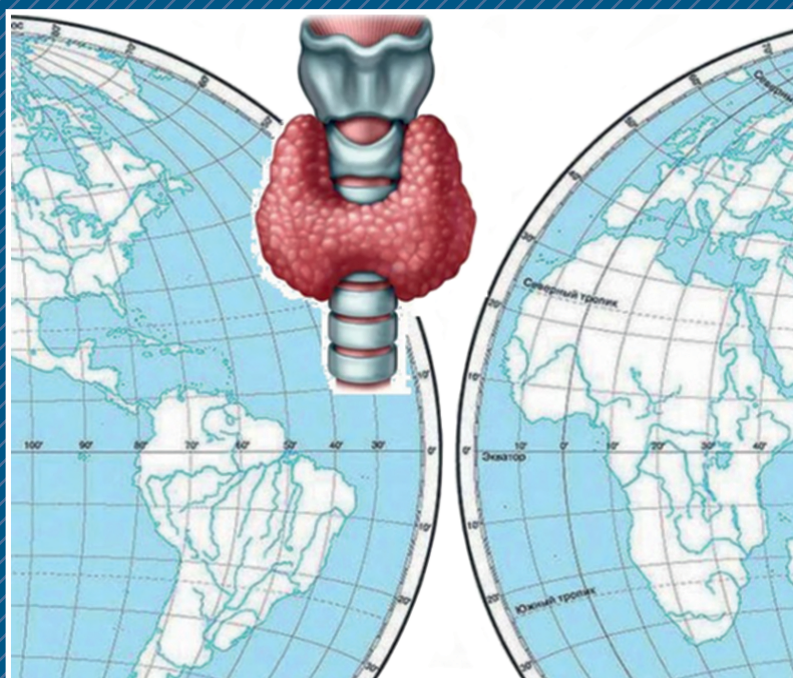


# RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



2022  
Volume 7  
# 2

# RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2022, VOLUME 7, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

## Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

## Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2), Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке [http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=62014](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014).

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — [http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research), <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru)

Статьи просьба направлять по адресу: [avas7@mail.ru](mailto:avas7@mail.ru)

## Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.  
E-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,5.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 53. Дата выхода 15.06.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

## Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Заместитель главного редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор И.А. Виноградова I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

д. м. н., профессор К.Л. Козлов K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.

д. м. н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Д.С. Медведев D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2022, ТОМ 7, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Д.Ю. Сердюков, Д.А. Соколов, Б.А. Чумак,  
В.Т. Дыдышко, А.А. Михайлов, И.И. Жирков*  
Патофизиологические основы прогрессирования  
метаболических нарушений и атеросклероза  
у молодых мужчин с различными типами  
абдоминального ожирения ..... 3

*О.А. Толстой, В.Н. Цыган, Е.В. Зиновьев*  
Влияние вирусной инфекции простого герпеса  
на работоспособность экспериментальных животных  
и возможность ее коррекции препаратом  
NA2GSSG-инозина ..... 13

*В.О. Еркудов, С.А. Лытаев, А.П. Пуговкин,  
Т.А. Арпаджи, К.А. Бельская, В.В. Гайворонская,  
Н.Ю. Кипятков, А.В. Кочубеев, С.С. Рогозин,  
Н.В. Скребцова, Т.Н. Шимараева, А.Ю. Юров*  
Дистанционный формат в преподавании  
нормальной физиологии ..... 23

## ОБЗОРЫ

*А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев,  
Д.В. Костяков, П.К. Крылов, А.А. Жилин,  
О.О. Заворотний*  
Использование геля редкосшитых акриловых полимеров  
с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7  
в лечении пограничных ожогов кожи ..... 48

*А.В. Силин, А.Ю. Терехов, М.В. Андреевская,  
А.Т. Марьянович*  
Белки минерализованных тканей зубов ..... 53

*Ю.И. Строев, П.В. Агафонов, А.Е. Коровин,  
В.А. Рябкова, П.А. Соболевская,  
Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд*  
Медицинская география и экология аутоиммунного  
тироидита Хасимото и связанных с ним заболеваний ..... 69

## ЛЕКЦИИ

*Н.Р. Карелина, А.С. Уварова, А.Р. Хисамутдинова,  
М.А. Зими́на, Л.Ю. Артюх*  
Клетчаточные пространства женского малого таза ..... 91

## ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов ..... 102

## ORIGINAL PAPERS

*D.Yu. Serdyukov, D.A. Sokolov, B.A. Chumak,  
V.T. Dydyshko, A.A. Mikhailov, I.I. Zhirkov*  
Pathophysiological bases of the progression  
of metabolic disorders and atherosclerosis  
in young men with various types of abdominal  
obesity ..... 3

*O.A. Tolstoy, V.N. Tsygan, E.V. Zinoviev*  
The effect of viral infection of the herpes simplex virus  
on the performance of experimental animals  
and the possibility of its correction with  
NA2GSSG-inosine ..... 13

*V.O. Erkudov, S.A. Lytaev, A.P. Pugovkin,  
T.A. Arpadzhi, K.A. Belskaya, V.V. Gayvoronskaya,  
N.Yu. Kipyatkov, A.V. Kochubeev, S.S. Rogozin,  
N.V. Skrebtsova, T.N. Shimaraeva, A.Yu. Yurov*  
The e-learning remote technology  
in teaching human physiology ..... 23

## REVIEWS

*A.V. Semiglazov, E.V. Zinoviev,  
D.V. Kostyakov, P.K. Krylov, A.A. Zhilin,  
O.O. Zavorotniy*  
Use of gel of rarely cross-linked acrylic polymers with  
a complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7  
in the treatment of borderline skin burns ..... 48

*A.V. Silin, A.Yu. Terekhov, M.V. Andreevskaya,  
A.T. Maryanovich*  
Proteins of mineralized dental tissues ..... 53

*Yu.I. Stroeov, P.V. Agafonov, A.E. Korovin,  
V.A. Ryabkova, P.A. Sobolevskaia, T.V. Fedotkina,  
L.P. Churilov, Y. Shoenfeld*  
Medical geography and ecology  
of autoimmune Hashimoto thyroiditis and related disorders ..... 69

## LECTURES

*N.R. Karelina, A.S. Uvarova, A.R. Hisamutdinova,  
M.A. Zimina, L.Yu. Artyukh*  
Cellular spaces of the female pelvis ..... 91

## INFORMATION

Rules for authors ..... 102

УДК 616-056.527-053.82(84)-055.1+612.015.38+616.379-008.64-092+577.125.8  
DOI: 10.56871/6801.2022.83.31.001

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

© Дмитрий Юрьевич Сердюков<sup>1,2</sup>, Даниил Александрович Соколов<sup>1</sup>, Борис Анатольевич Чумак<sup>1</sup>,  
Владислав Тадеевич Дыдышко<sup>1</sup>, Алексей Анатольевич Михайлов<sup>1</sup>, Игорь Иванович Жирков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

**Контактная информация:** Дмитрий Юрьевич Сердюков — д.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии; профессор кафедры внутренних болезней. E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

---

**Резюме.** Для развития профилактической медицины необходимо больше сведений о механизмах влияния различных типов ожирения на развитие метаболических нарушений и изменений со стороны других систем и органов через 3–5 лет от момента их диагностики. *Цель исследования:* уточнить влияние метаболических типов ожирения на частоту развития сахарного диабета 2-го типа, предиабета и атеросклероза у молодых мужчин после 3–4-летнего периода активного наблюдения. *Материал и методы.* Были обследованы 93 мужчины 30–45 лет, проходившие обследование первично и повторно через 3–4 года. Оценивался анамнез, антропометрия, данные липидного и углеводного обмена; показатели эхокардиографии и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий; исследована частота новых случаев метаболического синдрома (МС), предиабета, сахарного диабета (СД) 2-го типа, субклинического атеросклероза. Были сформированы 4 группы: МС — 25 мужчин, 20 мужчин с метаболически здоровым ожирением (МЗО), 20 мужчин с метаболически нейтральным ожирением (МНО) и 28 человек без ожирения (контроль). *Результаты.* В динамике частота пациентов с МС увеличилась с 27% (25 мужчин), общее количество мужчин с МС увеличилось до 36% (34 пациента) — 18 человек с первичной инсулинорезистентностью и 16 мужчин из других групп (8 — МЗО, по 4 — контроль и МНО). Предиабет при первичном обследовании был диагностирован у 15 человек (16% выборки); после курации — 24 случая (26% выборки). Частота атеросклероза сонных артерий возросла с 18 (19%) до 37 человек (40%). За период наблюдения у 3 пациентов с МС был выявлен СД 2-го типа. *Выводы.* Риск 3-летнего развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза максимален у пациентов с инсулинорезистентностью и метаболически здоровым типом ожирения, минимален — при нормальной массе тела и ожирении метаболически нейтрального типа.

**Ключевые слова:** метаболически нейтральное ожирение; метаболически здоровое ожирение; метаболический синдром; предиабет; сахарный диабет; субклинический атеросклероз; лептин.

---

## PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF THE PROGRESSION OF METABOLIC DISORDERS AND ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG MEN WITH VARIOUS TYPES OF ABDOMINAL OBESITY

© Dmitry Yu. Serdyukov<sup>1,2</sup>, Daniil A. Sokolov<sup>1</sup>, Boris A. Chumak<sup>1</sup>, Vladislav T. Dydyshko<sup>1</sup>,  
Alexey A. Mikhailov<sup>1</sup>, Igor I. Zhirkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical and Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, lit. A

**Contact information:** Dmitry Yu. Serdyukov — D.M., Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Professor of the Department of Internal Diseases. E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

**Abstract.** For the development of preventive medicine, more information is needed about the mechanisms of influence of various types of obesity on the development of metabolic disorders and changes in other systems and organs 3–5 years after their diagnosis. *Objective.* To clarify the effect of metabolic obesity types on the incidence of diabetes mellitus type 2, prediabetes and atherosclerosis in young men after 3–4 year active observation. *Material and methods.* Have been examined 93 men aged 30–45 have initially and repeatedly after 3–4 years. Have been evaluated anamnesis morbi, anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism; have been investigated echo cardiography and complex intima-media thick ness of the carotid arteries; the frequency of new cases of metabolic syndrome (MS), prediabetes, diabetes mellitus (DM) type 2, subclinical atherosclerosis. It has been formed 4 groups: MS — 25 men, 20 men with metabolically healthy obesity (MHO), 20 men with metabolically neutral obesity (MNO) and 28 people without obesity (control). *Results.* In dynamics, the frequency of patients with MS increased from 27% (25 men) to 36% (34 patients) the total number of men with MS — 18 people with primary insulin resistance and 16 men from other groups (8 — MHO, 4 — control and MNO). Prediabetes during the initial examination was diagnosed in 15 people (16% of the sample); after curation — 24 cases (26% of the sample). The incidence of atherosclerosis of the carotid arteries increased from 18 (19%) to 37 people (40%). There was detected diabetes mellites type 2 in 3 patients with MS during the observation period. *Conclusions.* The risk of 3-year development of new cases of prediabetes, diabetes mellites type 2 and atherosclerosis is maximum in patients with insulin resistance and metabolically healthy type of obesity, minimal — with normal body weight and obesity of metabolically neutral type.

**Key words:** metabolically neutral obesity; metabolically healthy obesity; metabolic syndrome; prediabetes; diabetes mellitus; subclinical atherosclerosis; leptin.

## ВВЕДЕНИЕ

Современное общество характеризуется развитием обширной сети общепита, широкой доступностью готовых блюд с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и низкой физической активностью населения. Перечисленные факты лежат в основе высокой частоты абдоминального ожирения (АО) в мире и Российской Федерации (РФ). Так, в нашей стране избыточная масса тела зарегистрирована у 26,6% мужчин и 30,8% женщин [2, 4]. При этом в рутинной медицинской практике не учитывается метаболическая (адипокиновая) активность жировой ткани, а данные о долгосрочном влиянии метаболически здорового (МЗО) и метаболически нейтрального ожирения (МНО) на обменные процессы и состояние системы кровообращения отсутствуют. Ожидается, что в РФ кривая ожирения к 2030 году достигнет 33% у мужчин и 26% у женщин [5, 6].

Ожирение может являться либо основным фактором риска, либо дополнительным при возникновении заболевания, особенно при сахарном диабете (СД) 2-го типа [1]. Расстройства основных обменных процессов, такие как дислипидемия (ДЛП) и нарушения гликемии на фоне АО оказывают системное влияние на развитие новых заболеваний, при этом увеличивают негативное воздействие на уже имеющиеся. При метаболическом синдроме (МС) ве-

роятность возникновения осложнений со стороны системы кровообращения возрастает в 2 раза; смертность среди мужского населения увеличивается в 2, а женского — в 5 раз [3]. ДЛП как частый спутник АО инициирует развитие атеросклероза, оказывая отрицательное воздействие на органы и системы [7].

В современной литературе отсутствуют научные сведения о механизмах влияния различных типов ожирения на развитие метаболических нарушений и изменений со стороны других систем и органов через 3–5 лет от момента их диагностики, что послужило основой для представленной научной работы [8–12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить влияние метаболических типов ожирения на частоту развития сахарного диабета 2-го типа, предиабета и атеросклероза у молодых мужчин после 3–4-летнего периода активного наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 93 мужчины в возрасте от 30 до 45 лет, проходившие обследование в клинике госпитальной



терапии первично и повторно через 3–4 года. Оценивался анамнез, антропометрия, данные липидного и углеводного обмена; были проанализированы ряд параметров сердечно-сосудистой системы в динамике; исследована частота новых случаев МС, предиабета, СД 2-го типа, субклинического атеросклероза. В исследование не включались пациенты, у которых на первичном этапе обследования выявлялись клинические признаки ассоциированных клинических состояний, ишемической болезни сердца, СД 2-го типа, другая некомпенсированная эндокринная патология. Из исследования исключались мужчины, у которых не осуществлялось повторное обследование.

АО выявляли при повышении ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> и окружности талии (ОТ)  $>94$  см. Для выделения группы пациентов с МС использовались критерии NCEP ATP III. В группу пациентов с МЗО включались мужчины с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> с наличием двух и менее компонентов МС. Метаболически нейтральный тип ожирения диагностировали у пациентов с АО без инсулинорезистентности (два и менее компонентов МС) и уровнем лептина  $<3,5$  нг/мл.

Были сформированы 4 группы: 25 мужчин с МС, 20 мужчин с МЗО, 20 мужчин МНО и 28 человек без ожирения (контроль). Был проведен первичный анализ их биохимических показателей и данных ультразвукового исследования сердца и сонных артерий. По результатам обследования при наличии показаний (артериальная гипертензия (АГ), ДЛП, атеросклероз сонных артерий, предиабет на фоне высокого сердечно-сосудистого риска) пациентам назначалась медикаментозная терапия и модификация образа жизни (режим труда, отдыха и питания, нормализация массы тела и физической активности, отказ от курения).

При коррекции АГ приоритет отдавался препаратам группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сартанов, блокаторов медленных кальциевых каналов. В случаях ДЛП рекомендовалась гиполипидемическая диета, и при ее неэффективности — прием аторвастатина 20–40 мг либо розувастатина 10–20 мг. Пациентам с предиабетом по показаниям назначалась терапия метформином после консультации с эндокринологом. Спустя 3 года было проведено повторное обследование, включавшее оценку тех же параметров.

Данные в исследовании были обработаны в пакете статистического программного обеспечения Statistica 10.0 for Windows. Для оценки различий между 4 группами использовался дисперсионный анализ с определением средних значений (M) и 95% доверительного интервала (ДИ), а также апостериорные сравнения с помощью критерия наименьшей значимости разности. Качественные признаки анализировались с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Исследование было одобрено этическим комитетом ВМедА (протокол № 229 от 01.11.2021 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в таблице 1. Мужчины всех представленных групп относились к категории молодого возраста и были сравнимы по этому показателю ( $p > 0,05$ ). Срок курации у обследованных составил 3–4 года без достоверной межгрупповой разницы ( $p > 0,05$ ).

