациента после операции оценивалось как среднетяжелое, сатурация кислорода – 98%, показатели гемодинамики стабильные. По ЭКГ после ЧКВ – синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС; текущая динамика – ОИМ передней стенки ЛЖ, в динамике уменьшение амплитуды отрицательных зубцов T в V2-V6.

В последующем была выполнена эхокардиография (ЭХО КГ) от 25.04.2021 г.: зоны гипокинезии на момент осмотра не выявлены. Сократительная способность левого желудочка (ЛЖ) сохранена, фракция выброса (ФВ) – 58% (по Симпсону – 54,9%). Незначительная гипертрофия ЛЖ. Увеличение полостей левого и правого предсердий 1-й степени. Регургитации на митральном, трикуспидальном клапанах 1-й степени.

Проведено лечение: двойная антиагрегантная терапия (тикагрелор 90 мг по 1 табл. 2 раза в день внутрь (09.00–21.00 ч), ацетилсалициловая кислота 100 мг по 1 табл. 1 раз в день (18 ч) внутрь, антикоагулянты (эноксапарин по 0,8 мл подкожно 2 раза в сутки (06.00–18.00 ч), статины (аторвастатин 40 мг по 1 табл. в 20.00 ч внутрь), β-адреноблокаторы (бисопролол 5 мг по ½ табл. 2 раза в день (в 07.00–19.00 ч, внутрь, под контролем пульса, АД, ЭКГ-динамики), и-АПФ (эналаприл 5 мг по 1 табл. 2 раза в день,

в 08.00–20.00 ч, внутрь), петлевые диуретики (торасемид 10 мг по ½ табл. в 06.00 ч, внутрь под контролем диуреза и калия в сыворотке крови), ИПП (омепразол 20 мг по 1 капс. 2 раза в день внутрь).

Ежедневная сатурация кислорода составляла 96–98%. Проводилась физическая реабилитация с 25.04.2021 г. под контролем врача ЛФК в режиме ФР II/1-II/2: присаживание в постели (до 20 мин) на краю кровати 2-3 раза в день, затем расширение режима: разрешена ходьба по палате, прием пищи за столом. Пациент находился на лечении в кардиореанимационном отделении РСЦ в течение 3 дней.

На основании полученного положительного иммунологического теста АТ (IgM) к SARS-CoV-2, 27.04.2021 г. пациент был переведен в БУ «РКД» для больных с COVID-19 для продолжения лечения.

Клинический диагноз при переводе в БУ «РКД» 27.04.2021 г.

(Комбинированное сочетанное заболевание):

1. [I21.0] ИБС: Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST передней стенки левого желудочка от 24.02.21 г. – КАГ от 24.04.21 г.: стеноз передней нисходящей артерии до 50%. ЧКВ от 24.04.21 г.: имплантация стента 1DES в переднюю нисходящую артерию.

2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение.

Осложнение. ХСН I с сохраненной ФВ – 54,9% по Симпсону. ОДН 1-й ст.

После завершения курса лечения пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с улучшением. Катамнез. В настоящее время пациент чувствует себя удовлетворительно.

Причиной острого инфаркта миокарда явились неишемические повреждения в миокарде характерные для патогенеза COVID-19 (прямое повреждение миокарда, системное воспаление, измененное соотношение «спроса и предложения миокарда») с развитием генерализованного тромбоваскулита у пациента без отягощенного анамнеза. Об остром повреждении миокарда свидетельствовало повышение уровня тропонина и изменения на ЭКГ.

Выводы. Пандемия COVID-19 представляет серьезную угрозу здоровью в международном масштабе, возникающая при этом сердечно-сосудистая патология ухудшает течение и прогноз болезни. Необходимо помнить, что изменения могут возникать и у пациентов молодого возраста без отягощенного анамнеза.

Специалистам нужно стремиться к обеспечению новой модели персонализированной кардиореабилитации на фоне COVID-19, разрабатывать новые методы и модели лечения сердечно-сосудистых событий. Эффективное использование ресурсов, включая проведение вакцинации от COVID-19, назначение этиотропной, патогенетической и фармакотерапии сопутствующей патологии позволят перейти от этого критического периода к сдерживанию роста COVID-19.

Литература / References

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 23, pp. 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

2. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., Chmura A.A., Zhu G. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013, vol. 503, no. 7477, pp. 535–538. DOI: 10.1038/nature12711.

3. Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N., Sprenger M.J., Dinant G.J., Knottnerus J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*, 1994, vol. 272, no. 21, pp. 1661–1665.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*, 2020, vol. 191, pp. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
6. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N.S. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.*, 2018, vol. 378, no. 4, pp. 345–353. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090.
7. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 6, pp. 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
8. Liu W.M., van der Zeijst B.A., Boog C.J., Soethout E.C. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin.*, 2011, no. 7, pp. 94–98. DOI: 10.4161/hv.7.0.14568.
9. Murthy S., Gomersall C.D., Fowler R.A. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 15, pp. 1499–1500. DOI: 10.1001/jama.2020.3633.
10. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 5, pp. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
11. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 104–116. DOI: 10.1038/nri3793.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J. et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 18, pp. 2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
13. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
15. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 4, pp. 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
16. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
18. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
19. Zidar D.A., Al-Kindi S.G., Liu Y., Krieger N.I., Perzynski A.T. et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open.*, 2019, vol. 2, no. 12: e1916526. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16526.
20. Zompatori M., Ciccacese F., Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.*, 2014, vol. 23, no. 134, pp. 519–530. DOI: 10.1183/09059180.00001314.

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuralevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

БАБОКИН ВАДИМ ЕГОРОВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней, Чувашский государственный университет; главный врач, Республиканский кардиологический диспансер, Россия, Чебоксары (rkd@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>).

БАРСУКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; главный врач, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (rkb@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-9391>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ФОМИНА РОЗА ВЛАДИМИРОВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (roza.fomina2012@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4688-8901>).

КОМЕЛЯГИНА НАДЕЖДА АНАТОЛИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

ПЛАТОНОВА КСЕНИЯ ИГОРЕВНА – студентка IV курса, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kseniya_platonova23@mail.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Its21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

МАРКЕЛОВА ЛЮДМИЛА ЛЬВОВНА – клинический ординатор, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (markelovtatyana@yandex.ru).

Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Vadim E. BABOKIN, Elena V. BARSUKOVA,
Luiza M. KARZAKOVA, Rosa V. FOMINA, Nadezhda A. KOMELYAGINA,
Tatiana L. SMIRNOVA, Kseniya I. PLATONOVA, Nadezhda D. UKHTEROVA,
Tatyana S. LUTKOVA, Ludmila L. MARKELOVA

THE EFFECT OF COVID-19 ON MYOCARDIAL DAMAGE: A CLINICAL CASE

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, cardiovascular diseases, SARS-CoV-2, myocardial damage.

Despite the fact that the general clinical manifestations of COVID-19 are well known, there remain problems associated with the impact of COVID-19 on human health, in addition to its effects on the respiratory system.

Patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular diseases are more likely to be hospitalized and to pass treatment in the intensive care units and to have worse prognoses.

The article discusses the problems arising from the effect of type 2 coronavirus acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) on the cardiovascular system, starting with the mechanisms associated with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, as well as discusses cases of major pathological changes in the heart and blood vessels that are detected in these patients. In addition to the known risk factors for severe COVID-19: cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic lung diseases and old age, even young patients without a history of risk factors may develop myocardial damage. We present a description of a clinical case of acute myocardial infarction against the background of a new coronavirus infection COVID-19 in a patient aged 28 years with a diagnosis of coronary heart disease.

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department internal medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

VADIM E. BABOKIN – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Chuvash State University; Chief Physician, Republican Cardiology Dispensary, Russia, Cheboksary (rkd@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>).

ELENA V. BARSUKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Chief Physician, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (rkb@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-9391>).

LUIZA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ROSA V. FOMINA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (roza.fomina2012@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4688-8901>).

NADEZHDA A. KOMELYAGINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

TATIANA L. SMIRNOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tismr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

KSENIYA I. PLATONOVA – 4th year Student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (kseniya_platonova23@mail.ru).

NADEZHDA D. UKHTEROVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Its21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

LUDMILA L. MARKELOVA – Clinical Resident Institute for the Improvement of Physicians, Russia, Cheboksary (markelovtatyana@yandex.ru).

Формат цитирования: Журавлева Н.В., Бабочкин В.Е., Барсукова Е.В., Карзакова Л.М., Фомина Р.В., Комелягина Н.А., Смирнова Т.Л., Платонова К.И., Ухтерова Н.Д., Луткова Т.С., Маркелова Л.Л. Влияние COVID-19 на повреждение миокарда: клинический случай [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 31–39. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-31-39.

**К ВОПРОСУ ОБ АНОМАЛИЯХ ПОЛОЖЕНИЯ КЛЫКОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
В ПЕРИОД ПОСТОЯННОГО ПРИКУСА
(аналитический научный обзор литературы)**

Ключевые слова: аномалии положения коронок клыков, тортоаномалия, вестибулоположение, супраположение, ретенция, транспозиция, постоянный прикус, молодой возраст.

Целью настоящей работы является анализ современной литературы по вопросу об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и клинических проявлениях аномалий положения коронок клыков верхней челюсти в период постоянного прикуса. Были изучены исследовательские работы, освещены мнения и клинические находки современных отечественных и зарубежных авторов. Проведен систематический обзор литературы и исследований, опубликованных на русском и английском языках в период с 2000 по 2021 г. с преимущественным включением данных за последние 10 лет. В обзор литературы включены обзорные статьи, клинические исследования, авторефераты диссертационных исследований, ретроспективные и проспективные исследования. Использование литературных источников, опубликованных в период до 2011 г., может быть обоснованным, так как эти научные работы не теряют своей полноты и информативности на фоне современной научной литературы. В статье обсуждаются современные взгляды на эпидемиологию, этиологию, развитие патогенеза и клинические различия аномалий положения коронок клыков у пациентов молодого возраста. Отсутствие однородных данных по проблеме, алгоритмов диагностики и подходов к лечению пациентов с аномалиями положения коронок клыков в период постоянного прикуса определяет актуальность дальнейшего изучения поставленного вопроса.