При уточнении анамнеза факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний АГ исходно была диагностирована у 80% пациентов с МС (наибольшая частота), у 46% мужчин группы контроля и 25% пациентов с МЗО и МНО ( $\chi^2=32$ ,  $p < 0,001$ ). Ее длительность также достоверно была больше в группе МС при сравнении с контролем ( $p=0,009$ ). Абсолютные значения уровня артериального давления были выше у пациентов с МС при сравнении со всеми группами. После курации в этой же группе отмечалось достоверное уменьшение данного показателя, в остальных группах полученные значения сохранились без существенных изменений (табл. 1).

Курили 40% мужчин группы МС, 25% пациентов групп контроля и МНО 20% представителей с МЗО ( $p > 0,05$ ). После периода активного наблюдения частота курения в выборке и исследуемых группах не изменилась ( $p > 0,05$ ).

АО было диагностировано во всех группах, исключая контроль. Его длительность и выраженность по показателю ИМТ первично не имела межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). В динамике отмечалось незначительное снижение массы у пациентов с МНО при сравнении с МС ( $p=0,01$ ). ОТ была наибольшей у мужчин с МС при сравнении с контролем и другими метаболическими видами ожирения. Достоверной внутригрупповой динамики параметров ожирения не наблюдалось.

Медикаментозное лечение (антигипертензивная, гиполипидемическая терапия) было показано всем пациентам группы МС из-за наличия АГ, высокой частоты ДЛП и категории риска сердечно-сосудистых осложнений. В группах МНО, МЗО и контроля нуждаемость преимущественно в антигипертензивной терапии составила 25–35% без значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). Приверженность лечению была наибольшей в группе МС — 40%, наименьшей в группе контроля и МНО — 10–12%.

Динамика показателей обмена холестерина, глюкозы и мочевой кислоты в зависимости от типа ожирения представлена в таблице 2.

Первично наиболее выраженные атерогенные изменения липидного спектра были определены у мужчин с МС. В этой группе средние значения общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГЛ) достоверно превышали аналогичные показатели группы контроля. Оптимальные параметры липидограммы были характерны для пациентов с метаболически нейтральным и метаболически здоровым типами ожирения, при этом лучшее соотношение ЛПНП, ТГЛ и ЛПВП было выявлено у мужчин с МНО.

Таблица 1

## Характеристика обследованных пациентов (М — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО (n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, р	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	42 [39,5–45]	39 [33–44]	41 [37–45]	41 [38–44]		
Срок курации, лет	3,2 [2,9–3,6]	3,3 [2,7–3,9]	3,0 [2,9–3,5]	3,5 [3–3,9]		
Длительность АО, лет	5,6 [3,6–7,6]	4,3 [2,7–5,9]	3,5 [2,4–4,6]	0		
Длительность АГ, лет	7 [4,5–9,3]	5,5 [2,6–8]	6 [2,3–10]	3,5 [2–5,4]	$p_{\text{МС/контроль}}=0,009$	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> первично повторно	31,9 [30,2–33,5] 31,7 [30–33,3]	30,6 [29–32,4] 30,9 [28–33,5]	30,1 [29–31,2] 29 [27,8–32]	24,4 [23,4–25,4] 25,7 [24,4–27]	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МНО/контроль}}<0,001$	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МНО/контроль}}=0,004$ $p_{\text{МНО/МС}}=0,01$
ОТ, см первично повторно	102,2 [99–105] 103 [99–107]	96,5 [91–102] 99,4 [91,5–107,4]	95,5 [93–98] 95 [93,6–97,4]	83,4 [81–86] 86,6 [82,5–90,6]	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МНО/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/МС}}=0,014$ $p_{\text{МНО/МС}}=0,004$	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МНО/контроль}}=0,007$ $p_{\text{МНО/МС}}=0,02$
САД, мм рт. ст. первично повторно	157 [150–164] 143 [138–147] $p=0,02$	130 [118–142] 133 [127–139]	135 [119–145] 132 [123–142]	141 [133–149] 135 [129–140]	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/МС}}<0,001$ $p_{\text{МНО/МС}}<0,001$	$p_{\text{МС/контроль}}=0,012$ $p_{\text{МЗО/МС}}=0,023$ $p_{\text{МНО/МС}}=0,017$
ДАД, мм рт. ст. первично повторно	99 [94,8–103] 93 [90–95] $p=0,009$	87 [76,4–97,5] 90 [85–95]	88 [77–98] 85 [81–89]	90 [85,7–94] 86 [83–90]	$p_{\text{МС/контроль}}<0,001$ $p_{\text{МЗО/МС}}<0,001$ $p_{\text{МНО/МС}}<0,001$	$p_{\text{МС/контроль}}=0,03$ $p_{\text{МНО/МС}}=0,007$

**Примечания.** В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при  $p > 0,05$  его значение в таблице не указывалось. АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление.

Значения гликемии натощак были достоверно выше у мужчин с МС при сравнении с группами контроля ( $p=0,004$ ), МЗО ( $p=0,01$ ) и МНО ( $p=0,02$ ). Нагрузочная гликемия в выборке находилась в пределах нормальных средних величин без межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). Уровень мочевого кислоты превышал норму у пациентов с МС ( $p=0,003$ ) и МЗО, его нормальные значения были определены в группах контроля и МНО.

На фоне немедикаментозных и медикаментозных лечебных мероприятий в большинстве исследованных групп отмечалась отрицательная динамика. Достоверные изменения липидного спектра были выявлены у мужчин групп МС и контроля (ЛПНП, коэффициент атерогенности (КА)). Для пациентов с МНО указанная отрицательная динамика была нехарактерна. В динамике на фоне МС у обследованных мужчин возросли средние значения гликемии натощак.

С помощью ультразвуковых методов первично всем обследованным была проведена оценка структуры и функции сердца и сонных артерий (табл. 3). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и его относительная толщина (ОТС ЛЖ) как проявления гипертрофии были значимо выше

на фоне МС при сравнении с контролем ( $p=0,035$  и  $p=0,004$  соответственно). У мужчин с МС и МЗО регистрировались более высокие показатели индекса объема левого предсердия (ЛП) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) при сравнении с группой контроля ( $p=0,05$ ). Систолическая и диастолическая функции ЛЖ в группах были в пределах нормы ( $p > 0,05$ ).

При повторном обследовании определялось прогрессирующее увеличение ИММ ЛЖ у мужчин группы МС и МЗО, достоверно превышавших значения контрольной группы ( $p=0,002$ ,  $p=0,03$  соответственно). При оценке внутригрупповой динамики отмечалось значимое повышение ИММ ЛЖ у пациентов с явлениями МС ( $p=0,04$ ). Аналогично происходило увеличение показателя ОТС для групп МС и МЗО. Ремоделирование (дилатация) ЛП (РЛП) было более характерно при МС и МЗО, чем при МНО и нормальной массе тела. После периода курации значимый прирост показателя ТИМ был у мужчин с МС и МЗО при сравнении с их исходными значениями ( $p < 0,001$ ), а также с группами МНО и контроля (табл. 3). Отрицательной меж- и внутригрупповой динамики в отношении диастолической функции ЛЖ (Е/А) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

## Изменения некоторых метаболических параметров в исследуемых группах (M — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО(n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, p	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
Общий ХС, ммоль/л первично повторно	5,8 [5,4–6,2] 6,0 [5,7–6,4]	4,3 [3,4–5,5] 5,0 [4,5–5,6] p=0,01	4,7 [3,9–5,5] 4,8 [4,3–5,3]	5,1 [4,7–5,4] 5,5 [5,0–6,0] p=0,006	$p_{\text{МЗО/МС}} < 0,001$ $p_{\text{МНО/МС}} < 0,001$ $p_{\text{МС/контроль}} = 0,002$ $p_{\text{МЗО/контроль}} = 0,02$	$p_{\text{МЗО/МС}} = 0,002$ $p_{\text{МНО/МС}} < 0,001$ $p_{\text{МС/контроль}} = 0,035$ $p_{\text{МНО/контроль}} = 0,03$
ЛПВП, ммоль/л первично повторно	1,2 [1,1–1,4] 1,2 [1,0–1,4]	1,1 [0,9–1,3] 1,3 [0,7–1,8]	1,4 [1,1–1,5] 1,4 [1,0–1,6]	1,4 [1,3–1,6] 1,2 [1,0–1,6]	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,046$ $p_{\text{МЗО/контроль}} = 0,007$	
ЛПНП, ммоль/л первично повторно	3,8 [3,2–3,9] 4,2 [3,8–4,5] p<0,001	3,6 [2,9–4,1] 3,5 [2,7–4,1]	2,9 [1,7–4,1] 3,1 [2,6–3,6]	3,1 [2,6–3,5] 3,5 [3,0–3,9] p=0,012		$p_{\text{МС/контроль}} = 0,02$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,006$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,05$
ЛПОНП, ммоль/л первично повторно	1,1 [0,8–1,3] 1,1 [0,9–1,3]	0,6 [0,4–0,7] 0,6 [0,5–0,7]	0,7 [0,6–0,8] 0,7 [0,6–0,9]	0,6 [0,5–0,7] 0,7 [0,6–1,0]	$p_{\text{МС/контроль}} < 0,001$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,002$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,03$	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,015$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,014$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,045$
ТГЛ, ммоль/л первично повторно	2,0 [1,6–2,53] 2,2 [1,7–2,7]	1,5 [1,3–1,7] 1,6 [1,3–1,9]	1,2 [0,9–1,5] 1,4 [1,2–1,6]	1,3 [1,0–1,5] 1,5 [1,2–1,8]	$p_{\text{МС/контроль}} < 0,001$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,005$	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,014$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,037$
КА первично повторно	3,6 [2,8–4,4] 4,1 [3,4–4,7] p=0,05	3,4 [2,0–4,7] 3,3 [1,9–4,5]	3,3 [2,2–4,0] 3,3 [2,4–3,9]	2,3 [1,8–2,7] 3,2 [2,5–4,0] p=0,004	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,001$ $p_{\text{МЗО/контроль}} = 0,05$	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,047$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,05$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,05$
Глюкоза натощак, ммоль/л первично повторно	5,6 [5,5–6,0] 5,7 [5,4–5,9]	5,1 [4,7–5,4] 5,2 [4,7–5,7]	5,2 [4,9–5,5] 5,0 [4,7–5,3]	5,1 [4,8–5,3] 5,2 [5,0–5,4]	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,004$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,01$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,02$	$p_{\text{МС/контроль}} = 0,002$ $p_{\text{МЗО/МС}} = 0,02$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,01$
Двухчасовая гликемия, ммоль/л первично повторно	6,0 [4,8–6,4] 6,5 [5,7–7,2]	5,9 [5,0–6,3] 5,7 [4,5–6,9]	5,8 [4,7–6,0] 5,6 [5,1–6,0]	5,6 [5,5–6,0] 5,4 [5,0–5,8]		$p_{\text{МС/контроль}} = 0,008$ $p_{\text{МНО/МС}} = 0,05$

**Примечания.** В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при  $p > 0,05$  его значение в таблице не указывалось. КА — коэффициент атерогенности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ТГЛ — триглицериды; ХС — холестерин.

При первичном обследовании у 27% пациентов выборки (25 мужчин) был диагностирован МС, что позволило сформировать соответствующую группу. За период курации и проведенного немедикаментозного и медикаментозного лечения структура инсулинорезистентности в выборке изменилась за счет некоторого уменьшения числа пациентов исходной группы МС и появления указанных метаболических нарушений в других группах (рис. 1). Общее количество мужчин с МС увеличилось до 34 (36% от общей выборки), при этом большая их часть первично уже имела инсулинорезистентность (18 человек), у 16 (8 — МЗО, по 4 — контроль и МНО) человек эти нарушения возникли в динамике.

Лабораторные признаки предиабета при первичном обследовании по результатам глюкозотолерантного теста были диагностированы у 15 человек (16% от общей выборки)

(рис. 2). После курации 3–4 года и повторном скрининге той же выборки отмечалось общее увеличение случаев предиабета до 24 случаев (26% выборки) преимущественно за счет пациентов с МС и МЗО (рис. 2).

Исходно частота атеросклероза сонных артерий в выборке составила 18 случаев (19%). После курации изменения сосудистой стенки были выявлены у 37 человек (40%). Таким образом, распространенность начального атеросклероза увеличилась в 2 раза (рис. 3).

При первичном обследовании в выборке лабораторных признаков СД 2-го типа не было. За период наблюдения 3–4 года были диагностированы 3 случая этого заболевания (3%). Три указанных пациента исходно и при повторном медицинском обследовании имели признаки МС и входили в соответствующую группу (12% от группы).

Таблица 3

## Изменения ультразвуковых характеристик сердца и сонных артерий в исследуемых группах (M — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО (n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, p	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> первично повторно	110 [100–121] 124 [93–154] p=0,04	106 [100–111] 111 [98–124]	100 [91–109] 105 [93–116]	96 [88–103] 95 [86–100]	p <sub>МС/контроль</sub> =0,035	p <sub>МС/контроль</sub> =0,002 p <sub>МЗО/контроль</sub> =0,03
ОТС первично повторно	0,42 [0,38–0,45] 0,44 [0,39–0,5]	0,35 [0,3–0,4] 0,40 [0,33–0,47]	0,35 [0,34–0,37] 0,35 [0,32–0,38]	0,36 [0,33–0,39] 0,36 [0,32–0,4]	p <sub>МС/контроль</sub> =0,004 p <sub>МЗО/МС</sub> =0,01 p <sub>МНО/МС</sub> =0,01	p <sub>МС/контроль</sub> =0,001 p <sub>МНО/МС</sub> =0,003
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> первично повторно	32 [19–44] 37 [27–53]	32 [21–42] 35 [27–41]	29 [23–36] 31 [26–36]	24 [20–27] 29 [25–35]	p <sub>МС/контроль</sub> =0,05 p <sub>МЗО/контроль</sub> =0,05	p <sub>МС/контроль</sub> =0,005 p <sub>МС/контроль</sub> =0,01 p <sub>МНО/МС</sub> =0,02 p <sub>МНО/МЗО</sub> =0,05
Е/А первично повторно	1,4 [1,2–1,5] 1,2 [1,1–1,3]	1,4 [1,1–1,7] 1,2 [1,0–1,3]	1,3 [1,2–1,5] 1,2 [1,1–1,3]	1,3 [1,2–1,6] 1,4 [1,2–1,5]		
ФВ, % первично повторно	66 [64–69] 67 [64–72]	66 [62–70] 67 [63–72]	63 [55–74] 64 [61–65]	66 [63–68] 66 [64–69]		
ТИМ, мм первично повторно	0,96 [0,65–1,28] 1,19 [0,95–1,4] p<0,001	0,65 [0,53–0,72] 0,82 [0,72–0,92] p<0,001	0,8 [0,65–0,9] 0,85 [0,74–0,96]	0,7 [0,65–0,8] 0,77 [0,64–0,91]	p <sub>МС/контроль</sub> =0,05 p <sub>МЗО/МС</sub> =0,05	p <sub>МС/контроль</sub> <0,001 p <sub>МЗО/МС</sub> =0,01 p <sub>МНО/МС</sub> =0,014

**Примечания.** В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при  $p > 0,05$  его значение в таблице не указывалось. ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ОТС — относительная толщина; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; ФВ — фракция выброса.

Таким образом, по результатам проведенного исследования в изученной выборке пациентов после периода активного наблюдения было определено увеличение частоты выявления МС в 1,4 раза, предиабета в 1,6 раза, начального атеросклероза — в 2 раза. Зарегистрировано 3 случая СД 2-го типа. Указанные негативные изменения были характерны преимущественно для мужчин с первично диагностированным МС и МЗО. Меньшая частота указанных неблагоприятных явлений была в группах контроля и при метаболически нейтральном типе ожирения.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные нами результаты подтверждают социальную и медицинскую значимость проблемы ожирения, МС и связанного с ними СД 2-го типа [8, 9]. Эти заболевания вносят существенный негативный вклад в общее «бремя» болезней цивилизации [13]. По результатам проекта ЭССЕ РФ у 27% мужчин до 45 лет были выявлены признаки ожирения [2], в США — у 32,3% [18]. Отмечено увеличение частоты АО с возрастом. Согласно исследованию ОптимА-1, среди военнослужащих-мужчин молодого возраста и до 55 лет частота ожирения составила 47% [3, 10].

В настоящее время обсуждается концепция «метаболически здорового» типа ожирения, т.е. АО без инсулинорезистентности. До сих пор не определены его четкие критерии: ряд исследователей трактует МНО как ожирение с двумя возможными компонентами МС; по другим данным указывают один компонент или полное отсутствие МС, что, естественно, находит отражение в получаемых результатах и формулируемых выводах [2, 4, 6, 8]. Недостатком представленной концепции, на наш взгляд, является то, что при этом типе ожирения никак не учитывается уровень адипокинов, что делает невозможным оценку функциональной активности жировой ткани. В этой связи нами в 2020 г. был впервые предложен термин «метаболически нейтральное ожирение», под которым мы понимали выявленное абдоминальное ожирение при отсутствии признаков инсулинорезистентности (АГ, ДЛП, нарушения углеводного обмена) и с уровнем лептина плазмы крови меньше 3,5 нг/мл. Данный показатель и соответствующее числовое значение было получено нами при обследовании 590 мужчин и выполнении ROC-анализа и дисперсионного анализа с чувствительностью 75% и специфичностью 77% [8–12]. Было предположено, что при этом типе ожирения риск развития обменных расстройств и прогрессирования атеросклероза будет меньше, чем при метаболически здоровом

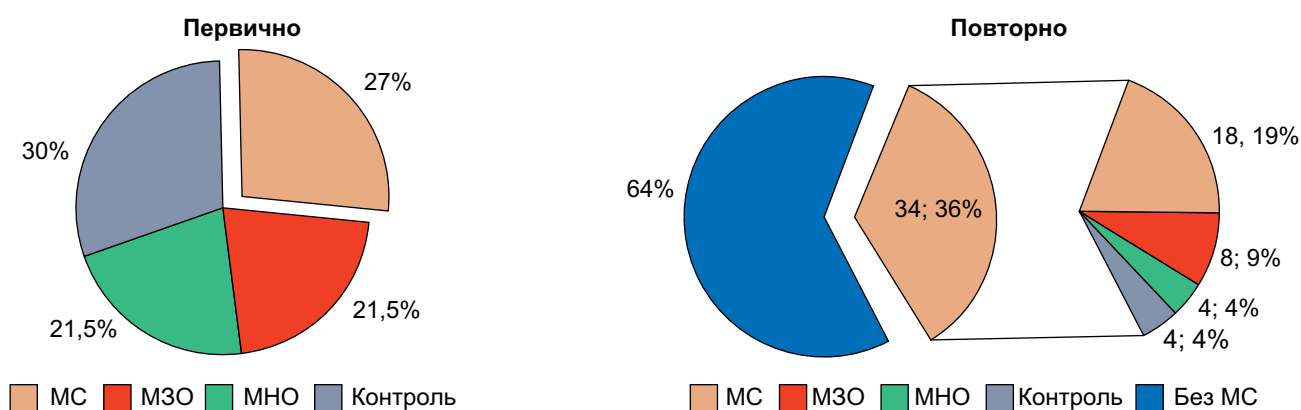


Рис. 1. Увеличение частоты метаболического синдрома в выборке в динамике

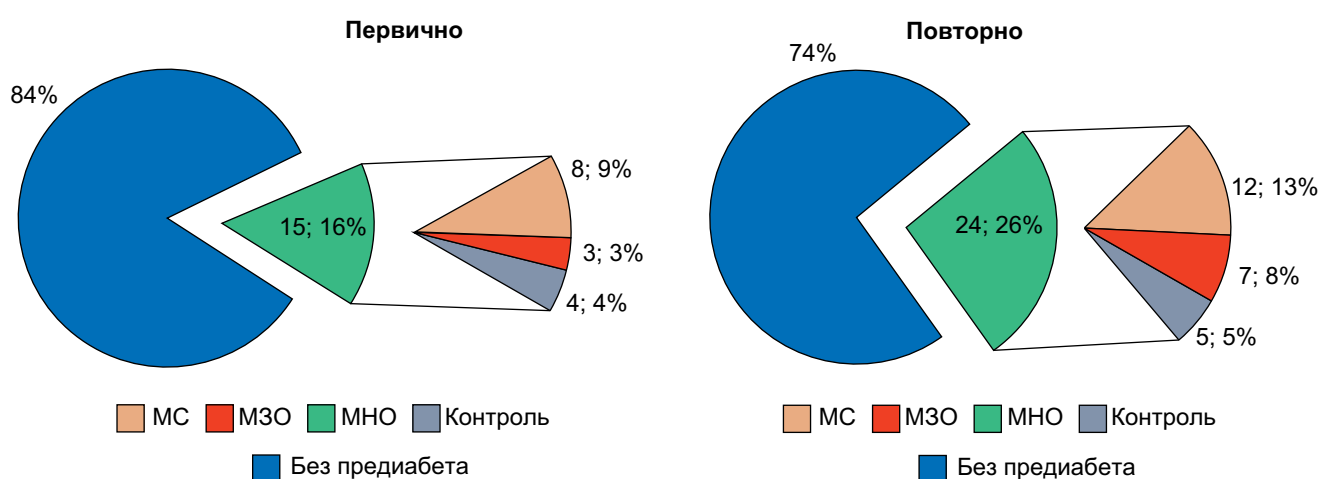


Рис. 2. Распространенность предиабета в выборке и исследуемых группах

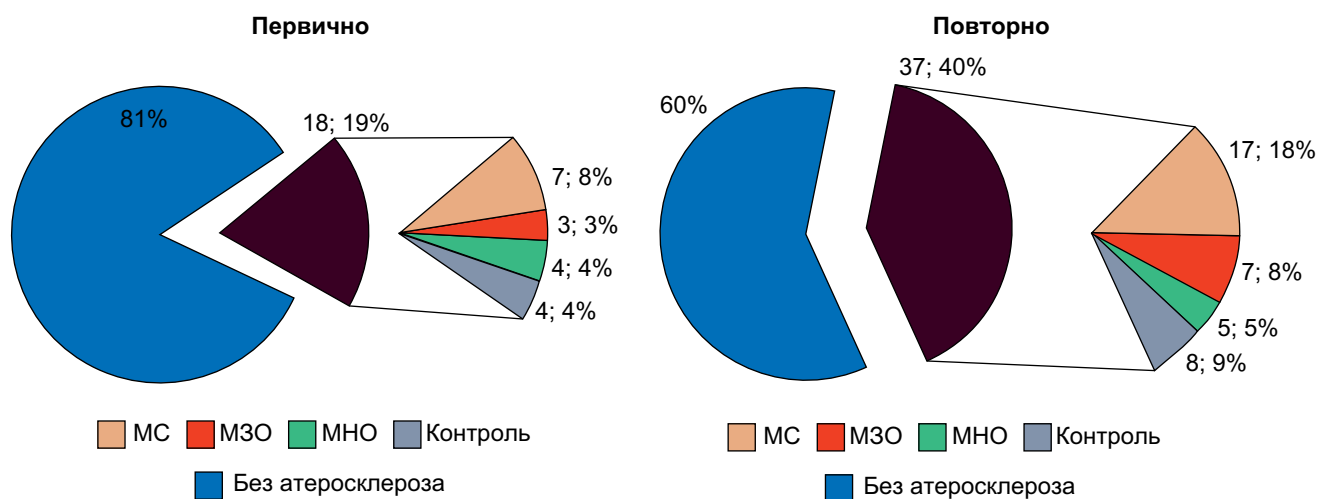


Рис. 3. Частота атеросклероза сонных артерий в выборке в динамике

типе ожирения. С этой целью было выполнено представленное проспективное исследование.

По данным исследования CARDIA, частота МЗО у его участников составила 47% [16], по данным О. Ротарь и со-

авт. [17] — у 43% мужчин 25–65 лет. При этом риск сердечно-сосудистых осложнений в этой категории был в 1,45 раза выше по сравнению с обследованными с нормальной массой тела без метаболических расстройств, но в 2 раза ниже, чем

у пациентов с нарушениями метаболизма и нормальной массой тела [18].

Исходно более высокие значения артериального давления и параметров ожирения (ИМТ, ОТ) были выявлены на фоне МС. После рекомендаций по модификации образа жизни и назначения антигипертензивной терапии именно в этой группе отмечалась достоверная динамика в виде снижения САД и ДАД. Следует отметить, что значимых изменений массы тела, ИМТ и ОТ по итогам курации ни в одной из групп с различными метаболическими типами ожирения достичь не удалось.

При первичном обследовании наибольшая частота ДПП, предиабета и их сочетания была выявлена при МС, что не противоречит литературным данным [14, 15]. Отсутствие этих изменений было характерно для мужчин с МНО. Полученный факт подтверждает, что нормальный уровень адипокинов жировой ткани ассоциируется с оптимальными значениями углеводного и липидного обмена. После периода наблюдения в этой группе сохранялись те же параметры в отношении углеводного обмена и комбинированных расстройств на фоне отрицательной динамики у пациентов с исходным МС и МЗО. Показано, что с возрастом по мере увеличения длительности анамнеза МЗО у 45% пациентов трансформируется в МС, что позволяет определять этот тип в качестве начальной стадии АО, более характерной для молодых людей [8, 9].

По итогам курации в выборке увеличилась частота МС на 9%, при этом рост происходил преимущественно за счет мужчин группы МЗО. Ряд пациентов с изначальной инсулинорезистентностью благодаря эффективности проводимой антигипертензивной терапии достигли нормотензии и перестали относиться к категории МС. Возникновение инсулинорезистентности в группе контроля и МНО было в 2 раза реже, чем при ожирении без оценки адипокиновой активности (МЗО).

Исходная частота предиабета в выборке составила 16%. В исследовании NATION, посвященном этой важной проблеме, распространенность начальных нарушений гликемии составила 19,3% [4]. При повторном обследовании был выявлен рост этого показателя до 26% за счет пациентов с МС и МЗО, за исключением группы с МНО.

Развитие диабета спустя 3–4 года врачебного наблюдения отмечалось только у пациентов с исходным МС и составило 12% от группы и 3% от общей выборки. Литературные данные свидетельствуют, что при наличии метаболических нарушений (предиабет, АГ, МС) повышают риск 5-летнего возникновения СД 2-го типа от 15 до 35,5% в общей популяции от 18 до 75 лет [15, 16].

Признаки ультразвуковых изменений сердца и сонных артерий чаще проявлялись при МС. Следует отметить, что в этой группе на фоне курации отмечалась самая выраженная негативная динамика. Аналогичные, но менее выраженные изменения также были характерны для группы МЗО. Наименьшее прогрессирование ремоделирования сердца и атеросклероза сонных артерий через 3–4 года было об-

наружено у мужчин с метаболически нейтральным типом ожирения. Частота выявления начального атеросклероза в выборке возросла в 2 раза с 19 до 40%. В исследовании ОптимА-1 распространенность атеросклеротических изменений сонных артерий у мужчин молодого возраста составила 20%, что соответствовало полученным первичным данным [3, 10].

Было установлено, что на фоне МНО отмечаются практически оптимальные, сравнимые с контролем значения липидного обмена, гликемии, морфофункционального состояния сердца и эндотелия крупных артерий. Важно, что выявленная тенденция сохраняется в этой группе и спустя 3–4 года, что позволяет выстраивать прогноз для этой категории мужчин. В то же время неблагоприятные изменения метаболизма, ремоделирование системы кровообращения и прогрессирование этих нарушений были наиболее выражены при МС. На фоне МЗО исходно большинство исследованных показателей были сравнимы с МНО и контролем, однако за период курации происходило их быстрое ухудшение. Данное явление можно объяснить наличием невыявленной дисфункции жировой ткани, активность которой при МЗО не учитывается.

Таким образом, выделение «метаболически нейтрального» типа ожирения считается нами практически обоснованным, так как позволяет определить тот этап заболевания, на котором частота нарушений со стороны метаболизма и сердечно-сосудистой системы и риск развития осложнений еще минимальны. Другие типы ожирения с наличием инсулинорезистентности и/или уровнем лептина >3,5 нг/мл должны требовать более агрессивной коррекции образа жизни, и, возможно, раннего старта медикаментозной терапии, так как сопряжены с более высоким риском предиабета, СД 2-го типа и атеросклероза сонных артерий.

## ВЫВОДЫ

1. Метаболически нейтральный тип ожирения вследствие сбалансированной секреции лептина характеризуется минимальной частотой нарушений липидного и углеводного обмена, а также изменений со стороны системы кровообращения.

2. Риск 3-летнего развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и начального атеросклероза максимален у пациентов с ранее диагностированной инсулинорезистентностью и метаболически здоровым типом ожирения, минимален — при нормальной массе тела и ожирении метаболически нейтрального типа.

3. Определение метаболически нейтрального типа ожирения с помощью оценки уровня лептина и исключения инсулинорезистентности является важным диагностическим шагом, позволяющим прогнозировать вероятность развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений и стратифицировать пациентов, нуждающихся в активных лечебно-профилактических мероприятиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста. Известия Российской военно-медицинской академии. 2021; 40: 27–32.
2. Бояринова М.А. и др. Адипоцины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Кардиология. 2016; 8: 40–5.
3. Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. Ранняя диагностика атеросклероза у военнослужащих-мужчин. ВМЖ. 2018; 11: 15–21.
4. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2017; 10 (Прилож. 2).
5. Мустафина С.В. и др. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. Ожирение и метаболизм. 2018; 15: 31–7.
6. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр. 2013: 42.
7. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клинической медицины. 2015; 1: 75–86.
8. Сердюков, Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А. и др. Абдоминальное ожирение и метаболическая активность адипоцитов: критерии «здоровья» и «нейтральности». Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021; 2: 199–206.
9. Сердюков Д.Ю. Доклиническая диагностика атеросклероза в молодом возрасте. Российский биомедицинский журнал. 2018; 4: 693–704.
10. Сердюков, Д.Ю., Гордиенко А.В., Жирков И.И. и др. Критерии диагностики метаболически нейтрального ожирения у военнослужащих-мужчин. Вестник Военно-медицинский журнал. 2021; 342: 26–31.
11. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А. Способ диагностики метаболических нарушений. Патент RU 2747906 С1.
12. Соколов Д.А., Сердюков Д.Ю. Характеристика и распространенность метаболически нейтрального типа ожирения у военнослужащих. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021; 40: 300–4.
13. Arunkumar E.A. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Science. 2017; 18: 181–202.
14. Barsukov A.V. et al. Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of different age groups. Advances in Gerontology. 2015; 5: 99–106.
15. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J. 2020; 41: 255–323.
16. Punthakee Z., Goldenberg P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes. 2018; 42: 10–5.
17. Rotar O. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. European Journal of Epidemiology. 2017; 32: 251–4.
18. Virani S.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update A Report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141: 139–596.

## REFERENCES

1. Babyuk A.E., Dydyshko V.T. Giperurikemiya i otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u voyennosluzhashchikh-muzhchin molodogo i srednego vozrasta. [Hyperuricemia and assessment of the state of the cardiovascular system in men of young and middle-aged military personnel]. Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2021; 40: 27–32. (in Russian).
2. Boyarinova M.A. i dr. Adipokiny i metabolicheski zdravoye ozhireniye u zhiteley Sankt-Peterburga (v ramkakh epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). [Adipocities and metabolically healthy obesity among residents of St. Petersburg (as part of an epidemiological study of the ESSU-RF)]. Kardiologiy. 2016; 8: 40–5. (in Russian).
3. Gordiyenko A.V., Serdyukov D.Yu. Rannaya diagnostika ateroskleroza u voyennosluzhashchikh-muzhchin. [Early diagnosis of atherosclerosis in men servicemen]. VMZH. 2018; 11: 15–21. (in Russian).
4. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: natsional'nyye rekomendatsii. [Cardiovascular Prevention: National Recommendations]. Kardiovaskulyar. terapiya i profilakt. 2017; 10(Prilozh. 2). (in Russian).
5. Mustafina S.V. i dr. Rasprostranennost' metabolicheski zdravovogo ozhireniya po dannym epidemiologicheskogo obsledovaniya vyborki 45–69 let g. Novosibirsk. [The prevalence of metabolically healthy obesity according to epidemiological examination of the sample of 45–69 years of Novosibirsk]. Ozhireniye i metabolizm. 2018; 15: 31–7. (in Russian).
6. Rekomendatsii ekspertov Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. [Recommendations of experts of the Russian Cardiology Society for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. 3-y peresmotr. 2013: 42. (in Russian).
7. Romantsova T.I., Ostrovskaya Ye.V. Metabolicheski zdravoye ozhireniye: definitsii, protektivnyye faktory, klinicheskaya znachimost'. [Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015; 1: 75–86. (in Russian).
8. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Sokolov D.A. i dr. Abdominal'noye ozhireniye i metabolicheskaya aktivnost' adipotsitov: kriterii «zdorov'ya» i «neytral'nosti». [Abdominal obesity and metabolic activity of adipocytes: «Health» and «neutrality» criteria]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2021; 2: 199–206. (in Russian).