Аномалии зубочелюстной системы у лиц молодого возраста встречаются с частотой от 25 до 89% [1, 19, 20, 21, 34, 43]. Из них аномалии положения коронок клыков составляют большую часть [1, 5, 6, 19, 43]. По данным литературы, отмечается тенденция увеличения количества случаев обращения пациентов молодого возраста с аномалиями положения коронок клыков, что является признаком как редукции зубочелюстной системы у современного человека, так и повышения эстетических требований пациентов [1, 10, 11, 15, 20, 35]. Таким образом, проблема диагностики и лечения аномалий положения коронок клыков верхней челюсти является актуальной.

Цель исследования – обзор данных современной отечественной и зарубежной литературы по вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза и клинических проявлений аномалий положения коронок клыков верхней челюсти у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы исследования. Проведены обзор и анализ данных информационных ресурсов печатных и электронных изданий, посвященных вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза и клинических проявлений аномалий положения коронок клыков верхней челюсти у лиц молодого возраста. Критерии включения: публикация в период с 2000 по 2021 г., среднее значение индекса Хирша одного из авторов не ниже 5. Критерии невключения: публикация раньше 2000 г., индекс Хирша авторов ниже 5. В качестве информационных

ресурсов были использованы электронные поисковые системы eLibrary.ru, PubMed, Scopus, Web of Science. Стратегия электронного поиска включала такие ключевые слова, как maxillary canine, canine impaction, canine supraposition, canine transposition, permanent occlusion, клыки верхней челюсти, ретенция клыков, транспозиция клыков, инверсия клыков, тортоаномалия клыков и др.

Согласно Международной классификации стоматологических болезней МКБ-С-3 на основе МКБ-10, аномалии положения коронок клыков относятся к классу: Болезни органов пищеварения, блоку: Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, группе K01. Ретенированные и импактные зубы (K01.0. Ретенированные зубы, K01.12. Импактный зуб. Клык верхней челюсти) [22]. По Классификации аномалий ВОЗ они относятся к аномалии положения зубов, по Классификации аномалий зубов и челюстей кафедры ортодонтии и детского протезирования МГМСУ (1990) – к аномалии зубов (1.6 Аномалии прорезывания зубов, 1.7 Аномалии положения зубов в одном, двух, трех направлениях) [22].

При изучении челюстно-лицевой области как единого комплекса формируется понятие о взаимосвязи этиологических факторов, патогенеза и клинических проявлений зубочелюстных аномалий, таким образом невозможно рассматривать аномалии положения коронок клыков отдельно от других гнатических и зубоальвеолярных аномалий [1, 5, 26, 41]. Аномалии положения коронок клыков верхней челюсти у лиц молодого возраста могут сочетаться с аномалиями зубных дуг, аномалиями размера и положения челюстей, аномалиями положения других зубов и аномалиями смыкания пар зубов антагонистов [2, 3, 12, 39, 41]. Аномалии положения коронок клыков верхней челюсти и отсутствие окклюзионной направляющей ведут к нарушению артикуляционного баланса с последующим возникновением дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [13, 14, 16, 18, 41]. В свою очередь, функциональная перегрузка зубов, изменение функции височно-нижнечелюстного сустава приводят к нарушению биодинамического равновесия челюстно-лицевой области [4, 9, 20, 25, 36, 38, 40].

При правильном развитии челюстных костей, физиологической смене зубов, парном, симметричном и своевременном прорезывании постоянных зубов зубочелюстной комплекс развивается пропорционально и гармонично. Нарушение онтогенеза приводит к дефициту пространства и аномальному положению коронок клыков или их ретенции [2, 7, 20, 46].

На основании данных антропометрии человеческих предков и современников R.G. Behrets (1985) определил редукцию зубочелюстной системы как тенденцию и один из этиологических факторов развития аномалий. Редукция в виде уменьшения размеров челюстных костей и количества постоянных зубов при стабильности их мезиодистальных размеров рассматривается как следствие филогенеза человека [41]. Таким образом, механизмами патогенеза аномалий положения коронок клыков верхней челюсти в период постоянного прикуса являются нарушение роста альвеолярных отростков и формирования зубных дуг, а также мезиодистальное перемещение зубов по дуге.

Аномалии положения коронок клыков верхней челюсти могут сочетаться с аномалиями зубных дуг, аномалиями размера и положения челюстей, в связи с чем при внешнем осмотре более явными будут скелетные изменения. В этих случаях патогенез аномального положения коронок клыков верхней челюсти будет обусловлен гнатическим компонентом, что сказывается на гармоничности эстетических параметров лица [15, 17, 19, 21, 37, 41].

Изменение размеров, формы и положения отдельных зубов могут привести морфофункциональной декомпенсации жевательного аппарата как единого целого, связанного со всем организмом [8, 10, 13, 25]. Во время планирования ортодонтического лечения правильно рассматривать зубочелюстные аномалии по нисходящей, от большего диморфизма к меньшему. Сочетание аномалий положения коронок клыков верхней челюсти с иными челюстно-лицевыми аномалиями гнатического и зубоальвеолярного генеза формирует полиморфизм клинических проявлений [1, 19, 20, 21, 32, 41].

Тортоаномалия клыка представляет собой поворот коронки зуба вокруг вертикальной оси [1, 10, 22, 34]. Частота встречаемости аномалии у лиц молодого возраста колеблется от 62,3% до 88,8% [5, 6, 7]. Этиологическими факторами тортоаномалии коронок постоянных клыков верхней челюсти являются:

- дефицит пространства в зубной дуге, обусловленный укорочением фронтального отдела зубного ряда (34,8%), сужением зубного ряда (27,6%), микрогнатией верхней челюсти (17,2%), макродензией зубов верхней челюсти (15,2%), наличием сверхкомплектного (9,3%) и/или персистентного временного зуба (8,1%) [41, 42];

- отсутствие направляющей в период прорезывания клыка верхней челюсти – адентия или деформация коронки или корня латерального постоянного резца (32,3%) [41].

При тортоаномалии клыков верхней челюсти в полости рта отмечаются следующие факторы:

- во фронтальном отделе перекрытие резцов может быть минимальным или на 1/3 высоты коронок нижних резцов, глубоким или обратным. Центральные линии зубных рядов совпадают или не совпадают между собой и относительно центральной линии лица, сагиттальная щель любой протяженности [2, 6]. Определяется скученное положение зубов во фронтальном отделе верхней челюсти, поворот клыков вокруг вертикальной оси в мезиальном или дистальном направлении [12, 17, 18];

- в боковых отделах перекрытие в трансверсальной плоскости может быть правильным, обратным или вестибулярные поверхности зубов могут находиться в одной вертикальной плоскости, контакт зубов-антагонистов фиссурно-бугорковый или бугорково-бугорковый, возможна дизокклюзия в области зубов жевательной группы [5, 7, 21]. В сагиттальной плоскости соотношение первых постоянных моляров по I, II или III классу Энгля [8, 27];

- тортоаномалия относится к числу аномалий, не влияющих на форму зубных рядов, так как является поворотом зуба вокруг собственной вертикальной оси, поэтому форма зубного ряда соответствует полуэллипсу [2, 5, 6].

Вестибулоположение клыка представляет собой наклон и/или смещение коронки зуба вестибулярно относительно зубного ряда [1, 4, 11]. Супраположение клыка верхней челюсти представляет собой смещение коронки зуба вверх относительно окклюзионной плоскости [1, 4, 11]. Эти аномалии в большинстве клинических случаев сочетаются друг с другом [1, 5, 18]. Частота встречаемости у лиц молодого возраста колеблется от 32,6% до 47,3% [5, 6, 7].

Этиологическими факторами вестибулярного положения и супраположения коронок постоянных клыков верхней челюсти являются:

- раннее удаление временных зубов: первых и/или вторых моляров (54,2%), боковых резцов (29,3%), клыков (7,4%);
- персистенция временного клыка (22%);
- травматические и инфекционные поражения верхней челюсти (16,3%);
- эктопия зачатка постоянного клыка (8,2%) [5, 19, 41].

При вестибуло- и супраположении клыков верхней челюсти в полости рта наблюдаются следующие варианты аномалий:

- во фронтальном отделе перекрытие резцов может быть минимальным или на 1/3 высоты коронок нижних резцов, глубоким или обратным. Центральные линии зубных рядов совпадают или не совпадают между собой и относительно центральной линии лица, сагиттальная щель разной величины в зависимости от симптомокомплекса сопутствующей скелетной или дентальной аномалии [2, 6]. Определяется небный наклон, скученное или правильное (плотное) положение резцов верхней челюсти, отсутствие или недостаточный промежуток между латеральным резцом и первым премоляром для интеграции клыка в зубную дугу [12, 17, 18, 45]. Клык, располагаясь выше окклюзионной плоскости, имеет выраженный, «агрессивный» рвущий бугор и не имеет фасеток стираемости, так как отсутствует контакт с зубами антагонистами [2];

- в боковых отделах перекрытие в трансверзальной плоскости может быть правильным, обратным или вестибулярные поверхности зубов могут находиться в одной вертикальной плоскости, окклюзионный контакт зубов антагонистов может быть фиссурно-бугорковым или бугорково-бугорковым, возможна дизокклюзия в области зубов жевательной группы [7, 21]. В сагиттальной плоскости соотношение первых постоянных моляров может соответствовать II, I или III классу Энгля [8, 27];

- вестибуло- и супраположение коронок клыков относится к числу аномалий, влияющих на форму зубных рядов, что обусловлено дефицитом пространства в зубной дуге или изменением положения зачатка зуба, поэтому форма зубного ряда может быть асимметричной, седловидносдавленной или V-образной [2, 5, 6].

Транспозицией является аномалия, при которой зубы меняются порядковыми местами в зубной дуге [1, 5, 6, 7, 18, 26]. На верхней челюсти транспозиция клыка может быть с латеральным резцом (4,1%) или первым премоляром (2,9%) с одной или двух сторон [1, 5, 18, 32].

Данных об этой аномалии в современной литературе немного, по мнению ряда авторов, основную роль в ее формировании играет эктопия зачатков постоянных зубов вследствие:

- врожденных пороков развития челюстных костей: расщелины альвеолярного отростка и переднего отдела твердого неба (17,3%), полной расщелины мягкого и твердого неба, альвеолярного отростка (12,6%) [3, 25, 27, 41];

- нарушения одонтогенеза постоянных латеральных резцов, клыков и первых премоляров (8,7%) [3, 25, 27, 41].