9. Serdyukov D.Yu. Doklinicheskaya diagnostika ateroskleroza v molodom vozraste [Preclinical diagnosis of atherosclerosis at a young age]. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2018; 4: 693–704. (in Russian).
10. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Zhirkov I.I. i dr. Kriterii diagnostiki metabolicheskoi neytral'nogo ozhireniya u voyennosluzhashchikh-muzhchin. [Criteria for the diagnosis of metabolic neutral obesity in men servicemen]. *Vestnik Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2021; 342: 26–31. (in Russian).
11. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Sokolov D.A. Sposob diagnostiki metabolicheskikh narusheniy. [Method for diagnosing metabolic disorders]. Patent RU 2747906 C1. (in Russian).
12. Sokolov D.A., Serdyukov D.Yu. Kharakteristika i rasprostranennost' metabolicheskoi neytral'nogo tipa ozhireniya u voyennosluzhashchikh. [Characteristics and prevalence of a metabolic neutral type of obesity in servicemen]. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2021; 40: 300–4. (in Russian).
13. Arunkumar E.A. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Science*. 2017; 18: 181–202.
14. Barsukov A.V. et al. Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of different age groups. *Advances in Gerontology*. 2015; 5: 99–106.
15. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J*. 2020; 41: 255–323.
16. Punthakee Z., Goldenberg P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018; 42: 10–5.
17. Rotar O. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *European Journal of Epidemiology*. 2017; 32: 251–4.
18. Virani S.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: 139–596.

УДК 579.62+578.825.11+616.98+001.891.55+636.028  
DOI: 10.56871/3976.2022.59.32.002

## ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ Na2GSSG-ИНОЗИНА

© Олег Анатольевич Толстой<sup>1</sup>, Василий Николаевич Цыган<sup>1</sup>, Евгений Владимирович Зиновьев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Евгений Владимирович Зиновьев — д.м.н., профессор, руководитель отдела термических поражений.  
E-mail: evz@list.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

**Резюме.** Согласно современным представлениям, чрезмерные физические нагрузки могут привести к развитию иммунодефицитного состояния, тем самым способствовать повышению восприимчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, прежде всего, к инфекционным заболеваниям. Цель данного эксперимента — изучение влияния Na2GSSG-инозина на работоспособность лабораторных животных при экспериментальной герпесвирусной инфекции на фоне истощающих физических нагрузок в эксперименте. Для воспроизведения герпетической инфекции использовали вирус герпеса простого (ВПГ) 1-го типа, штамм УС, исходный титр вируса  $10^2$ – $10^3$  ЦПД<sub>50</sub>/мл, или ВПГ 2-го типа, штамм ВН, исходный титр вируса  $10^2$ – $10^3$  ЦПД<sub>50</sub>/мл. Воспроизведение заражения животных герпетической инфекцией проводили путем введения животным (внутрибрюшинно) ВПГ 1-го типа или ВПГ 2-го типа, предварительно за 2 ч до этого получивших инъекцию гидрокортизона. Численность опытных и контрольных групп составляла по 10 мышей в каждой. Оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин вводили подкожно в объеме 0,5 мл в разовой дозе 30 мг/кг массы тела (10 мкг/мышь = 30 мг/кг) по двум схемам: за 24 ч до заражения, одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 1 — экстренной профилактики); одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 2 — раннего этиотропного лечения). Для оценки работоспособности животных погружали в емкость с водой и подвергали плаванию до отказа с грузом в 10% от массы тела. Анализ представленных данных свидетельствует о положительном влиянии Na2GSSG-инозина на восстановительные возможности организма к циклическим физическим нагрузкам. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что его применение в дозе 30 мг/кг способствовало восстановлению работоспособности мелких лабораторных животных при истощающих физических нагрузках и инфекции вируса простого герпеса. Коррекцию работоспособности на фоне интенсивных нагрузок и герпесвирусной инфекции применением препарата Na2GSSG-инозин следует признать патогенетическим методом.

**Ключевые слова:** инозин; герпес; инфекция; лактат-окисляющий комплекс.

## THE EFFECT OF VIRAL INFECTION OF THE HERPES SIMPLEX VIRUS ON THE PERFORMANCE OF EXPERIMENTAL ANIMALS AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION WITH Na2GSSG-INOSINE

© Oleg A. Tolstoy<sup>1</sup>, Vasily N. Tsygan<sup>1</sup>, Evgeny V. Zinoviev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6<sup>2</sup> Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3 litas. A<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Evgeny V. Zinoviev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Thermal Injuries.  
E-mail: evz@list.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

**Abstract.** According to modern concepts, excessive physical activity can lead to the development of an immunodeficiency state, thereby increasing the body's susceptibility to the effects of adverse environmental factors, primarily to infectious diseases. The purpose of this experiment was to study the effect of Na2GSSG-inosine on the performance of laboratory animals with experimental herpesvirus infection against the background of debilitating physical exertion in the experiment. To reproduce a herpes infection, herpes simplex virus type 1 (HSV) type 1, US strain, initial virus titer  $10^2$ – $10^3$  CPD<sub>50</sub>/ml, or HSV type 2, strain VN, initial virus titer  $10^2$ – $10^3$  CPD<sub>50</sub>/ml were used. Reproduction of the infection of animals with herpes infection was carried out by administering (intraperitoneally) HSV type 1 or HSV type 2 to animals, which had previously received an injection of hydrocortisone 2 hours before. The number of experimental and control groups was 10 mice each. The evaluated drug Na2GSSG-inosine was injected subcutaneously in a volume of 0.5 ml at a single dose of 30 mg/kg body weight (10 µg/mouse = 30 mg/kg) according to two schemes: 24 h before infection, simultaneously with infection, after 24, 48 and 72 hours after infection (scheme 1 — emergency prevention); simultaneously with infection, 24 hours, 48 hours and 72 hours after infection (scheme 2 — early etiotropic treatment). To assess the performance of animals, they were immersed in a container with water and subjected to swimming to failure with a load of 10% of body weight. Analysis of the presented data indicates a positive effect of Na2GSSG-inosine on the body's recovery capabilities to cyclic physical activity. The experimental data obtained indicate that its use at a dose of 30 mg/kg contributed to the restoration of the working capacity of small laboratory animals during exhausting physical exertion and herpes simplex virus infection. Correction of working capacity against the background of intense loads and herpes virus infection with the herpes simplex virus using Na2GSSG-inosine should be recognized as a pathogenetic method.

**Key words:** inosine; herpes; infection; lactate-oxidizing complex.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммунная недостаточность рассматривается в качестве индуктора многих патологических процессов [1, 18, 25, 26]. Согласно современным представлениям, чрезмерные физические нагрузки могут привести к развитию иммунодефицитного состояния, тем самым способствовать повышению восприимчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, прежде всего, к инфекционным заболеваниям. Все эти данные подтверждаются многочисленными морфологическими исследованиями состояния иммунной системы под влиянием физических нагрузок в экспериментах с участием лабораторных животных. Ф.В. Судзиловский и соавт. (1996) в своей работе установили наличие изменений в органах и тканях животных в зависимости от степени и длительности физической нагрузки. В тех случаях, когда нагрузки были адекватны возможностям организма, процесс инволюции тимуса замедлялся, при этом отмечалось увеличение размеров долек, площади коркового вещества в них, уменьшение количества соединительнотканых элементов. Процентное содержание лимфоидных клеток было выше, чем в контроле, а эпителио-

цитов — ниже. Наблюдалось увеличение числа лимфоидных узелков в селезенке и лимфатических узлах. В герминативных центрах узелков возрастало процентное содержание молодых лимфоидных клеток — лимфобластов. У крыс, для которых физическая нагрузка была чрезмерно интенсивной, отмечалось психомоторное возбуждение, кровотечение из полости носа (вследствие недостаточной адаптированности), экзофтальм, структурные изменения в органах иммунной системы: ускорения инволюции тимуса и его частичное замещение соединительной и жировой тканью, редукция лимфоидных структур. Площадь коркового вещества в сохранившихся дольках резко снижалась, уменьшалось число регенерирующих с одномоментным увеличением популяции разрушенных клеток, возрастало количество эпителиоретикулоцитов и макрофагов, наиболее выраженные изменения отмечены через 3 месяца. По мнению авторов, эти изменения свидетельствуют о резком угнетении защитных сил организма и его устойчивости к неблагоприятным внешним воздействиям [3]. В.И. Невзоров (1981) провел анализ структурного изменения тимуса и селезенки крыс при физической нагрузке в течение 180–240 минут. Оценка проводилась через 24, 48 и 96 ч отдыха после плавания с грузом. Установ-



лено, что наиболее чувствительным к нагрузкам оказался тимус. В нем на всех этапах исследования выявлено наибольшее количество деструктивных локусов. При этом через 96 ч отдыха регенерации утраченных клеточных популяций не наступало. Было также выявлено, что селезенка обладает большей устойчивостью к данному типу воздействия. Роль вирусов в формировании иммунной дисфункции к настоящему времени общепризнанна. A. David (1988) показал, что вирусы являются неспецифическими биологическими стрессорами. Биологический эффект виремии сопровождается повышением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушениями почечного клиренса кортизола, которые в конечном итоге влияют на азотистый обмен. На фоне интенсивных физических нагрузок происходит повышение восприимчивости организма преимущественно к возбудителям, являющимся так называемыми маркерами иммунодепрессии. К числу последних следует отнести герпесвирусную инфекцию (ГВИ): вирус простого герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типов), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др. [11, 16, 17, 19]. Активирующими факторами герпесвирусной инфекции могут служить физические перегрузки, эмоциональный стресс, прием некоторых гормонов и лекарств, повреждение тканей организма, перенесенное заболевание другой природы, иммунодефицитное состояние [2]. В последнее время установлено, что при ГВИ любой этиологии имеет место развитие дисфункций систем иммунореактивности, которые возникают, как правило, вторично и являются одним из ведущих звеньев патогенеза этих заболеваний. В основе этого лежит морфологическая, а чаще всего функциональная дезорганизация систем иммунореактивности, наиболее значимым проявлением которой является снижение количества или развитие функциональной недостаточности клеток, участвующих в иммунных реакциях, под действием продуктов метаболизма возбудителей ГВИ. Важный механизм развития вторичной иммунной недостаточности при ГВИ — дисбаланс клеточных компонентов системы иммунореактивности, проявляющийся в регуляторном звене иммунной системы. Накопление метаболитов окисления глюкозы вызывает оксидативное разрушение дисульфидных сшивок с повреждением структуры рецепторов и транспортных белковых молекул. Внимание исследователей в поиске эффективных средств коррекции иммунной дисфункции при ГВИ все чаще обращается в сторону препаратов, обладающих не только иммуномодулирующим действием, но и регуляторными свойствами. Одним из таких препаратов может оказаться Na2GSSG-инозин — гепатопротектор с иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. Na2GSSG-инозин является соединением (соль) дисульфида глутатиона и инозина, представляющих собой метаболиты аутокоидов. Их эффективность зависит от возможностей организма активизировать резервы с целью сохранения гомеостаза в ответ на воздействие негативного фактора. Например, благодаря глицил-цистенилу-глутаматдинатрию, входящему в состав Na2GSSG-инозина, стимулируется образование активной конформации различных

поверхностных рецепторов [12], а инозин нормализует биоэнергетические процессы в клетке [15]. Введение Na2GSSG-инозина сопровождается восстановлением дисульфидных связей в структуре поверхностно клеточных и внутриклеточных рецепторов и белково-транспортных систем. Подобного рода сдвиги в вышеперечисленных системах сопровождаются нормализацией рецепции лактата и транспорта данного метаболита с последующим его окислением в митохондриальном лактатооксилирующем комплексе. Это процессы с большим кислородопотреблением, поэтому ингибирование HIF-фактора с помощью Na2GSSG-инозина является, по-видимому, определяющим в повышении работоспособности экспериментальных животных за счет активации синтеза макроэргов в лактатооксилирующем комплексе. Под действием мембраносвязанной митохондриальной ЛДГ, лактат, поступающий в митохондрии, превращается в пируват, который затем окисляется в цикле Кребса с образованием 18 молекул АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. Большая часть лактата (75–80% лактата, образуемого в мышцах) поступает в клетки печени и почек и там включается в глюконеогенез. Другая часть экзогенной молочной кислоты включается в энергетический обмен кардиомиоцитов, нейронов и миоцитов красных волокон скелетных мышц [4, 5, 23]. По мнению ряда авторов [8, 9], окисленный глутатион, являющийся структурным компонентом Na2GSSG-инозина, выступает в качестве агониста рецепторов, которые активируются при дисульфидной сшивке фрагментов молекулы; происходит десенситизация рецепторов лактата (GPR81) и нарушение структуры и ингибирование монокарбоксилатных транспортеров MCT1–MCT4, носителей лактата [10, 13, 21–23]. Такого рода сдвиги сопровождаются накоплением метаболита и развитием метаболического ацидоза. В свою очередь, снижение концентрации кислорода крови является пусковым фактором HIF1 (гипоксия-индуцируемым фактором) — основного генетического фактора адаптации к гипоксическому состоянию. Терапевтическое действие препарата Na2GSSG-инозин при тяжелой физической нагрузке может быть объяснено нормализацией метаболической активности клеток, восстановлением их физиологических функций. Необходимо отметить, что в фармакологическом решении препарата Na2GSSG-инозин присутствуют два компонента — инозин и дисульфид глутатиона. Na2GSSG-инозин благодаря инозину оптимизирует реологические показатели крови, улучшает микроциркуляцию, стимулирует аэробные процессы в клетке, способствует смещению кривой оксигенации влево, а также стабилизирует клеточные мембраны [20]. Инозин, также как и аденозин, оказывает эффекты на клетку через четыре подтипа аденозиновых рецепторов A1, A2A, A2B и A3 [24]. Дополнительно инозин выступает в роли агониста бензодиазепиновых рецепторов, оказывая противосудорожное действие. Интенсивные физические нагрузки сопровождаются умеренным повышением уровня катехоламинов. Однако изнуряющие тренировки способствуют десенситизации адренорецепторов

вследствие деструкции дисульфидных швов в структуре рецептора. Коррекцию данных изменений возможно устранить с помощью дисульфида глутатиона. Комбинированное воздействие инозина (улучшение реологических свойств крови) и дисульфида глутатиона (увеличение вентиляции) способствует нормализации вентиляционно-перфузионного отношения и полноты газообмена в легких [14]. С целью коррекции указанных изменений и проведения восстановительной терапии после тяжелой физической нагрузки особую значимость придают возможности применения фармакологических препаратов, к которым относится инозина глицил-цистеинил-глутаматадинатрия (Na2GSSG-инозин). Представлялось интересным провести оценку эффективности Na2GSSG-инозина в качестве средства, повышающего физическую работоспособность в период развития инфекционного процесса, вызванного вирусом герпеса простого.

## ЦЕЛЬ

Изучение влияния Na2GSSG-инозина на работоспособность лабораторных животных при экспериментальной герпесвирусной инфекции на фоне истощающих физических нагрузок в эксперименте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на мелких лабораторных животных (мыши), выращенных в питомнике «Рапполово» РАН (Ленинградская область) и прошедших недельный карантин в клинике экспериментальных биологических моделей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. С целью оценки влияния инфекции ВПГ на работоспособность животных и возможность ее коррекции органической солью дисульфида глутатиона и инозина оценивали летальность и устойчивость животных к плаванию до отказа.

Для воспроизведения герпетической инфекции использовали вирус герпеса простого (ВПГ) 1-го типа, штамм УС, исходный титр вируса  $10^2$ – $10^3$  ЦПД<sub>50</sub>/мл, или ВПГ 2-го типа, штамм ВН, исходный титр вируса  $10^2$ – $10^3$  ЦПД<sub>50</sub>/мл. Для

внутричерепного накопления модельного вируса, а также определения инфекционной активности вируссодержащего материала использовали мышей-сосунков. Накопление ВПГ, оценку которого проводили по методу Рида–Менча, осуществляли путем заражения мышей-сосунков. Воспроизведение заражения животных герпетической инфекцией проводили путем введения животным (внутрибрюшинно) ВПГ 1-го типа или ВПГ 2-го типа, предварительно за 2 ч до этого получивших инъекцию гидрокортизона. Численность опытных и контрольных групп составляла по 10 мышей в каждой. Оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин вводили подкожно в объеме 0,5 мл в разовой дозе 30 мг/кг массы тела (10 мг/мышь = 30 мг/кг) по двум схемам: за 24 ч до заражения, одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 1 — экстренной профилактики); одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 2 — раннего этиотропного лечения). Для оценки работоспособности животных погружали в емкость с водой и подвергали плаванию до отказа с грузом в 10% от массы тела [6, 7]. Длительность плавания с момента начала до полного отказа измеряли с помощью секундомера. Количество животных в группе с Na2GSSG-инозином и без него составило по 10 особей в каждой. Эксперимент проводили в утренние часы при обычном уровне освещения и отсутствии доступа животных к воде и корму накануне физических нагрузок. Проведению исследования предшествовало ознакомительное выполнение теста животными. Результаты, полученные на ознакомительном тестировании работоспособности, которые отклонялись более чем на 35% от средних величин, при рандомизации исключались из исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа, приведены в таблицах 1 и 2.

Установлено, что препарат обладает протекторным действием по отношению к исследуемой инфекции. При этом его введение по схеме 1 позволило достичь 80% выживаемости

Таблица 1

### Эффективность Na2GSSG-инозина для экстренной профилактики и этиотропного лечения инфекции ВПГ 1-го типа

Препарат	Схема введения препарата, №	Заражающая доза возбудителя (количество ЦПД <sub>50</sub> )	Количество животных в группе	Количество умерших животных, %	Количество выживших животных, %
Na2GSSG-инозин	1	2	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	1	10	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	2	2	10	40 (19–81)	60 (19–81)
	2	10	10	40 (19–81)	60 (19–81)
Контроль заражения	Не вводили	2	10	100 (69–100)	0 (0–31)
	Не вводили	10	10	100 (69–100)	0 (0–31)

Примечание: \* — различия с показателями в контроле значимы при  $p < 0,05$ .



Таблица 2

## Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 1-го типа и получавших Na2GSSG-инозин

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub>	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	9	9	8	8
	1	10	10	10	10	9	9	8	8
	2	2	10	10	8	7	7	6	6
	2	10	10	10	8	6	6	6	6
Контроль заражения	Не вводили	10	10	10	8	7	3	0	0
	Не вводили	10	10	10	8	8	2	0	0

Таблица 3

## Оценка эффективности Na2GSSG-инозина для экстренной профилактики и этиотропного лечения инфекции ВПГ 2-го типа

Препарат	Схема введения препарата, №	Заражающая доза возбудителя (количество ЦПД <sub>50</sub> )	Количество животных в группе	Количество умерших животных, %	Количество выживших животных, %
Na2GSSG-инозин	1	2	10	30 (7–65)	70 (35–93)*
	1	10	10	50 (19–81)	50 (19–81)
	2	2	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	2	10	10	50 (19–81)	50 (19–81)
Контроль заражения	Не вводили	2	10	100 (69–100)	0 (0–31)
	Не вводили	10	10	100 (69–100)	0 (0–31)

Примечание: \* — различия с показателями в контроле достоверны при  $p < 0,05$ .

инфицированных животных вне зависимости от заражающей дозы возбудителя. Если же препарат использовали по схеме 2, то в этом случае вне зависимости от заражающей дозы возбудителя защитный эффект составил 60%. Результаты динамического наблюдения за инфицированными животными представлены в таблице 2.

Анализ полученных результатов показал, что инкубационный период в условиях экспериментального заражения животных ВПГ 1-го типа составил трое суток, поскольку первая гибель в большинстве случаев наблюдалась на этом сроке наблюдения. Кроме того, отмечено, что Na2GSSG-инозин в определенной степени задерживал гибель инфицированных мышей либо обеспечивал ее более плавную динамику в отличие от той, которая регистрировалась в контрольной группе. В последнем случае наблюдали резкий скачок в сторону снижения количества выживших животных, происшедший преимущественно на 6–7-е сутки после заражения. Эти данные, в целом, свидетельствуют в пользу применения Na2GSSG-инозина при герпетической инфекции в качестве противоинфекционного средства.

Результаты исследований на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 2-го типа, приведены в таблицах 3 и 4.

Представленные в таблице 3 результаты свидетельствуют о том, что на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа, в данных условиях изучаемый препарат обладает протекторным действием по отношению к ВПГ 2-го типа. Применение Na2GSSG-инозина по 1-й схеме позволило достичь протекторного эффекта на уровне 50–70% выживаемости (в зависимости от заражающей дозы вируса) при 100% летальности в контроле. Использование 2-й схемы позволило повысить данные показатели до 50–80%, при этом в контрольной группе оставался 100% уровень летальности. Результаты динамического наблюдения за инфицированными животными представлены в таблице 4. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый препарат Na2GSSG-инозин в определенной степени задерживал гибель инфицированных ВПГ 2-го типа мышей, либо обеспечивал ее более плавную динамику в отличие от той, которую регистрировали среди инфицированных мышей в контрольной группе.

В последних случаях, так же как и при заражении животных ВПГ 1-го типа, наблюдали пик роста гибели экспериментальных животных на 6–7-е сутки после заражения. Следует отметить, что инкубационный период развития ГВИ составил трое суток. Полученные данные позволили

Таблица 4

**Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 2-го типа и получавших Na2GSSG-инозин**

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub>	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	9	7	7	7
	1	10	10	10	9	7	5	5	5
	2	2	10	10	10	8	8	8	8
	2	10	10	10	9	7	5	5	5
Контроль заражения	Не вводили	10	10	10	8	7	3	0	0
	Не вводили	10	10	10	8	8	2	0	0

Таблица 5

**Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 2-го типа и получавших Na2GSSG-инозин, подвергнутых нагрузочному тестированию в виде «плавания до отказа»**

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub>	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	10	9	9	9
	1	10	10	10	10	10	8	8	8
	2	2	10	10	10	10	9	9	9
	2	10	10	10	10	10	8	7	7
Контроль заражения	Нет	2	10	10	8	6	3	0	0
	Нет	10	10	10	8	3	0	0	0

Таблица 6

**Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 1-го типа и получавших Na2GSSG-инозин, подвергнутых нагрузочному тестированию в виде «плавания до отказа»**

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub>	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	10	10	9	9
	1	10	10	10	10	10	9	8	8
	2	2	10	10	10	10	9	9	7
	2	10	10	10	10	10	7	7	7
Контроль заражения	Нет	2	10	10	8	4	1	0	0
	Нет	10	10	10	8	3	0	0	0

заклучить, что согласно динамике гибели животных в подопытной и контрольных группах наиболее оправданным является проведение нагрузочного теста с животными спустя трое суток после заражения. В этой связи были выполнены исследования с использованием двух инфекционных моделей. При этом животным назначали оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин в разовой дозе 10 мг/особь или 30 мг/кг по двум схемам, аналогичным использованным для оценки

его противовирусной активности. Согласно дизайну эксперимента, введение препарата проводили животным, подвергаемым нагрузочным тестам, которые применяли перед каждым введением препарата, вплоть до последнего. По окончании применения препарата проводили контрольный тест. Результаты, характеризующие выживаемость инфицированных животных, подвергнутых нагрузочному тесту, приведены в таблицах 5 и 6.

Как следует из данных таблицы 5, препарат Na2GSSG-инозин на фоне плавания проявлял более выраженные защитные свойства в отношении ВПГ-2, о чем свидетельствовал более высокий показатель выживания инфицированных животных вне зависимости от схемы применения в сравнении с аналогичным показателем при оценке препарата без нагрузочного теста. Более того, примерно на двое суток увеличился инкубационный период инфекции, показатели защиты находились на уровне 70–90% ( $p < 0,05$ ). Особо сле-

дует отметить, что нагрузочный тест негативно сказывался на животных контрольных групп, что подтверждалось более выраженной динамикой летальности. Практически аналогичные закономерности были выявлены в условиях оценки препарата на фоне нагрузочного теста и инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа (табл. 6). Отмечено, что в контрольных группах 100% летальность инфицированных животных, подвергнутых нагрузочному тесту в виде «плавания до отказа», регистрировалась в зависимости от заражающей дозы возбудителя

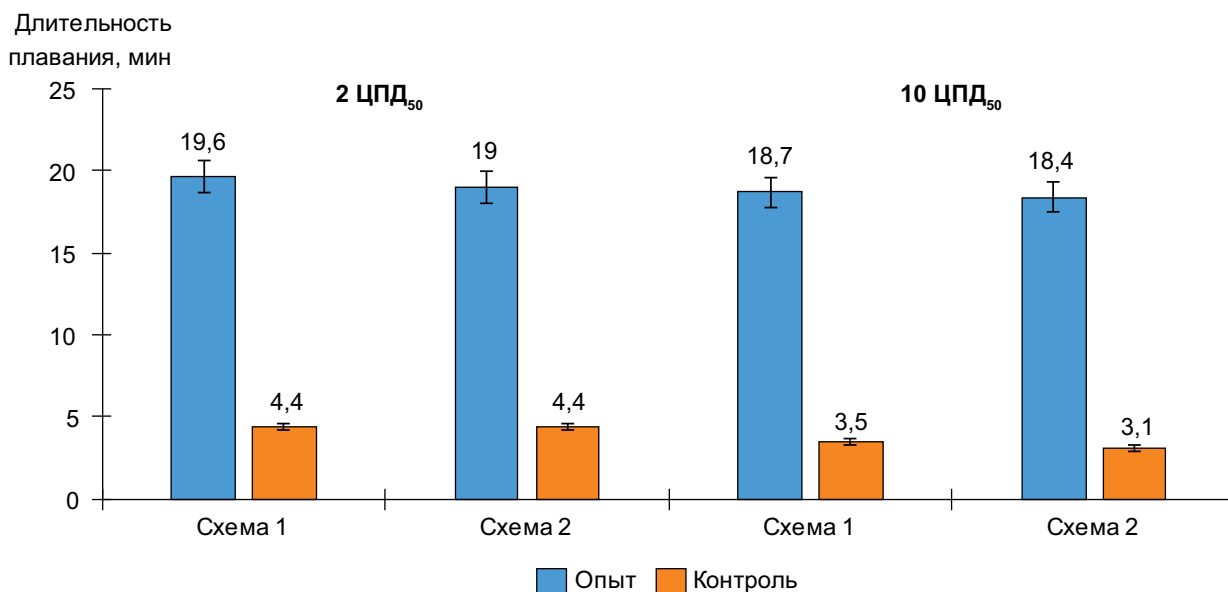


Рис. 1. Влияние внутрибрюшного введения Na2GSSG-инозина в дозе 10 мкг/особь по схемам 1 и 2 на временные параметры нагрузочных тестов мышей, инфицированных ВПГ 1-го типа в дозах 2 и 10 ЦПД<sub>50</sub>, подвергнутых физической нагрузке при плавании до отказа

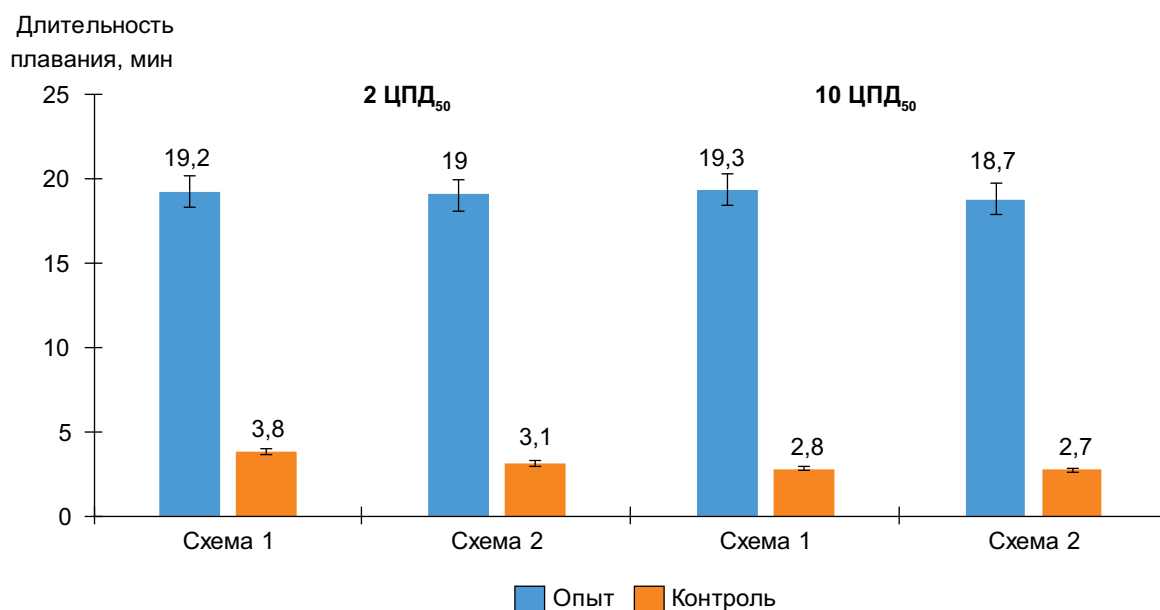


Рис. 2. Влияние внутримышечного введения Na2GSSG-инозина в дозе 10 мкг/особь по схемам 1 и 2 на временные параметры нагрузочных тестов мышей, инфицированных ВПГ 2-го типа в дозах 2 и 10 ЦПД<sub>50</sub>, подвергнутых физической нагрузке при плавании до отказа

Таблица 7

**Влияние Na2GSSG-инозина в дозе 30 мг/кг на длительность «плавания до отказа» инфицированных ВПГ 1-го типа мышей**

Схема введения препарата Na2GSSG-инозина	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub> гумор	Количество животных в группе	Длительность плавания до отказа, мин	
			контроль	опыт
1	2	10	4,4±0,07	19,6±0,08*
1	10	10	3,5±0,05	18,6±0,12*
2	2	10	4,4±0,06	19,0±0,013*
2	10	10	3,1±0,04	18,4±0,15*

Примечание: \* — различия с показателями в контроле достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 8

**Влияние Na2GSSG-инозина в дозе 30 мг/кг на длительность «плавания до отказа» инфицированных ВПГ-2 мышей, мин**

Схема введения препарата Na2GSSG-инозина	Заражающая доза возбудителя, ЦПД <sub>50</sub>	Количество животных в группе	Длительность плавания до отказа, мин	
			контроль	опыт
1	2	10	4,2±0,06	18,6±0,08*
1	10	10	3,1±0,05	17,1±0,12*
2	2	10	3,8±0,06	18,0±0,15*
2	10	10	3,2±0,05	16,2±0,11*

Примечание: \* — различия с показателями в контроле значимы при  $p < 0,05$ .

к 5–7-м суткам после заражения. В то же время под влиянием препарата до конца периода наблюдения количество выживших животных оказывалось на уровне 70–90%.

Временные параметры плавания инфицированных ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа животных, которым вводили Na2GSSG-инозин, представлены графически на рисунках 1 и 2, в таблицах 7 и 8.