При транспозиции клыка верхней челюсти в полости рта отмечаются следующие проявления аномалий:

- во фронтальном отделе перекрытие резцов может быть минимальным или на 1/3 высоты коронок нижних резцов, глубоким или обратным. Центральные линии зубных рядов совпадают или не совпадают между собой и относительно центральной линии лица, сагиттальная щель может быть любой протяженности в зависимости от условий, продиктованных сопутствующей гнатической или зубоальвеолярной аномалией [2, 6]. При транспозиции клыка и первого премоляра верхней челюсти у лиц молодого возраста определяется дистальное отклонение и/или перемещение коронки клыка и мезиальное отклонение и/или перемещение коронки первого премоляра по зубной дуге [29, 41];

- в боковых отделах перекрытие в трансверзальной плоскости может быть правильным, обратным или вестибулярные поверхности зубов могут

находиться в одной вертикальной плоскости, окклюзионный контакт между зубами в боковых отделах может быть фиссурно-бугорковым или бугорково-бугорковым, возможна дизокклюзия в области зубов жевательной группы [7, 21]. В сагиттальной плоскости соотношение первых постоянных моляров может соответствовать I, II или III классу Энгля [8, 27].

– форма верхнего зубного ряда чаще всего асимметричная. Наиболее часто встречается клиническая ситуация, при которой коронки клыка и премоляра в полости рта занимают положение в одной трансверзальной плоскости, реже в сагиттальной [2, 5, 6].

Ретенция клыков верхней челюсти относится к аномалии срока прорезывания зубов, характеризуется задержкой прорезывания зуба относительно индивидуальной нормы конкретного пациента более чем на 2 года [27, 29, 33, 41]. Встречается у лиц молодого возраста с частотой от 12,6% до 18,2% [1, 2, 5, 6, 8, 18, 23, 24].

В качестве возможных причин ретенции постоянных клыков верхней челюсти могут выступать:

– дефицит пространства в зубной дуге в результате раннего удаления временных латеральных резцов, клыков и первых моляров (до 39%);

– отклонение зачатка постоянного клыка от траектории прорезывания более чем на 45 градусов (18,2%);

– укорочение или уплотнение фронтального отдела верхнего зубного ряда (до 9,2%);

– наличие сверхкомплектного зуба на пути прорезывания постоянного клыка (до 2,1%) [30, 31].

При ретенции клыка верхней челюсти в полости рта отмечаются следующие факторы:

– во фронтальном отделе перекрытие резцов может быть минимальным или на 1/3 высоты коронок нижних резцов, глубоким или обратным. Центральные линии зубных рядов совпадают или не совпадают между собой и относительно центральной линии лица, сагиттальная щель любого объема [2, 6]. Определяются отсутствие коронки клыка, промежутки между боковым резцом и первым премоляром или его отсутствие. В некоторых случаях возможно наличие временного клыка в зубной дуге и/или костного выпячивания в области альвеолярного отростка в проекции ретенированного зуба [2, 23, 25, 28, 31];

– в боковых отделах перекрытие в трансверзальной плоскости может быть правильным, обратным или вестибулярные поверхности зубов могут находиться в одной вертикальной плоскости, контакт между зубами антагонистами может быть фиссурно-бугорковым, бугорково-бугорковым, возможна дизокклюзия в области зубов жевательной группы [7, 21]. В сагиттальной плоскости соотношение первых постоянных моляров может соответствовать II, I или III классу Энгля [8, 27];

– форма верхнего зубного ряда может соответствовать полуэлипсу или быть асимметричной [18, 20, 44];

Клинически аномалии положения коронок клыков могут сочетаться между собой: вестибулоположение может сочетаться с тортоаномалией (54,2%), супраположение коронки с вестибулярным (34,8%), транспозиция с вестибуло-и/или супраположением (27,9%), транспозиция клыка ассоциироваться с его ретенцией (13,1%) [1, 6, 7, 10, 21, 33–35].

Результаты исследования и их обсуждение. С увеличением распространённости аномалий положения коронок клыков верхней челюсти у лиц молодого возраста увеличивается потребность в их рациональном ортодонтическом лечении. Основной причиной, ведущей к аномалиям положения и прорезывания коронок клыков верхней челюсти, является дефицит пространства в зубной дуге, который обусловлен различными этиологическими факторами. Аномалии положения коронок клыков верхней челюсти, как правило, ведут к деформации зубной дуги, могут быть ассоциированы с любой аномалией окклюзии и несут ощутимый эстетический урон. Несмотря на полиморфизм клинической картины аномалий положения коронок клыков верхней челюсти в постоянном прикусе, сочетаемость с другими гнатическими и зубоальвеолярными аномалиями затрудняет диагностику и планирование лечения. Большинство отечественных и зарубежных авторов отмечают, что корректное определение этиологических факторов и патогенеза аномалии положения коронок клыков верхней челюсти у лиц молодого возраста позволяет составить эффективный план лечения.

Выводы. Анализ данных современной зарубежной и отечественной литературы позволяет прийти к выводам, что клыки верхней челюсти имеют функциональную значимость для окклюзионного равновесия и эстетическую важность для пациента. Аномалии положения коронок клыков верхней челюсти в постоянном прикусе обладают высокой распространённостью, разнообразной этиологией, многоступенчатым патогенезом и не имеют характерных окклюзионных «знаков». Многообразию клинических проявлений и их полиморфизм, сочетаемость с другими челюстно-лицевыми аномалиями и отсутствие единого подхода к диагностике и лечению определяют актуальность дальнейшего изучения данного вопроса.

Литература

1. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Бычков В.А. Ортопедическая стоматология. М.: МЕД-пресс-информ, 2013. 512 с.
2. Аникиенко А.А. Клинические проявления и этиология нарушений прорезывания постоянных зубов // Ортодонтия. 2000. № 1-2. С. 57–60.
3. Аюпова И.О. Совершенствование лечения пациентов с зубоальвеолярным укорочением в ретенционном периоде: автореф. дис. ... кан. мед. наук. Самара, 2016.
4. Баданин В.В. Нарушение окклюзии основной этиологический фактор в возникновении дисфункций височно-нижнечелюстного сустава // Стоматология. 2000. № 1. С. 51–54.
5. Вакушина Е.А., Григоренко П.А. Роль редукции челюстных костей человека в распространённости зубочелюстных аномалий и деформаций у подростков и взрослых // Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр. / Волгоградская мед. академия. Волгоград, 2000. С. 9–12.
6. Зависимость формы и размеров зубочелюстных дуг от их стабильных параметров / Э.Г. Ведешина, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 3. С. 33–38.
7. Глухова Ю.М., Шлак Н.С., Синяков В.П. Анализ причин возникновения и клинические проявления сочетанной патологии (ретенции зубов и аномалий прикуса) у подростков и взрослых по данным конусно-лучевой компьютерной томографии // Институт Стоматологии. 2016. № 70. С. 72–73.
8. Графическая характеристика зубных дуг с неполным и полным комплектом постоянных зубов у пациентов с оптимальной функциональной окклюзией / Б.Н. Давыдов, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко и др. // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4 (Стоматология), № 36. С. 47–52.
9. Доусон П.Е. Функциональная окклюзия: от височно-нижнечелюстного сустава до планирования улыбки. С.: Практическая медицина, 2016. 592 с.
10. Дубинин А.Л. Биомеханический анализ начальной стадии ортодонтического лечения: дис. ... канд. физ.-мат. наук. Пермь, 2017. 129 с.
11. Жулев Е.Н., Павлова Е.П. Особенности положения и роль клыков в формировании дистального прикуса // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 66.

12. *Ишмуратова А.Ф., Анохина А.В., Садыкова Т.И.* Распространенность зубочелюстных аномалий у подростков (по материалам г. Самары и Самарской области) // *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2011. № 2. С. 18-22.
13. *Ишмурзин П.В.* Влияние ортодонтического лечения на показатели качества жизни пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2012. Т. 11, № 1(40). С. 41–43.
14. *Ишмурзин П.В.* Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, ассоциированная с зубочелюстными аномалиями у лиц молодого возраста (принципы и методы ортодонтической коррекции): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2013.
15. *Ишмурзин П.В.* Изменение эстетических параметров лица у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2005. 19 с.
16. *Ишмурзин П.В., Данилова М.А.* Функциональные нарушения у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии // *Ортодонтия*. 2004. № 3-4. С. 47.
17. *Ишмурзин П.В., Конькова А.М.* Оценка эстетики профиля назолабиального комплекса у лиц молодого возраста // *Проблемы стоматологии*. 2018. Т. 14, № 1. С. 106–109.
18. Комплексная оценка физиологической окклюзии постоянным зубам у людей с различными гнатическими, дентальными типами лица и зубных дуг / *Б.Н. Давыдов, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко и др.* // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 3 (Стоматология), № 24. С. 51–55.
19. *Конькова А.М., Данилова М.А., Ишмурзин П.В.* Возможности коррекции контура профиля губ у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов // *Dental Forum*. 2018. № 4. С. 29.
20. *Меерабян О.А., Ишмурзин П.В., Данилова М.А.* Модели роста зубочелюстно-лицевого комплекса у лиц с ретро- и микрогнатией нижней челюсти // *Клиническая стоматология*. 2022. Т. 25, № 1. С. 74–80.
21. *Павлова Е.П.* Особенности диагностики и планирования ортодонтического лечения пациентов с аномалиями прикуса в сагитальной плоскости с учетом положения клыков: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2013.
22. *Персин Л.С.* Виды зубочелюстных аномалий и их классифицирование. М.: МГМСУ, 2006. 27 с.
23. *Персин Л.С.* Ортодонтия. Национальное руководство: в 2 т. Т. 2. Лечение зубочелюстных аномалий / под ред. Л.С. Персина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 376 с.
24. *Персин Л.С., Ленденгольц Ж.А., Картон Е.А.* Цефалометрическое обоснование ортодонтического диагноза. М.: Пэкан Блокноут, 2010. 84 с.
25. *Степанов Г.В.* Комплексная диагностика и лечение аномалий прикуса при зубоальвеолярном укорочении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2011. 43 с.
26. *Ульянова Л.Г., Постников М.А., Степанов Г.В.* Вестибулярное положение клыков верхней челюсти при мезиальной окклюзии // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2017. № 1-2. С. 159–161.
27. *Хорошилкина Ф.Я.* Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. 2-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2010. 592 с.
28. *Aksakalli S., Demir A.* Facial soft tissue changes after orthodontic treatment. *Niger J Clin Pract.*, 2014, vol. 17, pp. 282–286.
29. *Alqerban A., Jacobs R., Fieuws S.* Comparison of two cone beam computed tomographic systems versus panoramic imaging for localization of impacted maxillary canines and detection of root resorption. *Eur J Orthod.*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 93–102.
30. *Baccetti T., Sigler L.M., McNamara J.A.* An RCT on treatment of palatally displaced canines with RME and/ or a transpalatal arch. *European Journal of Orthodontics.*, 2011, vol. 33, no. 6, pp. 601–607.
31. *Becker A.* Orthodontic Treatment of Impacted Teeth. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2012, p. 456.
32. *Burnett, S.E., Weets Ja.D.* Maxillary canine-first premolar transposition in two Native American skeletal samples from New Mexico. *American Journal of Physical Anthropology*, 2001, vol. 116, no. 1, pp. 45–50.
33. *Burstone C.J., Choy K.* The biomechanical foundation of clinical orthodontics. Quintessence Publ., 2015, 580 p.
34. *Camilleri S.* Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *European Journal of Orthodontics*, 2005, vol. 27, no. 5, p. 450.
35. *Ely N.J., Sherriff M., Cobourne M.T.* Dental transposition as a disorder of genetic origin. *European Journal of Orthodontics*, 2006, vol. 28, no 2, p. 145.
36. *Koca B.* Quality control of orthodontic treatment – using ICON – Index of complexity, outcome and need. The Institute of Odontology, Karolinska Institutet, 2012, p. 22.
37. *Krey K.F., Dannhauer K.H.* Morphometric analysis of facial profile in adults. *J. Orofac. Orthop.*, 2008, vol. 69, no. 6, pp. 424–436.
38. *Miresmaeili A., Farhadian N., Mollabashi V., Yousefi F.* Web-based evaluation of experts' opinions on impacted maxillary canines forced eruption using CBCT. *Dental Press J Orthod.*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 163–169.