## ВЫВОДЫ

Анализ представленных данных свидетельствует о положительном влиянии Na2GSSG-инозина на восстановительные возможности организма к циклическим физическим нагрузкам. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что его применение в дозе 30 мг/кг способствовало восстановлению работоспособности мелких лабораторных животных при истощающих физических нагрузках и инфекции вируса простого герпеса. Определяющим фактором в повышении работоспособности экспериментальных животных, по-видимому, является активация синтеза макроэргов в лактатооксилирующем комплексе. Коррекцию работоспособности на фоне интенсивных нагрузок и ГВИ вирусом простого герпеса применением препарата Na2GSSG-инозин следует признать патогенетическим методом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алибекова С.С. Влияние тренировочных нагрузок на некоторые иммунные показатели и липидный спектр крови у спортсменов борцов. Материалы XXIII съезда физиологического общества

им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж, 18–22 сентября 2017 г. М.; 2017: 2149–51.

- Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стресс-устойчивость человека. СПб.: ВМедА; 1999.
- Афанасьева И.А. Сдвиги в популяционном составе и функциональной активности лимфоцитов, продукции цитокинов и иммуноглобулинов у спортсменов при синдроме перетренированности. Вестник спортивной науки. 2011; 3: 18–24.
- Василенко В.С., Семенова Е.С., Семенова Ю.Б. Липиды крови у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса. Педиатр. 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14.
- Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ; 1995.
- Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии. Спортивная медицина. 2013; 1: 7–17.
- Каркищенко Н.Н. и др. Особенности интерпретации показателей работоспособности лабораторных животных по плавательным тестам с нагрузкой. Биомедицина. 2016; 4: 52–60.
- Колесов С.А. и др. Эффективность функционирования глутатиона при физических нагрузках и влияние на нее особенностей питания. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 1: 240–4.
- Коркоташвили Л.В., Романова С.В., Колесов С.А. Оксид азота его метаболиты и система глутатиона с хроническим вирусным гепатитом В и С. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 68(10): 26–30.
- Кручинский Н.Г., Королевич М.П., Стаценко Е.А. Клинико-лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации

- у высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта. *Здоровье для всех*. 2016; 1: 16–24.
11. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологические аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 1(43): 62–4.
  12. Мазуров К.В. и др. Клиническая оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия при острых отравлениях корвалолом тяжёлой степени. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 87.
  13. Мусаханов З.А., Земцова И.И., Станкевич Л.Г. Влияние тиоловых соединений на содержание глутатиона в крови дзюдоистов высокой квалификации. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. 2012; 12: 89–94.
  14. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека. *Теория и практика физической культуры*. 1998; 10: 43–6.
  15. Халютин Д.А. и др. Морфологические особенности действия пептидных препаратов при остром отравлении этиловым спиртом в эксперименте. *Toxicological Review*. 2015; 133(4): 31–7.
  16. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. *Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза*. Издание второе, дополненное и переработанное. СПб.: Сотис; 2002.
  17. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпесинфицирования. *Российский аллергологический журнал*. 2010; 1(1): 207–8.
  18. Шевченко Ю.Л., Новиков В.С., Шанин В.Ю. и др. *Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника*. СПб.: ЭЛБИ; 2000.
  19. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. *Hematology J*. 2011; 5: 63–8.
  20. Módis K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Med*. 2013; 31(2): 437–46.
  21. Slattery K.M. et al. Effect of N-acetylcysteine on cycling performance after intensified training. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46(6): 1114–23.
  22. Tong T.K., Lin H., Lippi G. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2012; 2012: 74–1239.
  23. Varamenti E.I. et al. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis markers in elite female water polo athletes throughout a season. *Food Chem. Toxicol*. 2013; 61: 3–8.
  24. Welihinda A.A. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias. *CellSignal*. 2016; 28(4): 552–60.
  25. Witard O.C. et al. Highintensity training reduces CD8<sup>+</sup>T-cell redistribution in response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2012; 44(9): 1689–97.
  26. Yuan X. et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2018; 28(5): 1541–51.
- ## REFERENCES
1. Alibekova S.S. Vliyaniye trenirovochnykh nagruzok na nekotoryye immunnyye pokazateli i lipidnyy spektr krovi u sportsmenov bortsov. [Influence of training loads on some immune parameters and blood lipid spectrum in wrestlers]. *Materialy XXIII s'yezda fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiyem*. Voronezh, 18–22 sentyabrya 2017 g. Moskva; 2017: 2149–51. (in Russian).
  2. Apchel V.Ya., Tsygan V.N. Stress i stress-ustoychivost' cheloveka. [Stress and stress-resistance of a person]. Sankt-Peterburg: VMedA; 1999. (in Russian).
  3. Afanas'yeva I.A. Sdvigi v populyatsionnom sostave i funktsional'noy aktivnosti limfotsitov, produktsii tsitokinov i immunoglobulinov u sportsmenov pri sindrome peretrenirovannosti. [Changes in the population composition and functional activity of lymphocytes, production of cytokines and immunoglobulins in athletes with overtraining syndrome]. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2011; 3: 18–24. (in Russian).
  4. Vasilenko V.S., Semenova Ye.S., Semenova Yu.B. Lipidy krovi u sportsmenov v zavisimosti ot napravlenosti trenirovochnogo protsessa. [Blood lipids in athletes depending on the direction of the training process]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14. (in Russian).
  5. Zemtsovskiy E.V. Sportivnaya kardiologiya. [Sports cardiology]. Sankt-Peterburg: Gippokrat Publ.; 1995. (in Russian).
  6. Karkishchenko V.N., Karkishchenko N.N. Metody doklinicheskikh issledovaniy v sportivnoy farmakologii. [Methods of preclinical studies in sports pharmacology]. *Sportivnaya meditsina*. 2013; 1: 7–17. (in Russian).
  7. Karkishchenko N.N. i dr. Osobennosti interpretatsii pokazateley rabotosposobnosti laboratornykh zhivotnykh po plavatel'nykh testam s nagruzkoj. [Peculiarities of interpretation of performance indicators of laboratory animals according to swimming tests with load]. *Biomeditsina*. 2016; 4: 52–60. (in Russian).
  8. Kolesov S.A. i dr. Effektivnost' funktsionirovaniya glutationa pri fizicheskikh nagruzkakh i vliyaniye na neye osobennostey pitaniya. [Efficiency of functioning of glutathione during physical activity and the impact on it of nutritional characteristics]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 1: 240–4. (in Russian).
  9. Korkotashvili L.V., Romanova S.V., Kolesov S.A. Oksid azota yego metabolity i sistema glutationa s khronicheskim virusnym gepatitom B i C. [Nitric oxide, its metabolites and the glutathione system with chronic viral hepatitis B and C]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68(10): 26–30. (in Russian).
  10. Kruchinskiy N.G., Korolevich M.P., Statsenko Ye.A. Kliniko-laboratornyye proyavleniya sindroma endogennoy intoksikatsii u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov tsiklicheskikh vidov sporta. [Clinical and laboratory manifestations of endogenous intoxication syndrome in highly qualified athletes of cyclic sports]. *Zdorov'ye dlya vseh*. 2016; 1: 16–24. (in Russian).
  11. Lyuboshenko T.M. Kliniko-immunologicheskiye aspekty infektsii, vyzvannoy virusom prostogo gerpesa. [Clinical and immunological aspects of infection caused by the herpes simplex virus]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 1: 240–4. (in Russian).

- narodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2016; 1(43): 62–4. (in Russian).
12. Mazurov K.V. i dr. Klinicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya inozina gliitsil-tsisteinil-glutamat dinatriya pri ostrykh otravleniyakh korvalolom tyazholoy stepeni. [Clinical evaluation of the effectiveness of the use of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in acute poisoning with severe Corvalol]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2: 87. (in Russian).
  13. Musakhanov Z.A., Zemtsova I.I., Stankevich L.G. Vliyaniye tiolovykh soyedineniy na sodержaniye glutationa v krvi dzyudoistov vysokoy kvalifikatsii. [The influence of thiol compounds on the content of glutathione in the blood of highly qualified judoists]. *Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskiye problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta*. 2012; 12: 89–94. (in Russian).
  14. Suzdal'nitskiy R.S., Levando V.A. Immunologicheskiye aspekty sportivnoy deyatel'nosti cheloveka. [Immunological aspects of human sports activity]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 1998; 10: 43–6. (in Russian).
  15. Khalyutin D.A. i dr. Morfologicheskiye osobennosti deystviya peptidnykh preparatov pri ostrom otravlenii etilovym spirtom v eksperimente. [Morphological features of the action of peptide drugs in acute poisoning with ethyl alcohol in the experiment]. *Toxicological Review*. 2015; 133(4): 31–7. (in Russian).
  16. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A., Anichkov N.M. Sovremennyye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. [Modern infections: pathological anatomy and issues of pathogenesis]. *Izdaniye vtoroye, dopolnennoye i pererabotannoye*. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2002. (in Russian).
  17. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. Osobennosti izmeneniya populyatsionnogo immuniteta naseleniya na fone herpes-infektirovaniya. [Features of changes in the population immunity of the population against the background of herpes infection]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; 1(1): 207–8. (in Russian).
  18. Shevchenko Yu.L., Novikov V.S., Shanin V.Yu. i dr. Gipoksiya. [Hypoxia]. *Adaptatsiya, patogenez, klinika*. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2000. (in Russian).
  19. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. *Hematology J*. 2011; 5: 63–8.
  20. Módis K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Med*. 2013; 31(2): 437–46.
  21. Slattery K.M. et al. Effect of N-acetylcysteine on cycling performance after intensified training. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46(6): 1114–23.
  22. Tong T.K., Lin H., Lippi G. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2012; 2012: 74–1239.
  23. Varamenti E.I. et al. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis markers in elite female water polo athletes throughout a season. *Food Chem. Toxicol*. 2013; 61: 3–8.
  24. Welihinda A.A. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias. *CellSignal*. 2016; 28(4): 552–60.
  25. Witard O.C. et al. Highintensity training reduces CD8<sup>+</sup>T-cell redistribution in response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2012; 44(9): 1689–97.
  26. Yuan X. et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2018; 28(5): 1541–51.

УДК 616-036.21+37.018.432+612+004+371.388+378.147.88  
DOI: 10.56871/4396.2022.91.16.003

## ДИСТАНЦИОННЫЙ ФОРМАТ В ПРЕПОДАВАНИИ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

© Валерий Олегович Еркудов, Сергей Александрович Лытаев, Андрей Петрович Пуговкин, Татьяна Александровна Арпаджи, Ксения Алексеевна Бельская, Виктория Витальевна Гайворонская, Никита Юрьевич Кипятков, Андрей Викторович Кочубеев, Сергей Степанович Рогозин, Нина Валентиновна Скребцова, Татьяна Николаевна Шимараева, Андрей Юрьевич Юров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Валерий Олегович Еркудов — старший преподаватель кафедры нормальной физиологии.  
E-mail: verkudov@gmail.com

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

**Резюме.** В статье представлен анализ опыта организации преподавания нормальной физиологии в дистанционном (онлайн) формате в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020–2021 и 2021–2022 учебных годах. Обоснован выбор приложения Discord в качестве платформы онлайн-коммуникации между студентами и преподавателем, обсуждаются его преимущества и недостатки. Рассматривается классификация средств дистанционной имитации физиологического эксперимента в педагогических целях: среди них учебные видеофильмы, снятые на профессиональных студиях научной кинематографии и изготовленные при участии сотрудников кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ, онлайн-лаборатории, использование расчетных и аналитических заданий, практических работ, выполняемых при участии студента и преподавателя в качестве испытуемого. Обсуждаются вопросы эффективности контроля знаний, полученных студентами после учебного онлайн-занятия. Анализируется адекватность методики экзамена по типу «открытой книги» с целью борьбы с недобросовестным поведением студентов. Приводятся результаты сравнения однородности распределения оценок, полученных студентами педиатрического и иностранного факультетов на экзамене по нормальной физиологии в летнюю сессию в 2016–2017 и 2019–2020 учебных годах по сравнению с 2020–2021 и 2021–2022 учебными годами. Обсуждаются перспективы применения электронных образовательных технологий в учебном процессе в медицинском вузе при изучении медико-биологических дисциплин. Все аспекты обучения, рассмотренные в статье, сопоставляются с результатами педагогических исследований из современной отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** дистанционное обучение; электронное обучение; онлайн-технологии; Discord; практические занятия; экзаменационная сессия.

## THE E-LERNING REMOTE TECHNOLOGY IN TEACHING HUMAN PHYSIOLOGY

© Valerii O. Erkudov, Sergey A. Lytaev, Andrey P. Pugovkin, Tatyana A. Arpadzhi, Kseniya A. Belskaya, Viktoriya V. Gayvoronskaya, Nikita Yu. Kipyatkov, Andrey V. Kochubeev, Sergey S. Rogozin, Nina V. Skrebtsova, Tatyana N. Shimaraeva, Andrey Yu. Yurov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Valerii O. Erkudov — Senior Lecturer, Department of Human Physiology.  
E-mail: verkudov@gmail.com

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

**Abstract.** The article is devoted to the analysis of the experience of teaching human physiology in the context of organizing the educational process in a remote (online) format during the pandemic of a new coronavirus disease

COVID-19 in the 2020–2021 and 2021–2022. The choice of the Discord application as an online communication platform between students and a teacher is substantiated, the advantages and disadvantages are discussed. The classification of the means of remote imitation of a physiological experiment for pedagogical purposes is considered. Among them are educational videos shot at professional studios of scientific cinematography and made with the participation of employees of the Department of Human Physiology of St. Petersburg State Pediatric Medical University, online laboratories, the use of calculation and analytical tasks, practical work performed with the participation of a student and a teacher as a test subject. The issues of the effectiveness of monitoring the knowledge gained by students after an online training session are discussed. The adequacy of the «open book» exam methodology is analyzed in order to combat the dishonest behavior of students. The results of a comparison of the uniformity of the distribution of the grades obtained as a result of the exam in human physiology in the summer session of 2016–2017, 2019–2020 in comparison to 2020–2021 and 2021–2022 academic years for students of pediatric and foreign faculties are presented. The prospects for the use of electronic educational technologies in the educational process at a medical university in the study of biomedical disciplines are discussed. All aspects of education discussed in the article are discussed with the results of pedagogical research from modern domestic and foreign literature.

**Key words:** E-learning; remote teaching technologies; Discord; physiological experiment; examination session.

## ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестным фактом является объявление Всемирной организацией здравоохранения пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 11 марта 2020 года [96]. В целях предотвращения распространения COVID-19 в большинстве вузов учебный процесс был переведен в онлайн-формат [26, 79, 91, 93]. Таким образом, обучение студентов в онлайн-режиме (лекции, практические занятия, зачеты, экзамены) осуществлялось на протяжении нескольких семестров. Все это заставило пересмотреть методологию обучения студентов в плане изменения характера построения теоретической и практической части занятия и приема экзамена. В статье предпринята попытка ретроспективного анализа практического опыта кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ в реализации организационно-методических мероприятий по осуществлению дистанционного обучения в онлайн-формате и сопоставление с результатами научно-педагогических исследований в отечественных и зарубежных вузах.

Термин «дистанционное обучение» впервые введен в США в 1892 г. и обозначал заочный формат обучения слушателей курсов повышения квалификации одного из учебных заведений [4]. На тот момент понятие отражало такую организацию учебного процесса, при котором образование, обучение и компетенции учащиеся получали без посещения лекционных залов, учебных комнат, лабораторий и других инфраструктурных объектов учебного заведения [4]. Следует отметить, что до конца XX века существовала синонимичность терминов «дистанционное» и «заочное» обучение [4].

Развитие технических средств хранения, обработки и передачи информации [59, 63, 90] привело к возможности коммуникации между студентом и преподавателем не только в асинхронном (заочном, электронном, офлайн), но и в синхронном (онлайн, посредством видео-, аудио- или чат-конфе-

ренции) режиме [14, 69]. Таким образом, возникло понятие электронное обучение (ЭО) в дистанционном формате. В части 1 статьи 16 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» сказано, что ЭО — это организация образовательной деятельности с применением содержащейся в базах данных и используемой при реализации образовательных программ информации и обеспечивающих ее обработку информационных технологий, технических средств, а также информационно-телекоммуникационных сетей, обеспечивающих передачу по линиям связи указанной информации, взаимодействие обучающихся и педагогических работников. Похожие формулировки содержатся и в иностранных источниках [63, 90, 92].

Анализ литературы показал успешное применение технологий ЭО в «доковидное» время для обучения медицинских сестер, врачей [51, 58, 92] и студентов [3, 66, 70, 87] в зарубежных учебных заведениях и положительные отзывы слушателей. Сообщается, что «раннее» внедрение ЭО способствовало повышению готовности студентов и преподавателей к внезапному переходу к онлайн-обучению в 2020 г. [53, 80, 89].

Необходимо отметить, что элементы ЭО начали апробировать на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ задолго до перевода образовательного процесса в онлайн-режим. На рисунке 1 показан скриншот сайта для студентов, проходивших обучение на кафедре в 2013–2014 учебном году, выполненный на базе сервиса Сайты Google (Google Sites). Ресурс содержит информацию об академических задолженностях, графике их ликвидации, материалы для обучения и многое другое.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОНЛАЙН-ПРЕПОДАВАНИЯ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Развитие навыков, научного стиля речи и объем информации, предлагаемой для усвоения, определяют специфику обучения студентов второго курса по медико-биологическим



**Весна 2013-2014 учебного года**  
**Главная страница**

Сайт создан с целью информационной поддержки студентов преподавателя кафедры нормальной физиологии Е.В. Васькина О.Л. ...

**Группа 226**

№	ФИО студента	Итоговое занятие по физиологии кровообращения	Незачтенные занятия по кровообращению	Итоговое занятие по физиологии дыхания	Незачтенные занятия по дыханию	Итоговое занятие по физиологии анализаторов и ВНД	Незачтенные занятия по ВНД и анализаторам	Итоговое тестирование	Ометка о зачете
1	Группин Е.А.	3 удовл	нет	3 удовл	нет	3 удовл	№12,13 нб		
2	Васькина О.Л.	5 отп	нет	5 отп	нет	4 хор	№13 нб	3(60)	зачтено
3	Колесникова А.А.	4 хор	нет	4 хор	нет	4 хор	нет	3 (65)	зачтено
4	Павлова А.С.	5 отп	нет	4 хор	нет	4 хор	№12 нб	4(85)	зачтено
5	Рыба А.В.	3 удовл	нет	3 удовл	нет	3 удовл	№12 нб		
6	Сидорова Д.И.	нб	нет	2 сред	№7 нб	2 сред	№12,13 нб		
7	Сидорова У.С.	2 сред	нет	2 сред	нет	нб	№12,13 нб		

Рис. 1. Скриншот информационного сайта для студентов, проходивших обучение на кафедре в 2013–2014 учебном году. Условные обозначения: А — общий вид ресурса; В — пример электронного дневника студентов конкретной учебной группы

дисциплинам в медицинском вузе. Это ограничивает применение асинхронных способов взаимодействия преподавателя и студента [7, 69], которые активно внедряются только с 2022 г. в виде организации лекционного курса посредством возможностей общеизвестной системы ЭО Moodle (рис. 2) [84, 87, 94].

Таким образом, при переходе к ЭО приоритетной задачей являлся выбор, апробация и утверждение программного обеспечения, посредством которого практические занятия и лекции должны транслироваться студентам в «живом» онлайн-режиме. В мировой и отечественной педагогической практике предпочтение отдается программе Zoom [2, 10, 21, 28, 41, 44, 46, 72, 77, 78, 84, 89], Google Meet [21, 84, 99], стриминговым инструментам, встроенным в социальные сети [10, 44, 54, 73] и YouTube [73, 78]. Сообщается об использовании WebEx [94], Microsoft Teams и Adobe Connector [84], Webinar [33], а также собственных программных разработок [41, 44, 77].

При проведении практических занятий в СПбГПМУ [16, 21] была предложена кроссплатформенная проприетарная система мгновенного обмена сообщениями Discord с под-

держкой аудио- и видеоконференций в сочетании с возможностью демонстрации экрана. Программа создана в 2015 г. и в начале получила развитие в качестве коммуникативного инструмента участников любительских и профессиональных киберспортивных сообществ. Как любое техническое средство, Discord имеет ряд преимуществ и недостатков среди своих программных конкурентов, используемых для онлайн-обучения.

#### Среди преимуществ отметим:

1. Приложение бесплатно для скачивания на персональный компьютер под управлением операционных систем Windows и Mac (<https://discord.com/>). Существует также мобильная версия приложения. Кроме того, имеется Discord Nitro — официальное дополнение, расширяющее возможности программы: видеостриминг в высоком качестве и увеличение размеров передаваемых файлов. Опыт показал, что без указанного дополнения приложение может быть с успехом использовано.
2. Возможность коммуникации студентов и преподавателей в текстовом чате в формате аудио- и видеоконференции.

3. Имеется система личных сообщений, которой нет, например, в Zoom. Система исключает необходимость передачи студентам личных контактов для общения вне времени занятия.
4. Нет необходимости создавать ссылки и отправлять их студентам, что предотвращает потерю слушателей на этапе планирования занятий из-за невнимательного применения полученных приглашений (по сравнению с Zoom). Студенты и преподаватель просто подключаются в назначенное время в голосовой канал, и занятие начинается (рис. 3).
5. Лояльные количественные ограничения участников учебного процесса. Пользователь может иметь до 100 серверов (для работы нужен всего один) с общим числом студентов до 25 000 человек (для учебного процесса необходимо не более 1000 мест). На сервере максимально можно создать 500 голосовых и текстовых каналов (для учебных целей хватает 30–40), в голосовой канал может подключиться до 200 человек, однако одновременно смотреть видеопоток могут до 50 человек. Количество студентов, обучающихся на кафедре в одном голосовом канале, обычно не превышает 35 человек.
6. Понятный интерфейс, при отсутствии технических проблем для начала занятия необходимо всего 2–3 клика мышью. Однако, по мнению некоторых преподавателей, преимуществом Zoom перед другими платформами является максимальное приближение преподавателя к аудитории и студентов друг к другу. Это ближе всего к живому общению и дает возможность проведения коллоквиумов с общим обсуждением ответов.
7. Удобный учет студентов на занятии через скриншот голосового канала с последующим подсчетом количества подключенных аккаунтов (рис. 4).

Наш опыт позволил выявить ряд **недостатков организации учебного процесса с применением программы Discord**:

1. Предельный размер файлов, предназначенный для отправки студентам в текстовом канале или в личных сообщениях, составляет 8 Мб. При подключении Discord Nitro размер файлов увеличен до 100 Мб.
2. Программа очень требовательна к производительности персонального компьютера преподавателя. Без аудио- или видеоконференции с демонстрацией экрана приложение загружает оперативную память компьютера примерно на 5–10 %, во время занятий процент занятой памяти и центрального процессора возрастает на 20–30%. Это приводит к перегреву устройства и отключению некоторых приложений и служб, что, в свою очередь, является причиной технических сбоев при проведении занятия. Таким образом, практика показывает необходимость технических мероприятий, снижающих вероятность перегрева: отключение сторонних приложений, установка внешних охлаждающих устройств на ноутбук и др. Необходимо также отметить, что нормальной онлайн-работе сильно препятствует использование студентами маломощных смартфонов вместо полноценных компьютеров и уклонение от использования видеокамер.
3. Не реализована система звуковых или визуальных сигналов о прерывании сети. Особенно такая функция необходима при полноэкранный демонстрации презентаций. Внезапный сбой Интернета прерывает демонстрацию экрана даже после восстановления соединения.
4. Программа не пригодна для использования в асинхронном обучении.
5. После окончания курса всех студентов необходимо вручную удалить с сервера до передачи приглашения

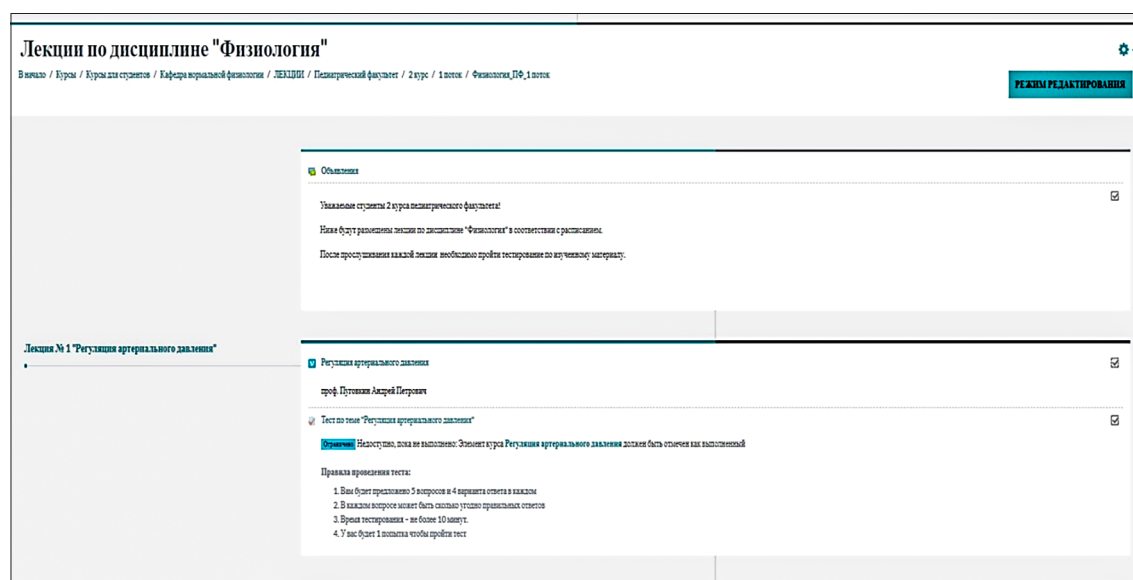


Рис. 2. Пример аудиторной лекции по нормальной физиологии, прочитанной в весеннем семестре 2022 г., размещенной в разделе кафедры нормальной физиологии ЭО Moodle

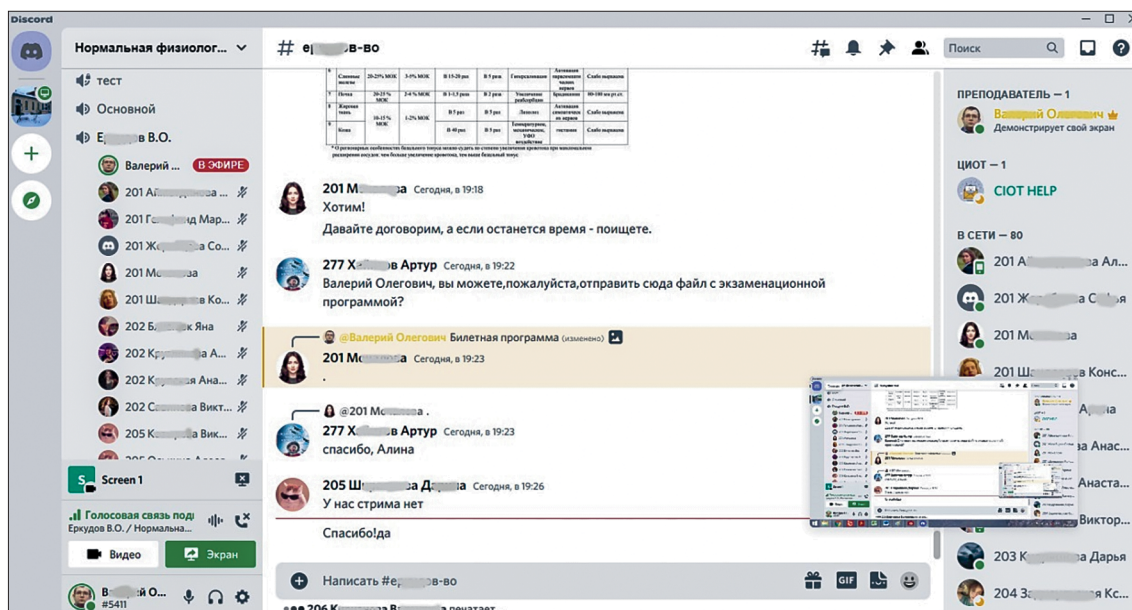


Рис. 3. Проведение занятий в программе Discord

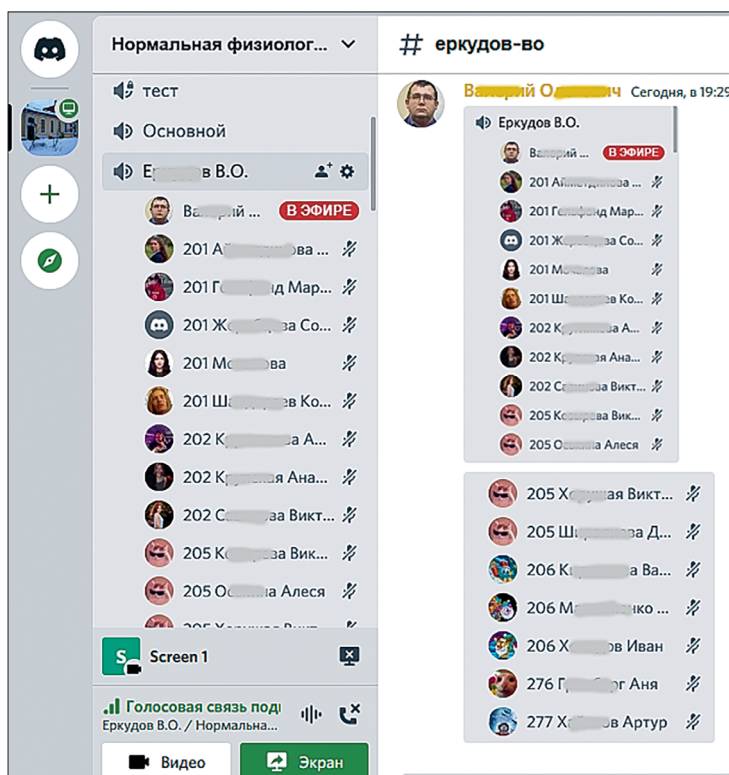


Рис. 4. Скриншот голосового канала в программе Discord. Можно подсчитать количество присутствующих студентов на занятии, сверяясь с ведомостью

студентам следующего курса. Количество студентов может достигать 1000 человек и более.

6. Нельзя использовать для чтения лекций в онлайн-формате для большой аудитории или проведения консультаций в больших группах (более 50 человек).

### УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС ПО НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ В ДИСТАНЦИОННОМ ФОРМАТЕ

Перед началом семестра оператор сервера в Discord (преподаватель, создавший сервер) «Нормальная физио-

логия» или сотрудники, имеющие статус «преподаватель», генерировали голосовые и текстовые каналы, названные по номерам групп, занимающихся в одной виртуальной учебной комнате (рис. 5). Каждый преподаватель по электронной почте старосте групп рассылал сообщение с приглашением на занятие.

В письме обычно содержались:

1. Ссылка на сервер «Нормальная физиология».
2. Кратко описывалась структура сервера: голосовые и текстовые чаты (рис. 5).
3. Время начала и окончания занятий.
4. Правила регистрации студента на занятии (проверка присутствия). В условиях онлайн-обучения в многочисленных группах студентов (20 человек и более) переключка в классическом виде оказывается практически невозможной. Именно поэтому оптимальным вариантом, как было сказано ранее, является скриншот голосового канала и мониторинг активности студента в текстовом чате (рис. 4). Если профиль студента не попадает на скриншот, он может написать в личные сообщения преподавателю до конца занятия, сообщив о проблеме.
5. Необходимость правильного оформления регистрационных данных — номер группы, фамилия, имя и отчество полностью. Рекомендуется загрузить портретное фото как на паспорт или другой документ, удостоверяющий личность. Игнорирование этого правила при отсутствии

личного контакта студента и преподавателя может привести к тому, что студент не будет зарегистрирован на занятии. Его активность, участие в дискуссии, итоговом занятии может не учитываться. Недопустимо размещать в аккаунте фотографии третьих лиц. С этим связаны курьезные случаи, встречающиеся в практике взаимодействия учащихся и преподавательского состава.