39. Milutinovic J., Zelic K., Nedeljkovic N. Evaluation of Facial Beauty Using Anthropometric Proportions. *The Scientific World Journal*, 2014, vol. 2014, p. 8.
40. Panossian A.J., Block M.S. Evaluation of the smile: facial and dental considerations. *Oral Maxillofac. Surg.*, 2010, vol. 68, no. 3, pp. 547–554.
41. Proffit W.R., Fields H.W.Jr., Sarver D.M. Contemporary Orthodontics. 5th ed. Elsevier, 2012, 617 p.
42. Smailienė D., Sidlauskas A., Lopatiene K., Guzevicienė V., Juodzbalyš G. Factors Affecting Self-Eruption of Displaced Permanent Maxillary Canines. *Medicina (Kaunas)*, 2011, vol. 47, no. 3.
43. Svedstrom-Oristo A. Morphological and functional analysis of occlusion in permanent dentition. *The European Journal of Orthodontics*, 2004, vol. 23, no. 4.
44. Van Der Linden D., Frans P.G.M. Development of the Human Dentition. Quintessence Publ. Comp. Inc, 2016, 240 p.
45. Ulyanova L.G., Postnikov M.A., Stepanov G.V. et al. Pelotherapy in orthodontic treatment of patients with mesial occlusion and vestibular position of permanent maxillary canine teeth. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2017, vol. 12, no. S11, pp. 9129–9136.
46. Zhou G., Li M.H., Lu H.T. et al. No inferiority of Tonbridge thrombectomy device for acute thrombus retrieval compared with Solitaire device: An experimental evaluation with a canine distal external carotid-maxillary artery occlusion model. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2018, vol. 10, no. 11.

РУСАНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА – аспирантка кафедры детской стоматологии и ортодонтии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, Пермь (rurusanovs@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1321-4871>).

Daria A. RUSANOVA

**REVISITING ANOMALIES IN THE POSITION OF THE MAXILLARY CANINES DURING THE PERIOD OF PERMANENT OCCLUSION
(analytical scientific literature review)**

Key words: anomalies of canine crowns position, tortoanomaly, vestibular position, supra-position, retention, transposition, permanent occlusion, young age.

The purpose of this work was to analyze current literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical manifestations of anomalies in the position of the maxillary canines' crowns during the period of permanent occlusion. Research papers were studied, opinions and clinical findings of modern domestic and foreign authors were clarified. A systematic review of literature and studies published in the Russian and the English languages in the period from 2000 to 2021 with predominant including data for the last 10 years was carried out. The literature review includes review articles, clinical studies, dissertation research abstracts, retrospective and prospective studies. The use of literary sources published in the period up to 2011 may be justified, since scientific works do not lose their completeness and informativeness against the background of modern scientific literature. The article discusses current views on epidemiology, etiology, development of pathogenesis and clinical differences in anomalies of canine crowns' position in young patients. The lack of homogeneous data on the problem, diagnostic algorithms and approaches to the treatment of patients with anomalies in canine crowns' position in the period of permanent occlusion determines the relevance of further studying the issue.

References

1. Abolmasov N.G., Abolmasov N.N., Bychkov V.A., *Ortopedicheskaya stomatologiya* [Orthopedic dentistry]. Moscow, MEDpress-inform, 2013, 512 p.
2. Anikienko A.A. *Klinicheskie proyavleniya i etiologiya narushenii prorezyvaniya postoyannykh zubov* [Clinical manifestations and etiology of violations of the teething]. *Ortodontiya*, 2000, no. 1-2, pp. 57–60.
3. Ayupova I.O. *Sovershenstvovanie lecheniya patsientov s zuboal'veolyarnym ukorocheniem v retentsionnom periode: avtoref. dis. ... kan. med. nauk* [Improving the treatment of patients with dentoalveolar shortening in the retention period. Abstract of Cand. Diss.]. Samara, 2016.
4. Badanin V.V. *Narushenie okklyuzii osnovnoi etiologicheskii faktor v vozniknovenii disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava* [Violation of occlusion is the main etiological factor in the development of dysfunctions of the temporomandibular joint]. *Stomatologiya*, 2000, no. 1, pp. 51–54.
5. Vakushina, E.A. *Rol' reduksii chelyustnykh kostei cheloveka v rasprostranennosti zubochelestnykh anomalii i deformatsii u podrostkov i vzroslykh* [The role of reduction of human jaw bones in the

prevalence of dentoalveolar anomalies and deformities of adolescents and adults]. In: *Aktual. vopr. stomatologii: sb. nauch. tr. VMA* [Topical issues of dentistry: a collection of scientific papers VMA]. Volgograd, Volgograd Medical Academy, 2000, pp. 9–12.

6. Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. et al. *Zavisimost' formy i razmerov zuboche-lyustnykh dug ot ikh stabil'nykh parametrov*. [The dependence of the shape and size of the dental arches of their stable parameters]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2016, no. 3, pp. 33–38.

7. Glukhova Yu.M., Shpak N.S., Sinyakov V.P. *Analiz prichin vozniknoveniya i klinicheskie proyavleniya sochetannoi patologii (retentsii zubov i anomalii prikusa) u podrostkov i vzroslykh po dannym konusno-luchevoi komp'yuternoi tomografii* [Analysis of the causes and clinical manifestations of combined pathology (tooth retention and malocclusion) of adolescents and adults according to computed tomography]. *Institut Stomatologii*, 2016, no. 70, pp. 72–73.

8. Davydov B. N., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V. et al. *Graficheskaya kharakteristika zubnykh dug s nepolnym i polnym komplektom postoyannykh zubov u patsientov s optimal'noi funktsional'noi okklyuziei* [Graphical characteristics of dental arches with incomplete and complete set of permanent teeth of patients with optimal functional occlusion]. *Meditsinskii alfavit*, 2017, vol. 4 (*Stomatologiya*), no. 36, pp. 47–52.

9. Douson P.E. *Funktsional'naya okklyuziya: ot visochno-nizhnechelyustnogo sustava do planirovaniya ulybki* [Functional occlusion: from the temporomandibular joint to smile planning]. Moscow, Prakticheskaya meditsina Publ., 2016, 592 p.

10. Dubinin A.L. *Biomekhanicheskii analiz nachal'noi stadii ortodonticheskogo lecheniya*: dis ... kan. fiz.-mat. nauk. [Biomechanical analysis of the initial stage of orthodontic treatment. Cand. Diss.] Perm, 2017.

11. Zhulev E.N., Pavlova E.P. *Osobennosti polozheniya i rol' klykov v formirovani distal'nogo prikusa* [Features of the position and the role of canines in the formation of distal occlusion]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2013, no. 1, p. 66.

12. Ishmuratova A.F., Anokhina A.V., Sadykova T.I. *Rasprostranennost' zuboche-lyustnykh anomalii u podrostkov (po materialam g. Samary i Samarskoi oblasti)* [The prevalence of dentoalveolar anomalies of adolescents (based on the materials of the city of Samara and the Samara region)]. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie*, 2011, no. 2, pp. 18–22.

13. Ishmurzin P.V. *Vliyanie ortodonticheskogo lecheniya na pokazateli kachestva zhizni patsientov s disfunktsiei visochno-nizhnechelyustnogo sustava* [The impact of orthodontic treatment on the quality of life of patients with dysfunction of the temporomandibular joint]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2012, vol. 11, no. 1 (40), pp. 41–43.

14. Ishmurzin P.V. *Disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava, assotsirovannaya s zuboche-lyustnymi anomaliami u lits molodogo vozrasta (printsipy i metody ortodonticheskoi korrektsii) avtoref. dis. ... dok. med. nauk* [Temporomandibular joint dysfunction associated with dentoalveolar anomalies of adults (principles and methods of orthodontic correction). Abstract of Doct. Diss.]. Perm, 2013.

15. Ishmurzin P.V. *Izmenenie esteticheskikh parametrov litsa u patsientov s transversal'nymi anomaliami okklyuzii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* [Changes of the aesthetic parameters of the face in patients with transversal occlusion anomalies. Abstract of Cand. Diss.]. Perm, 2005.

16. Ishmurzin P.V., Danilova M.A. *Funktsional'nye narusheniya u patsientov s transversal'nymi anomaliami okklyuzii* [Functional disorders of patients with transversal occlusion anomalies]. *Ortodontiya*, 2004, no. 3-4, p. 47.

17. Ishmurzin P.V., Kon'kova A.M. *Otsenka estetiki profilya nazolabial'nogo kompleksa u lits molodogo vozrasta* [Evaluation of the aesthetics of the profile of the nasolabial complex of young people]. *Problemy stomatologii*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 106–109.

18. Davydov B. N., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V. et al. *Kompleksnaya otsenka fiziologicheskoi okklyuzii postoyannykh zubov u lyudei s razlichnymi gnaticeskimi, dental'nymi tipami litsa i zubnykh dug* [Integral assessment of physiological occlusion of permanent teeth in people with various gnathic, dental types of faces and dental arches]. *Meditsinskii alfavit*, 2017, vol. 3 (*Stomatologiya*), no. 24, pp. 51–55.

19. Kon'kova A.M., Danilova M.A., Ishmurzin P.V. *Vozmozhnosti korrektsii kontura profilya gub u patsientov s distal'ny okklyuziei zubnykh ryadov* [Possibilities of correcting the contour of the lip profile of patients with distal occlusion of the dentition]. *Dental Forum*, 2018, no. 4, p. 29.

20. Danilova M.A., Ishmurzin P.V., Megrabyan O.A. et al. *Modeli rosta zuboche-lyustno-litsevogo kompleksa u lits s retro- i mikrognatiei nizhnei chelyusti* [Growth models of the dentofacial complex of individuals with retro- and micrognathia of the mandible]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2022, vol. 25, no. 1, pp. 74–80.

21. Pavlova E.P. *Osobennosti diagnostiki i planirovaniya ortodonticheskogo lecheniya patsientov s anomaliami prikusa v sagital'noi ploskosti s uchedom polozheniya klykov: avtoref. t. dis. ... kand. med. nauk* [Features of diagnosis and planning of orthodontic treatment of patients with malocclusion of the sagittal plane, taking into account the position of the canines. Abstract of Cand. Diss.]. Nizhni Novgorod, 2013, 22 p.

22. Persin L.S. *Vidy zuboche-lyustnykh anomalii i ikh klassifitsirovanie* [Types of dental anomalies and their classification]. Moscow, 2006, 27 p.

23. Persin L.S., ed. *Ortodontiya. Natsional'noe rukovodstvo: v 2 t. T. 2. Lechenie zuboche-lyustnykh anomalii* [Orthodontics. National leadership. 2 vols. Vol. 2: Treatment of dentoalveolar anomalies]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 376 p.

24. Persin L.S., Lendengol'ts Zh.A., Karton E.A., Vagapov Z.I. *Tsefalometricheskoe obosnovanie ortodonticheskogo diagnoza* [Cephalometric substantiation of orthodontic diagnosis]. Moscow, Pekan Bloknout Publ., 2010, 84 p.
25. Stepanov, G.V. *Kompleksnaya diagnostika i lechenie anomalii prikusa pri zuboal'veolyarnom ukorochenii: avtoref. dis. dok. med. nauk* [Comprehensive diagnosis and treatment of malocclusion of dentoalveolar shortening. Abstract of Doct. Diss.]. Samara, 2011.
26. Ul'yanova, L.G., Postnikov M.A., Stepanov G.V. *Vestibulyarnoe polozhenie klykov verkhnei chelyusti pri mezial'noi okklyuzii* [Vestibular position of the maxillary canines at mesial occlusion]. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*, 2017, vol. 1-2, pp. 159–161.
27. Khoroshilkina, F.Ya. *Ortodontiya. Defekty zubov, zubnykh ryadov, anomalii prikusa, morfofunktsional'nye narusheniya v chelyustno-litsevoi oblasti i ikh kompleksnoe lechenie* [Orthodontics. Defects of teeth, dentitions, malocclusion, morphofunctional disorders of the maxillofacial area and their complex treatment]. Moscow, MIA Publ., 2010, 592 p.
28. Aksakalli S., Demir A. Facial soft tissue changes after orthodontic treatment. *Niger J Clin Pract.*, 2014, vol. 17, pp. 282–286.
29. Alqerban A., Jacobs R., Fieuws S. Comparison of two cone beam computed tomographic systems versus panoramic imaging for localization of impacted maxillary canines and detection of root resorption. *Eur J Orthod.*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 93–102.
30. Baccetti T., Sigler L.M., McNamara J.A. An RCT on treatment of palatally displaced canines with RME and/ or a transpalatal arch. *European Journal of Orthodontics.*, 2011, vol. 33, no. 6, pp. 601–607.
31. Becker A. *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth*. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2012, p. 456.
32. Burnett, S.E., Weets Ja.D. Maxillary canine-first premolar transposition in two Native American skeletal samples from New Mexico. *American Journal of Physical Anthropology*, 2001, vol. 116, no. 1, pp. 45–50.
33. Burstone C.J., Choy K. *The biomechanical foundation of clinical orthodontics*. Quintessence Publ., 2015, 580 p.
34. Camilleri S. Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *European Journal of Orthodontics*, 2005, vol. 27, no. 5, p. 450.
35. Ely N.J., Sherriff M., Cobourne M.T. Dental transposition as a disorder of genetic origin. *European Journal of Orthodontics*, 2006, vol. 28, no 2, p. 145.
36. Koca B. Quality control of orthodontic treatment – using ICON – Index of complexity, outcome and need. The Institute of Odontology, Karolinska Institutet, 2012, p. 22.
37. Krey K.F., Dannhauer K.H. Morphometric analysis of facial profile in adults. *J. Orofac. Orthop.*, 2008, vol. 69, no. 6, pp. 424–436.
38. Miresmaeili A., Farhadian N., Mollabashi V., Yousefi F. Web-based evaluation of experts' opinions on impacted maxillary canines forced eruption using CBCT. *Dental Press J Orthod.*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 163–169.
39. Milutinovic J., Zelic K., Nedeljko N. Evaluation of Facial Beauty Using Anthropometric Proportions. *The Scientific World Journal*, 2014, vol. 2014, p. 8.
40. Panossian A.J., Block M.S. Evaluation of the smile: facial and dental considerations. *Oral Maxillofac. Surg.*, 2010, vol. 68, no. 3, pp. 547–554.
41. Proffit W.R., Fields H.W.Jr., Sarver D.M. *Contemporary Orthodontics*. 5th ed. Elsevier, 2012, 617 p.
42. Smailienė D., Sidlauskas A., Lopatiene K., Guzevicienė V., Juodzbalsys G. Factors Affecting Self-Eruption of Displaced Permanent Maxillary Canines. *Medicina (Kaunas)*, 2011, vol. 47, no. 3.
43. Svedstrom-Oristo A. Morphological and functional analysis of occlusion in permanent dentition. *The European Journal of Orthodontics*, 2004, vol. 23, no. 4.
44. Van Der Linden D., Frans P.G.M. *Dvelopment of the Human Dentition*. Quintessence Publ. Comp. Inc, 2016, 240 p.
45. Ulyanova L.G., Postnikov M.A., Stepanov G.V. et al. Pelotherapy in orthodontic treatment of patients with mesial occlusion and vestibular position of permanent maxillary canine teeth. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2017, vol. 12, no. S11, pp. 9129–9136.
46. Zhou G., Li M.H., Lu H.T. et al. No inferiority of Tonbridge thrombectomy device for acute thrombus retrieval compared with Solitaire device: An experimental evaluation with a canine distal external carotid-maxillary artery occlusion model. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2018, vol. 10, no. 11.

DARYA A. RUSANOVA – Post-Graduate Student, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Russia, Perm (rurusanovs@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1321-4871>).

Формат цитирования: Русанова Д.А. К вопросу об аномалиях положения клыков верхней челюсти в период постоянного прикуса (аналитический научный обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 40–49. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-40-49.

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, Л.М. МЕРКУЛОВА,
Г.Ю. СТРУЧКО, И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА, А.А. КОТЁЛКИНА

РОЛЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ (обзор литературы)

Ключевые слова: метастазирование, канцерогенез, рак, надпочечники, кортизол, андрогены, эстроген, прогестерон, альдостерон, адреналин, норадреналин.

Онкопатология является одной из главных причин смертности населения. Непосредственной причиной смерти пациента при раке является метастазирование. Изучение данного патологического процесса затруднено ввиду бессимптомности течения метастатического процесса, неспецифичности основных клинических анализов, невозможности прижизненного изучения процесса метастазирования. В связи с этим исследуются лабораторные модели метастазирования, которые могут быть связаны как с непосредственным введением штаммов опухоли в орган, так и с возникновением метастазов при экспериментальном канцерогенезе. Актуальным остается вопрос изучения эндокринной системы и ее влияния на процессы метастазирования. Одним из органов, реагирующих на изменения внутренней среды, являются надпочечники. Кора надпочечников играет важную роль в гомеостазе организма, контролируя количество кортизола, альдостерона и половых гормонов (андрогенов и в незначительном количестве эстрогенов), в то время как мозговой слой надпочечников контролирует стресс-реакции путем высвобождения адреналина и норадреналина. Каждый из синтезируемых надпочечниками гормонов так или иначе участвует в процессах канцерогенеза и метастазирования. Так, кортизол, один из гормонов коры надпочечников, обладает выраженным иммуносупрессивным действием, влияет на скорость клеточной пролиферации, ангиогенез, дифференцировку и апоптоз, деструктивно действует на соединительную ткань. Увеличение в крови катехоламинов приводит к повреждению биологических мембран, что стимулирует адгезию и экстравазацию опухолевых клеток. Кроме того, катехоламины стимулируют лимфопролиферацию. Половые гормоны влияют не только на гормональнозависимые опухоли половой системы путем стимуляции роста клеток, усиления неконтролируемой пролиферации клеток и ангиогенеза, но и на опухоли других органов. Альдостерон, воздействуя на сосудистую стенку, способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло и распространению их по организму.

В настоящее время онкологические заболевания являются второй причиной смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на достижения науки и медицины, ранняя диагностика злокачественных заболеваний затруднена. Основной причиной смерти при злокачественных новообразованиях, а иногда и их первым клиническим проявлением является образование метастазов, механизм развития которых до сих пор полностью не изучен. Рассмотрение этих процессов является одной из важнейших задач онкологии, для решения которой разрабатываются различные модели метастазирования.

Метастазирование является наиболее деструктивным аспектом опухолевого процесса для организма и основной причиной неэффективности лечения [18]. Механизм метастазирования включает в себя следующие этапы: приобретение опухолевыми клетками свойств проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, циркуляцию в крови, экстравазацию в органы и разрастание в них, что создает новые клинически значимые метастатические очаги [38]. Эти сложные процессы включают различные взаимодействия между злокачественными клетками и их предшественниками, в том числе в микроокружении исходной

опухоли и органа, в котором образуются метастазы [25]. Отсутствие достоверных знаний о патогенезе распространения опухолевых клеток делает невозможной раннюю диагностику злокачественного процесса, вследствие этого метастазы продолжают выявляться на последней стадии, когда эффективная помощь пациенту уже практически невозможна [45].

Исследования метастазов на пациентах ограничены по нескольким причинам. В основном это связано с поздним обращением больных за медицинской помощью вследствие бессимптомного течения метастатического процесса. Общеклинические и биохимические анализы крови можно проводить на любой стадии развития злокачественного новообразования, но, к сожалению, их результаты зачастую малоинформативны и неспецифичны. Изучение метастазов, удаленных во время операции, позволяет получить информацию о содержании биологически активных веществ в материалах при их взятии, но в то же время не позволяет контролировать динамику процесса роста, сравнивать полученные результаты со здоровыми тканями. Чтобы ответить на вопросы специалистов и ученых, необходимо проведение экспериментальных исследований. Моделирование рака в эксперименте позволяет изучить опухоли и определить основные закономерности злокачественного роста, характерные для животных и человека.

Пригодность моделей метастазирования *in vivo* зависит от точности, с которой они имитируют болезнь человека. На сегодняшний день есть два основных метода моделирования метастазов. Первый экспериментальный, или искусственный, включает в себя модели, при которых штаммы вводятся непосредственно в организм или в сосуд [20, 26, 32, 39]. Второй способ моделирования метастазирования называется спонтанным. В этом случае метастазы образуются из первичных солидных опухолей, которые можно получить различными способами. В частности, к этой группе относятся модели, использующие канцерогены [12, 16, 17].

Изменения внутренней среды, способствующие распространению метастазированию новообразования, часто являются следствием гормональных нарушений в организме, нарушений регуляторных связей между периферическими и центральными эндокринными органами [3]. Рост опухоли в организме является своеобразным стрессом. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы являются основой реакции организма на любой стресс [40]. В обеих системах важную роль играют надпочечники.

Надпочечники представляют собой парные эндокринные органы, в строении которых различают корковое и мозговое вещество. В корковом веществе различают три зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую. Клетки каждой зоны вырабатывают гормоны, отличающиеся по химическому составу и физиологическому действию. В клубочковой зоне вырабатываются минералокортикоиды, основным из которых является альдостерон, в пучковой зоне образуются глюкокортикоиды, к которым относятся гидрокортизон и кортикостерон, в сетчатой зоне – половые гормоны: андрогены, эстроген и прогестерон. В мозговом веществе надпочечников синтезируются адреналин и норадреналин. Все гормоны, секретируемые надпочечниками, так или иначе влияют на метастазирование опухолей. Организм отвечает на раздражитель в первую очередь повышением синтеза адренкортикотропного гормона в гипофизе, что приводит к усилению выработки глюкокортикоидных гормонов. Увеличение катехоламинов,

синтезируемых симпатической нервной системой и мозговым слоем надпочечников, также может быть вызвано и хроническим стрессом вследствие злокачественного процесса [19]. При хроническом стрессе большинство физиологических систем испытывают негативное воздействие пролонгированного действия глюкокортикоидов и катехоламинов [19].

Кортизол преобладает среди глюкокортикоидов у человека. Он является ведущим клеточным, тканевым и органным биорегулятором, который влияет на важные события при злокачественной патологии, такие как активность иммунной системы, скорость клеточной пролиферации, ангиогенез, дифференцировку и апоптоз [40]. Опытным путем выявлено, что одним из механизмов канцерогенного действия глюкокортикоидов является их иммуносупрессивное действие за счет подавления иммунных реакций опухолевых клеток, главным образом NK-клеток [19, 35]. Глюкокортикоиды индуцируют стабильный фенотип опухоли, благодаря чему способствуют быстрому росту и метастазированию некоторых солидных опухолей [27, 34]. В то же время высокий уровень глюкокортикоидов деструктивно влияет на соединительную ткань, что может способствовать метастазированию опухолей [27]. Глюкокортикоиды блокируют апоптоз в клетках опухолей (рак молочной железы, яичников и шейки матки) [40], повышают пролиферацию клеток рака молочной железы [30], могут включать гены выживания, которые позволяют клеткам злокачественных образований молочной железы, шейки матки и легких ускользать от действия химиотерапии [41]. Опытным путем доказано, что дексаметазон снижает чувствительность гепатоцеллюлярных и колоректальных опухолей к цитотоксической терапии [44], что способствует росту рака. А локально синтезируемые стероиды в тканях могут оказывать местное иммуносупрессивное действие без проникновения в кровь, способствуя тем самым инвазии и метастазированию опухолевых клеток [4, 15]. В злокачественных тканях стероиды обладают не только эндокринными, но и паракринными свойствами, придавая ряд функций местным факторам роста (EGF, FGF, NGF, VEGF, IGF1, PDGF и TGF) [13]. Повышение уровня гормона в сыворотке крови выше нормы после проведенной терапии является предиктором развития рецидива заболевания.

В зависимости от локализации рака концентрация кортизола меняется по-разному [8, 9, 11]. Например, при злокачественных образованиях матки, молочной железы, носоглотки, неходжкинских лимфомах увеличение уровня кортизола фиксируется практически у всех больных. Однако при раке легких, почек и при меланоме кожи уровень кортизола изменяется у меньшего количества пациентов. Исключением являются пациенты с метастазами в головной мозг – у них уровень кортизола значительно снижается и при этом не зависит от локализации первичного очага [1, 9, 10]. В то же время уровень кортизола в сыворотке крови у больных раком молочной железы с внутрилегочными метастазами не отличается от нормы. Глиобластомы, менингиомы и метастазы рака молочной железы демонстрируют высокие уровни кортизола [5]. У пациенток со злокачественными новообразованиями тела матки все стадии заболевания сопровождаются гиперпродукцией кортизола надпочечниками.

Установлено, что изменение циркадных ритмов глюкокортикоидов связано с неблагоприятным прогнозом для больных с метастазами в печень при колоректальном раке и раке молочной железы [23, 31]. При опухолях молочной железы летальность на ранних стадиях регистрируется у пациенток с «плоскими» ритмами. В то время как пациенты с метастазами в молочные железы имеют ритмические профили кортизола [37].

Известно, что кортизол может работать однонаправленно с катехоламинами при развитии рака. Так, в клетках рака легких кортизол повышает количество β -адренорецепторов и накопление цАМФ [33]. Кроме того, кортизол может оказывать противоположное катехоламинам действие. Например, в отличие от норадреналина, при его воздействии снижаются уровни металлопротеиназы и неоангиогенеза при раке, в частности яичников [29].

Катехоламины оказывают многогранное воздействие на различные звенья иммунной системы, иногда их эффекты совпадают. Так, было обнаружено, что норадреналин усиливает лимфопрлиферацию. Все катехоламины могут стимулировать функциональную активность Т-хелперов [14]. Адреналин и норадреналин, действуя через определенные адренорецепторы, способствуют злокачественному росту [22]. В норме катехоламины снижают проницаемость кровеносных сосудов. Однако при гиперкатехоламинемии происходит повреждение эндотелия сосудов. Это способствует экстравазации и адгезии опухолевых клеток, что усиливает метастатический процесс [2].

Половые гормоны влияют, в основном, на рост и метастазирование злокачественных процессов органов репродуктивной системы. Была обнаружена прямая зависимость между высокой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов в первичной опухоли и эстрогензависимой прогрессией опухоли [40]. Кроме того, при злокачественной патологии могут появляться изменения рецепторов. В результате глюкокортикоиды способствуют росту опухолевых клеток [46]. Эстрогены стимулируют рост клеток молочной железы и усиливают их дифференцировку и апоптоз, а также распространение метастазов [13]. В частности, эстрадиол может вызывать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ангиогенез через лиганд-зависимую активность рецепторов эстрогенов [24], он обладает промоторным действием, поддерживающим рост клеток с мутациями [43]. Тестостерон усиливает неоангиогенез при раке предстательной железы путем увеличения выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [36].

Экспериментально доказано, что половые гормоны участвуют в злокачественном перерождении и других тканей. Так, J.J. Li et al. (1995) показали на практике, что эстрогены вызывают опухоли почек у самцов золотистых хомячков, в основном за счет пролиферации эпителия почечных канальцев. Синтетический эстрадиол – этинилэстрадиол стимулирует рост рака печени у крыс [42]. 16 α ОНЕ1 является вероятным гепатоканцерогеном, ингибируя активность эстроген-сульфотрансферазы [21]. Изменение уровня половых гормонов в сыворотке крови при гормональнонезависимых опухолях обнаружено и в клинических исследованиях. Например, развитие колоректального рака сопровождается повышением концентрации эстрогенов, резким уменьшением или увеличением уровня тестостерона [6]. Повышенная концентрация тестостерона является при гепатоцеллюлярной карциноме [28].

Альдостерон может непосредственно влиять на сосудистую стенку путем возникновения дисфункции эндотелия, местного воспаления и оксидативного стресса в сосудистой стенке, что способствует экстравазации клеток опухоли и дальнейшему их распространению [7].

Таким образом, надпочечники играют важную роль в процессах канцерогенеза и метастазирования злокачественных опухолей различной локализации. В отсутствие полной информации об участии надпочечников в прогрессировании,

метастазировании опухолей требуются дальнейшие исследования. Их цитологическое и гистологическое исследование может дать толчок к изучению механизмов метастазирования, найти ответы на многие вопросы современной онкологии и послужить основой для ранней диагностики метастазов.

Литература

1. Айрапетов К.Г. Состояние тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза у онкологических больных, страдающих метастатической болезнью головного мозга // Клиническая практика. 2011. Т 1(2). С. 79–83.
2. Бащицкий К.П., Воронцова А.Л., Лисняк И.А. Метастазирование опухолей. Патогенетические аспекты. Киев: Наук. думка, 1991. 199 с.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с.
4. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 1(16). С. 13–22.
5. Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 11(135). С. 53–58.
6. Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Донцов В.А., Аверкин М.А., Погорелова Ю.А. Колоректальный рак и половые гормоны: содержание в крови больных с одиночным, рецидивным и первично-множественным процессом // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-3. С. 517–521.
7. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 1 // Украинский кардиологический журнал. 2012. № 3. С. 105–129.
8. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Владимировна Л.Ю., Анапалян В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2009. Т. 4(34). С. 52–56.
9. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 270.
10. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 81–86.
11. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г., Фаенсон А.В., Гончаров С.И., Погорелова Ю.А. Состояние некоторых звеньев гормонального гомеостаза у больных раком простаты // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-5. С. 964–970.
12. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Иммуногистохимическая характеристика апоптоза и клеточной пролиферации в тимусе при экспериментальной опухоли толстой кишки // Иммунология. 2012. Т. 6 (33). С. 303–305.
13. Резников А.Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал НАМН Украины. 2014. Т. 4(20). С. 426–438.
14. Релина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунно-компетентных клеток // Экология человека. 2008. № 2. С. 30–33.
15. Рукша Т.Г. Ферменты метаболизма стероидов при меланоцитарных новообразованиях кожи // Сибирский онкологический журнал. 2009. №S2. С. 166–167.
16. Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Моххамед З. Морфофункциональное состояние надпочечников в ранние сроки после экспериментального удаления селезенки / ВИНИТИ, 2003. 15 с. Деп. в ВИНИТИ 17.04.03. № 740-B2003.
17. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Драндрова Е.Г., Мухаммад З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей желудочно-кишечного тракта на фоне иммунной недостаточности // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 450–456.
18. Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко П.В. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний // Иммунология. 2013. Т. 5(34). С. 282–286.
19. Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Dhabhar F.S., Sephton S.E., McDonald P.G., Stefanek M., Sood A.K. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.*, 2006, vol. 6(3), pp. 240–248. DOI: 10.1038/nrc1820.

20. Bocuk D., Wolff A., Petra Krause P., Salinas G., Bleckmann A., Hackl C., Beissbarth T., Koenig S. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer*, 2017, vol. 17(1), p. 342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
21. Campisi I., Granata O.M., Cocciadiferro L., Calabrò M., Polito L.M., Carruba G. 16 alpha-hydroxyestrone inhibits estrogen sulfotransferase activity in human liver cancer cells. *Annals of the New-York academy of sciences*, 2009, vol. 1155, pp. 237–241. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03694.x.
22. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 2009, vol. 69(9), pp. 3727–3730. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
23. Filipinski E., King V.M., Li X., Granda T.G., Mormont M.Ch., Liu X., Claustrat B., Hastings M.H., Levi F. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, vol. 94(9), pp. 690–697. DOI: 10.1093/jnci/94.9.690.
24. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 76(3), pp. 328–331. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.030.
25. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, vol. 127(4), pp. 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
26. Hatwell C., Zappa M., Wagner M., Michoux N., Paradis V., Vilgrain V., Maggiori L., Panis Y. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2014, vol. 13(3), pp. 301–308. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
27. Herr I., Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet. Oncol.*, 2006, vol. 7(5), pp. 425–430. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70694-5.
28. Lukanova A., Becker S., Hüsing A., Schock H. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int. J. Cancer*, 2014, vol. 134(1), pp. 164–173. DOI: 10.1002/ijc.28342.
29. Lutgendorf S.K., Costanzo E., Bradley S., Rainwater K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2003, vol. 9(12), pp. 4514–4521.
30. Moreno-Smith M., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*, 2010, vol. 6(12), pp. 1863–1881. DOI: 10.2217/fon.10.142.
31. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P., Giacchetti S. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6(8), pp. 3038–3045.
32. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H., Oka Y. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med. J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
33. Nakane T., Szentendrei T., Stern L., Virmani M. et al. Effects of IL-1 and cortisol on beta-adrenergic receptors, cell proliferation, and differentiation in cultured human A549 lung tumor cells. *J. Immunol.*, 1990, vol. 145(1), pp. 260–266.
34. Obrador E., Valles S.L., Benloch M., Sirerol J.A. et al. Glucocorticoid receptor knockdown decreases the antioxidant protection of B16 melanoma cells: an endocrine system-related mechanism that compromises metastatic cell resistance to vascular endothelium-induced tumor cytotoxicity. *PLoS One.*, 2014, vol. 9(5), pp. e96466. DOI: 10.1371/journal.pone.0096466.
35. Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, 2004, vol. 5(10), pp. 617–625. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
36. Reznikov A., Chaykovskaya L., Polyakova L., Sachynska O. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on testosterone-stimulated prostate of castrated rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2012, vol. 3, pp. 161–173. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v3.i2.70.
37. Sephton S.E., Sapolsky R.M., Kraemer H.C., Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, vol. 92(12), pp. 994–1000. DOI: 10.1093/jnci/92.12.994.
38. Shibue T., Weinberg R.A. Metastatic colonization: settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment. *Semin. Cancer Biol.*, 2011, vol. 21(2), pp. 99–106. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.003.
39. Strowitzki M.J., Dold S., Von Heesen M., Körbel C., Scheuer C., Moussavian M.R., Schilling M.K., Kollmar O., Menger M.D. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis*, 2014, vol. 31(7), pp. 795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
40. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun.*, 2013, vol. 30 Suppl(0), pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
41. Wu W., Chaudhuri S., Brickley D.R., Pang D., Karrison T., Conzen S.D. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64(5), pp. 1757–1764. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2546.

42. Yager J.D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2000, vol. (27), pp. 67–73.

43. Yue W., Yager J.D., Wang J.P., Jupe E.R., Santen R.J. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 2013, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.001.

44. Zhang C., Kolb A., Mattern J., Gassler N., Wenger T., Herzer K., Debatin K-M., Büchler M., Friess H., Rittgen W., Edler L., Herr I. Dexamethasone desensitizes hepatocellular and colorectal tumours toward cytotoxic therapy. *Cancer Lett.*, 2006, vol. 242(1), pp. 104–111. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.10.037.

45. Zhang Y., Davis C., Janney C., Peña M.M.O., Ryan J. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2013, vol. 30(7), pp. 903–918. DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8.

46. Zhao X.Y., Malloy P.J., Krishnan A.V., Swami S., Navone N.M., Peehl D.M., Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.*, 2000, vol. 6(6), pp. 703–706. DOI: 10.1038/76287.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

МЕРКУЛОВА ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (merkulova192@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

NATALIA Yu. TIMOFEEVA, NATALIA V. BUBNOVA, LARISA M. MERKULOVA,
GLEB Yu. STRUCHKO, IRINA S. STOMENSKAYA,
OLGA Yu. KOSTROVA, ANASTASIIA A. KOTELKINA

THE ROLE OF THE ADRENAL GLANDS IN TUMOR METASTATIC SPREADING (literature review)

Keywords: metastatic spreading, carcinogenesis, cancer, adrenal glands, cortisol, androgens, estrogen, progesterone, aldosterone, adrenaline, noradrenaline.

Oncopathology is one of the main mortality causes in the population. The immediate cause of death in a patient with cancer is metastatic spreading. The study of this pathological process is difficult due to asymptomatic course of the metastatic process, non-specificity of the main clinical analyses, impossibility of in-life studying the process of metastatic spreading. For this reason, laboratory models of metastatic spreading are being investigated, which can

be connected both with direct introduction of tumor strains into the organ and with the development of metastases during experimental carcinogenesis. The issue of studying the endocrine system and its influence on the processes of metastatic spreading remains relevant. One of the organs that react to changes in the internal environment is the adrenal glands. The adrenal cortex plays an important role in the body's homeostasis, controlling the amount of cortisol, aldosterone and sex hormones (androgens and a small amount of estrogens), while the adrenal medulla controls stress reactions by discharging adrenaline and norepinephrine. Each of the hormones synthesized by the adrenal glands is somehow involved in the processes of carcinogenesis and metastatic spreading. Thus, cortisol, one of the hormones formed in the adrenal cortex, has a pronounced immunosuppressive effect, it affects the rate of cell proliferation, angiogenesis, differentiation and apoptosis, has a destructive effect on connective tissue. An increase in catecholamines in the blood leads to the damage to biological membranes, which stimulates adhesion and extravasation of tumor cells. In addition, catecholamines stimulate lymphoproliferation. Sex hormones affect not only hormone-dependent tumors of the reproductive system by stimulating cell growth, enhancing uncontrolled cell proliferation and angiogenesis, but tumors of other organs as well. Aldosterone, acting on the vascular wall, promotes the penetration of tumor cells into the vascular bed and their spread throughout the body.

References

1. Airapetov K.G. *Sostoyanie tireoidnogo i glyukokortikoidnogo gomeostaza u onkologicheskikh bol'nykh, stradayushchikh metastaticheskoi bolezn'yu golovnoho mozga* [The state of thyroid and glucocorticoid homeostasis in cancer patients suffering from metastatic brain disease]. *Klinicheskaya praktika*, 2011, vol. 1(2), pp. 79-83.
2. Balickii K.P., Voroncova A.L., Lisnjak I.A. *Metastazirovanie opuholei. Patogeneticheskie aspekty* [Metastasis of tumors. Pathogenetic aspects]. Kiev, 1991, 199 p.
3. Bershtejn, L.M. *Onkoendokrinologija: tradicii, sovremennosty i perspektivy* [Oncoendocrinology: traditions, modernity and prospects]. St. Petersburg, Nauka Publ., 2004, 340 p.
4. Goncharov N.P., Kacija G.V. *Degidroepiandrosteron: biosintez, metabolizm, biologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie (analiticheskij obzor)* [Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review)]. *Andrologiy i genital'naya khirurgiya*, 2015, no. 1(16), pp. 13-22.
5. Kit O.I., Kaplieva I.V., Franciianc E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A. *Osobennosti tireoidnogo statusa pri eksperimental'nom metastazirovanii v pecheni* [Features of the thyroid status in experimental liver metastasis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya*, 2016, no. 11(135), pp. 53-58.
6. Kit O.I., Kozlova M.B., Franciianc E.M., Nikipelova E.A., Doncov V.A., Averkin M.A., Pogorelova Yu.A. *Kolorektal'nyi rak i polovye gormony: sodержanie v krvi bol'nykh s odinochnym, retsidivnym i pervichno-mnozhestvennym processom* [Colorectal cancer and sex hormones: the content in the blood of patients with a single, recurrent and primary multiple process]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7-3, pp. 517-521.
7. Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus' V.V. *Renin-angiotenzinovaya sistema v kardial'noi patologii. Chast' 1* [Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential and endocrine hypertension. Part 1]. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*, 2012, no. 3, pp. 105-129.
8. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Vladimirova L.Yu., Anapalian V.H., Bandovkina V.A., Svetickaya Ya.V., Kuchkina L.P., Bosenko E.S., Logvinenko A.A. *Tireoidnyi i glyukokortikoidnyi status u bol'nykh so zlokachestvennoi i dobrokachestvennoi patologiei molochnykh zhelez* [Thyroid and glucocorticoid status of patients with malignant and benign pathology of the breast]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, no. 4(34), pp. 52-56.
9. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Salatova A.M. *Osobennosti paraneoplasticheskikh narushenii tireoidnogo i glyukokortikoidnogo statusa u bol'nykh s raznoi lokalizatsiei opukholi* [Features of paraneoplastic disorders of thyroid and glucocorticoid status in patients with different tumor localization]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 6, p. 270.
10. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. *Pervichnye opukholi i ikh metastazy v golovnoi mozg: osobennosti vliyaniya na sistemnyi status tireoidnykh gormonov i kortizola* [Primary tumors and their brain metastases: features of the effect on the systemic status of thyroid hormones and cortisol]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7(1), pp. 81-86.
11. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G., Faenson A.V., Goncharov S.I., Pogorelova Yu.A. *Sostoyanie nekotorykh zven'ev gormonal'nogo gomeostaza u bol'nykh rakom prostaty* [The state of some parts of hormonal homeostasis in patients with prostate cancer]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7(5), pp. 964-970.

12. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Ju. *Immunogistohimicheskaya kharakteristika apoptoza i kletочноi proliferatsii v timuse pri eksperimental'noi opukholi tolstoi kishki* [Immunohistochemical characteristics of apoptosis and cell proliferation in the thymus in experimental colon tumors]. *Immunologiya*, 2012, no. 6 (33), pp. 303–305.
13. Reznikov A.G. *Gormony i rak: mekhanizmy kantserogeneza, rosta i rezistentnosti k endokrinnoi terapii (obzor literatury i sobstvennykh issledovaniy)* [Hormones and cancer: mechanisms of carcinogenesis, growth and resistance to endocrine therapy (review of literature and own research)]. *Zhurnal NAMN Ukraїni*, 2014, no. 4(20), pp. 426–438.
14. Repina V.P. *Vliyanie razlichnykh koncentratsii kateholaminov na funkcionirovanie immuno-kompetentnykh kletok* [Effect of different catecholamine concentrations on the functioning of immunocompetent cells]. *Ekologija cheloveka*, 2008, no. 2, pp. 30–33.
15. Ruksha T.G. *Fermenty metabolizma steroidov pri melanocitarnykh novoobrazovaniyakh kozhi* [Enzymes of steroid metabolism in melanocytic neoplasms of the skin]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, no. 2, pp. 166–167.
16. Stomenskaya I.S., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mοhamed Z. *Morfofunktsional'noe sostoyanie nadpochechnikov v rannie sroki posle eksperimental'nogo udaleniya selezenki* [Morphofunctional state of the adrenal glands in the early stages after experimental removal of the spleen]. *Deponirovannaya rukopis'* [Deposited manuscript from 17.04.03]. No. 740-V2003, 2003. 15 p.
17. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V., Kostrova O.Ju., Mikhailova M.N., Drandrova E.G., Muhammad Z. *Morfologicheskaja i immunogistohimicheskaja harakteristika opuholej zheludochno-kishechnogo trakta na fone immunnog nedostatocnosti* [Morphological and immunohistochemical characteristics of tumors of the gastrointestinal tract against the background of immune insufficiency]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 450–456.
18. Holodenko I.V., Doronin I.I., Holodenko R.V. *Opuholevye modeli v izuchenii onkologicheskikh zabolevanii* [Tumor models in the study of oncological diseases]. *Immunologiya*, 2013, no. 5(34), pp. 282–286.
19. Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Dhabhar F.S., Sephton S.E., McDonald P.G., Stefanek M., Sood A.K. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.*, 2006, vol. 6(3), pp. 240–248. DOI: 10.1038/nrc1820.
20. Bocuk D., Wolff A., Petra Krause P., Salinas G., Bleckmann A., Hackl C., Beissbarth T., Koenig S. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer*, 2017, vol. 17(1), p. 342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
21. Campisi I., Granata O.M., Coccidiferro L., Calabrò M., Polito L.M., Carruba G. 16 alpha-hydroxyestrone inhibits estrogen sulfotransferase activity in human liver cancer cells. *Annals of the New-York academy of sciences*, 2009, vol. 1155, pp. 237–241. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03694.x.
22. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 2009, vol. 69(9), pp. 3727–3730. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
23. Filipksi E., King V.M., Li X., Granda T.G., Mormont M.Ch., Liu X., Claustrat B., Hastings M.H., Levi F. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, vol. 94(9), pp. 690–697. DOI: 10.1093/jnci/94.9.690.
24. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 76(3), pp. 328–331. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.030.
25. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, vol. 127(4), pp. 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
26. Hatwell C., Zappa M., Wagner M., Michoux N., Paradis V., Vilgrain V., Maggiori L., Panis Y. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2014, vol. 13(3), pp. 301-308. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
27. Herr I., Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet. Oncol.*, 2006, vol. 7(5), pp. 425–430. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70694-5.
28. Lukanova A., Becker S., Hüsing A., Schock H. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int. J. Cancer*, 2014, vol. 134(1), pp. 164-173. DOI: 10.1002/ijc.28342.
29. Lutgendorf S.K., Costanzo E., Bradley S., Rainwater K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2003, vol. 9(12), pp. 4514–4521.
30. Moreno-Smith M., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*, 2010, vol. 6(12), pp. 1863–1881. DOI: 10.2217/fon.10.142.
31. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P., Giacchetti S. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6(8), pp. 3038–3045.

32. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H., Oka Y. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med. J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
33. Nakane T., Szentendrei T., Stern L., Virmani M. et al. Effects of IL-1 and cortisol on beta-adrenergic receptors, cell proliferation, and differentiation in cultured human A549 lung tumor cells. *J. Immunol.*, 1990, vol. 145(1), pp. 260–266.
34. Obrador E., Valles S.L., Benlloch M., Sirerol J.A. et al. Glucocorticoid receptor knockdown decreases the antioxidant protection of B16 melanoma cells: an endocrine system-related mechanism that compromises metastatic cell resistance to vascular endothelium-induced tumor cytotoxicity. *PLoS One.*, 2014, vol. 9(5), pp. e96466. DOI: 10.1371/journal.pone.0096466.
35. Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, 2004, vol. 5(10), pp. 617–625. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
36. Reznikov A., Chaykovskaya L., Polyakova L., Sachynska O. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on testosterone-stimulated prostate of castrated rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2012, vol. 3, pp. 161–173. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v3.i2.70.
37. Sephton S.E., Sapolsky R.M., Kraemer H.C., Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, vol. 92(12), pp. 994–1000. DOI: 10.1093/jnci/92.12.994.
38. Shibue T., Weinberg R.A. Metastatic colonization: settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment. *Semin. Cancer Biol.*, 2011, vol. 21(2), pp. 99–106. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.003.
39. Strowitzki M.J., Dold S., Von Heesen M., Körbel C., Scheuer C., Moussavian M.R., Schilling M.K., Kollmar O., Menger M.D. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis*, 2014, vol. 31(7), pp. 795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
40. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun.*, 2013, vol. 30 Suppl(0), pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
41. Wu W., Chaudhuri S., Brickley D.R., Pang D., Karrison T., Conzen S.D. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64(5), pp. 1757–1764. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2546.
42. Yager J.D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2000, vol. (27), pp. 67–73.
43. Yue W., Yager J.D., Wang J.P., Jupe E.R., Santen R.J. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 2013, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.001.
44. Zhang C., Kolb A., Mattern J., Gassler N., Wenger T., Herzer K., Debatin K.-M., Büchler M., Friess H., Rittgen W., Edler L., Herr I. Dexamethasone desensitizes hepatocellular and colorectal tumours toward cytotoxic therapy. *Cancer Lett.*, 2006, vol. 242(1), pp. 104–111. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.10.037.
45. Zhang Y., Davis C., Janney C., Peña M.M.O., Ryan J. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2013, vol. 30(7), pp. 903–918. DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8.
46. Zhao X.Y., Malloy P.J., Krishnan A.V., Swami S., Navone N.M., Peehl D.M., Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.*, 2000, vol. 6(6), pp. 703–706. DOI: 10.1038/76287.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

LARISA M. MERKULOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (merku-lova192@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Cheboksary, (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

ANASTASIIA A. KOTELKINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Котёлкина А.А. Роль надпочечников в метастазировании опухолей (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 50–60. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-50-60.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. ЗОНОВ, Е.Г. НАСЫРОВА, Е.А. ЛЕОНТЬЕВ
ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПОСЛЕ ТРЕНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЯ
У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19..... 1

И.А. СИДОРОВ, А.В. ДОБРОВ, Л.М. КАРЗАКОВА
НИСХОДЯЩИЙ ГНОЙНЫЙ МЕДИАСТИНИТ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ..... 9

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.И. ИЛЬИНА, В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ
РЕАКЦИЯ ФИБРОБЛАСТОВ, ТУЧНЫХ КЛЕТОК И КОЛЛАГЕНА ПЕЧЕНИ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АМИЛОИДОЗА..... 15

С.В. КУПРИЯНОВ, Ю.В. ПАРФЕНОВА, Л.М. СЕМЕНОВА
ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ..... 23

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**Н.В. ЖУРАВЛЕВА, В.Е. БАБОКИН, Е.В. БАРСУКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА,
Р.В. ФОМИНА, Н.А. КОМЕЛЯГИНА, Т.Л. СМИРНОВА, К.И. ПЛАТОНОВА,
Н.Д. УХТЕРОВА, Т.С. ЛУТКОВА, Л.Л. МАРКЕЛОВА**
ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 31

ОБЗОРЫ

Д.А. РУСАНОВА
К ВОПРОСУ ОБ АНОМАЛИЯХ ПОЛОЖЕНИЯ КЛЫКОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
В ПЕРИОД ПОСТОЯННОГО ПРИКУСА
(аналитический научный обзор литературы)..... 40

**Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, Л.М. МЕРКУЛОВА, Г.Ю. СТРУЧКО,
И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА, А.А. КОТЁЛКИНА**
РОЛЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ
(обзор литературы)..... 50