Один из студентов добавил в свой профиль в Discord фотографию актера Роберта де Ниро в образе героя художественного фильма «Схватка». Это вызвало удивление преподавателя, не знакомого с данным кинофильмом, поскольку внешний облик студента, пришедшего для проставления зачета и экзамена после отмены дистанционных занятий, не совпадал с его фотографией в профиле Discord, которую запомнил преподаватель. Студентам необходимо помнить, что учебные программы — это не социальные сети, а средства деловой коммуникации, и проявления чувства юмора здесь недопустимы.

6. Общие вопросы проведения занятия: технические аспекты подключения, целесообразность выключения микрофона на протяжении всего занятия, если не происходит диалог с преподавателем, сверка составов групп, учебные планы и другое.

В назначенное время студенты подключились к голосовому каналу (рис. 3). Во вступительной части занятия препода-

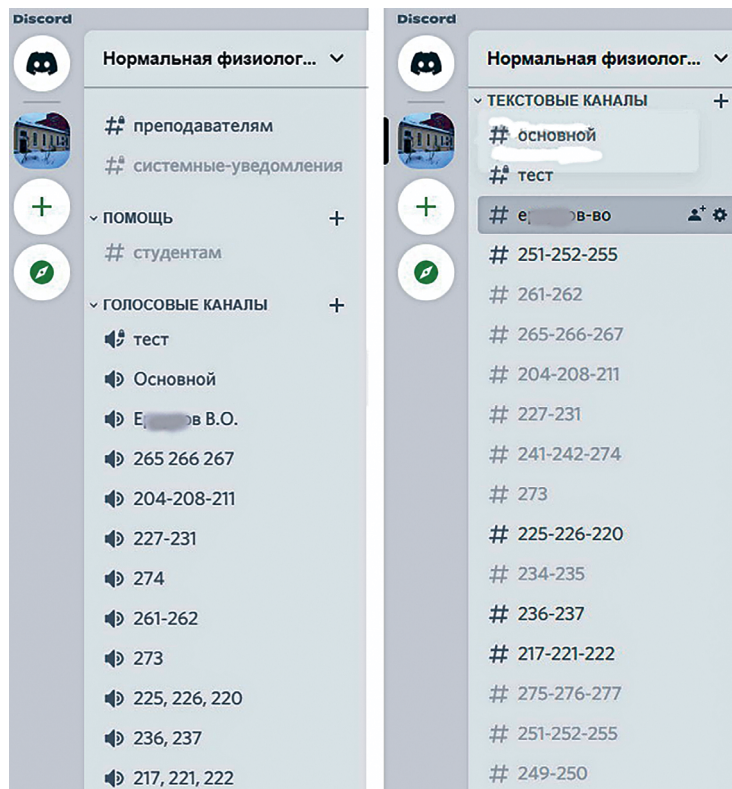


Рис. 5. Пример голосовых и текстовых каналов на сервере Discord «Нормальная физиология» кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ

ватель анонсировал тему, объяснял ее мотивацию, разъяснял организационные аспекты работы.

Далее следовала основная часть, где обсуждался материал по теме занятия в виде интернет-вещания с демонстрацией экрана. Коммуникация со студентами осуществлялась посредством голосового или текстового чата. Похожая форма построения занятия применялась и была положительно оценена студентами при обучении в отечественных [19, 31, 35] и зарубежных [81] медицинских вузах. Кроме этого, положительным влиянием на объем полученных студентами знаний оказывается создание ими презентаций и докладов на заданную преподавателем тему в рамках учебной программы или при выполнении учебно-исследовательского задания [36, 86]. Такой подход также с успехом реализован на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ. В конце каждого занятия раздается 2–3 персональных задания на основе экзаменационных вопросов. Задача: подготовить для себя и товарищей презентацию — примерный конспект экзаменационного ответа. На следующем занятии заслушивается краткое устное сообщение с дальнейшим обсуждением по материалам презентации, которая затем размещается в группе ВКонтакте.

Затруднение контроля усвоения знаний учащимися во время семестра — общая проблема онлайн-занятий. Наиболее популярной формой проведения зачетов в отечественных [2, 22, 36, 37, 44] и зарубежных [84, 94] вузах является тестирование по теме занятия. В СПбГПМУ такой подход не был использован, так как он невозможен без внедрения асинхронных форм обучения, реализованных на базе системы ЭО Moodle или подобных [69]. В то же время необходимо отметить, что при проведении экзамена лучшие результаты показали студенты, проходящие обучение на кафедрах, где преподаватели уделяли особое внимание подготовке к экзамену по четко структурированному перечню вопросов [64, 65, 97]. И поэтому на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ на итоговых занятиях по темам семестра практиковался устный опрос по вопросам из билетной программы. Такая форма обычно положительно оценивается студентами [65].

В литературе накоплен педагогический опыт отечественных и зарубежных вузов по внедрению творческих и нестандартных методических приемов подачи учебного материала. Обсуждается эффективность методики «перевернутого класса» [69, 81, 83], где особое внимание уделяется самостоятельной групповой и индивидуальной работе учащихся. Кроме этого, интерес вызывают методики, основанные на внедрении викторин [61, 65, 86] на базе обучения с применением электронных карточек и словарей, загружаемых в смартфон, работающий под управлением операционной системы Андроид [94]. Особое развитие и интеграцию в курсы ЭО получили технологии, основанные на геймификации (от англ. game — игра) учебного процесса [98]. Геймификация предполагает создание онлайн или автономных игровых приложений для персонального компьютера или смартфона

на медико-биологическую тематику [52, 76, 79, 98]. Данные игры создаются на основе викторины с соревновательным компонентом, например, на тему холинергической передачи в нервно-мышечном синапсе [52] или наподобие игры «Тетрис» про клеточное дыхание [98]. Кроме того, существуют мнемонические техники освоения материала студентами, основанные на вокальной [71] подаче материала или изучении терминологии и физиологических процессов, оформленных в виде интернет-мемов [95]. Все перечисленное с интересом воспринимается студентами [71, 95, 98], возможно, облегчает запоминание терминов, однако нередко требует установки дополнительного программного обеспечения и предельно упрощает систему знаний, освоенную учащимися. По этой причине применение таких технологий носит факультативный характер.

В заключительной части занятия преподаватель дает практическое задание, которое можно выполнять дома или во время работы в аудитории, подводит итоги, решает возникшие организационные вопросы и дает домашнее задание, которое необходимо выполнить к следующему разу.

#### ПРОБЛЕМА РЕАЛИЗАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА В УЧЕБНЫХ ЦЕЛЯХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОНЛАЙН-ЗАНЯТИЙ

С 2006 г. на кафедре утверждены единые правила оформления протокола практических работ, содержащих отчет выполнения учебного физиологического эксперимента, постановка которого производится при участии студента [20, 24].

Протокол оформляется в специально заведенную тетрадь по следующей схеме.

1. Описание *цели работы*: студенты приобретают навыки постановки задачи и формулировки целей физиологических опытов.
2. *Объект исследования*: испытуемый, лягушка либо другое животное, являющееся объектом исследования в видеоролике практической работы, также используется компьютерная модель.
3. Перечисление *оборудования* для опыта.
4. *Ход работы*: студенты учатся формулировать последовательность применения методологии получения экспериментальных данных.
5. *Результаты исследования* оформляются в виде сравнительных таблиц, графиков или диаграмм.
6. *Выводы*: студенты учатся формулировать причинно-следственные связи между результатами опытов и теоретическими знаниями, полученными в ходе работы на практическом занятии.

Отсутствие возможности полноценной демонстрации опытов «вживую» при участии студентов — серьезная проблема применения ЭО [6, 8, 72]. Именно поэтому остается актуальной разработка и внедрение технологий замены традиционного формата практических заданий, выполняемых студентами при дистанционном обучении. Условиями

использования того или иного варианта виртуального практикума в учебном процессе являются: описание его методики по пунктам, перечисленным выше, допустимость работы с ним посредством технологий удаленного ЭО и возможность получения результатов без использования специального оборудования.

Ниже приводится перечень практических заданий, отвечающих приведенным критериям и внедренных в учебный процесс на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ.

### Учебные фильмы, снятые на профессиональных студиях научной кинематографии

Примеры используемого на занятии видеоматериала, находящегося в свободном доступе, приводятся в таблице 1. Несмотря на давность съемки и не всегда удовлетворительное качество изображения, данный материал обладает несомненным достоинством. В фильмах демонстрируется технология сложных, классических павловских экспериментов, требующих использования методик, которые не могут применяться на кафедре.

### Учебные фильмы и видеоролики, изготовленные при участии сотрудников кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ

Создание подобного медиаконтента практикуется не только в СПбГПМУ, но и в других отечественных [37] и зарубежных [46] вузах. В таблице 2 приводится список и краткое описание видеоматериалов, содержащих физиологические эксперименты, срежиссированные, снятые, и смонтированные сотрудниками кафедры нормальной физиологии или выполненные при их научном консультировании. Перечень отснятого материала постоянно пополняется.

### Онлайн-лаборатории (виртуальный практикум)

Применение подобных средств обучения популярно среди преподавателей зарубежных вузов [68] и активно внедрялось в «доковидное» время [66]. Виртуальный практикум представляет собой флеш-анимированные псевдоигровые приложения, устанавливаемые на жесткий диск персонального компьютера [55, 57, 62, 94] или работающие через интернет-сайт [68]. Они основаны на имитации физиологического эксперимента в игровом пространстве. Манипулируя элементами «методики» по программе введенного алгоритма, можно продемонстрировать результаты физиологического опыта. В зарубежных вузах используются коммерческие продукты, предлагаемые компаниями AD Instruments [57, 62, 94], PreLabs [62], Pearson PhysioEx [57], Perusal [57] и Biopac [57].

На кафедре с 2006 г. используется программа, находящаяся в свободном доступе LuPraFi-Sim, созданная Международной сетью за гуманное образование (InterNICHE, Будапешт, Венгрия) при поддержке Proefdiervrij и WSPA. Кроме этого, необходимо отметить бесплатный онлайн-ресурс с превосходным виртуальным практикумом, изготовленный в Университете Монаш (Мельбурн, Австралия), расположенный по адресу <https://ilearn.med.monash.edu.au/physiology/experiments> [68]. К тому же, внимания заслуживает методика регистраций сокращения скелетных мышц, опубликованная в качестве видеопрактикума в журнале *Advances in Physiology Education* в 2021 г. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/advan.00143.2020> [88].

### Расчетные и аналитические работы

Примерами таких заданий являются:

- Построение графиков зависимости укорочения скелетной мышцы и ее работы от массы груза. Используются данные, приведенные в работе № 5 из таблицы 2.

Таблица 1

Примеры учебных фильмов, снятых силами профессиональных отделов экспериментальной кинематографии, используемых в учебном процессе

№	Название	Место съемок	Год съемки	Размещение	Краткое описание
1	Методика операций на органах пищеварительного тракта	Центрнаучфильм	1987	<a href="https://vk.com/video-27426700_160785958">https://vk.com/video-27426700_160785958</a>	Демонстрация методики фи-стулизации слюнных желез, операции малого желудка по Гейденгайну и Павлову
2	Микрогемодиализация (норма и патология)	Академия медицинских наук СССР (отдел научной и экспериментальной медицинской кинематографии НИИ Общей патологии и патологической физиологии)	1976	<a href="https://vk.com/video-27426700_456239113">https://vk.com/video-27426700_456239113</a>	Демонстрация методики прижизненной оценки морфофункциональных особенностей микроциркуляторного русла
3	Типы высшей нервной деятельности	Ассоциация «Действующий физиолог»	Не указано	<a href="https://vk.com/video-27426700_456239073">https://vk.com/video-27426700_456239073</a>	Демонстрация и обсуждение экспериментального обоснования различных типов высшей нервной деятельности



Таблица 2

**Учебные видеоролики практических работ, снятые при участии сотрудников кафедры  
нормальной физиологии СПбГПМУ**

№	Название	Научный консультант	Краткое описание
1	Регистрация мембранных потенциалов в нейронах головного мозга крысы	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Показана методика подготовки препаратов, изготовления растворов и электродов. Демонстрируется современный способ регистрации потенциала покоя и действия в нейронах
2	Опыты Гальвани и Матеуччи	Доцент Ш*****а Т.Н.	Обсуждается методика приготовления нервно-мышечного препарата, демонстрируется сокращение мышцы с металлом и без металла, раздражение нерва токами действия скелетной мышцы
3	Порог раздражения	Доценты Ш*****а Т.Н., П*****ч Б.П.	Сравнивается возбудимость нерва и мышцы лягушки
4	Суммация возбуждения в центральной нервной системе	Доцент Ш*****а Т.Н.	Анализируется влияние частоты раздражения на величину скрытого времени защитного сгибательного рефлекса у лягушки
5	Закон средних нагрузок	Доценты Ш*****а Т.Н., П*****ч Б.П.	Анализируется влияние массы груза на работу бедренных мышц лягушки
6	Регистрация сокращения икроножной мышцы лягушки	Доценты Ш*****а Т.Н., П*****ч Б.П.	Показана методика регистрации механограммы икроножной мышцы лягушки. Анализируется влияние частоты раздражения на сокращение мышцы в одиночном и тетаническом виде
7	Сперматозоидная реакция Галли Майнини	Доцент Ш*****а Т.Н.	Показано влияние введения хорионического гонадотропина на количество сперматозоидов в клоаке самца лягушки
8	Забор крови для анализа у человека	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика забора капиллярной крови для анализа у человека
9	Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика определения СОЭ микрометодом Панченкова с обсуждением полученных результатов
10	Определение количества гемоглобина методом Сали	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика определения концентрации гемоглобина с применением гемометра Сали и обсуждение полученных результатов
11	Знакомство с работой современного гематологического анализатора	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется работа гематологического анализатора МЕКК, студенты знакомятся с основными параметрами анализа крови
12	Определение групп крови «планшетным» методом	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Обсуждается методика определения групп крови по системе АВО с использованием стандартных сывороток, цоликлонов и стандартных эритроцитов. Даются рекомендации по интерпретации полученных результатов
13	Определение резус-принадлежности крови «планшетным» и пробирочным методом	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Обсуждается методика определения резус-принадлежности исследуемой крови с использованием стандартных сывороток и цоликлонов. Даются рекомендации по интерпретации полученных результатов
14	Определение антигенов АВО, Rh и фенотипирование преципитацией в гелиевых кассетах	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика определения А, В, D, А <sub>1</sub> , С, Е, с, е, Кел антигенов
15	Коагулограмма	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика исследования активированного частично тромбинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО)
16	Сокращение изолированного сердца лягушки	Доцент Ш*****а Т.Н.	Экспериментально обуславливается автоматизм как важнейшее свойство сердца
17	Сокращение изолированного сердца крысы	Старший преподаватель Е*****в В.О.	
18	Лигатура Станниуса	Доцент Ш*****а Т.Н.	Обсуждаются опыты с лигатурами Станниуса

Окончание табл. 2

№	Название	Научный консультант	Краткое описание
19	Наблюдение и запись сокращения сердца лягушки	Доцент Ш*****а Т.Н.	Демонстрируется методика записи механограммы сердца лягушки
20	Регистрация артериального давления (АД) прямым способом у крысы	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется методика регистрации АД прямым способом в покое и при различных воздействиях. Обсуждаются подходы к анализу пульсовых кривых
21	Раздражение вагосимпатического ствола	Доценты Ш*****а Т.Н., П*****ч Б.П.	В эксперименте показано влияние раздражения вагосимпатического ствола на деятельность сердца лягушки
22	Экстрасистола	Доценты Ш*****а Т.Н., П*****ч Б.П.	Демонстрируется влияние раздражения сердца в различные фазы сердечного цикла. Регистрируется внеочередное сокращение сердца и компенсаторная пауза
23	Наблюдение кровотока в плавательной перепонке лягушки	Доцент Ш*****а Т.Н.	Осуществляется прижизненная микроскопия микроциркуляторного русла в плавательной перепонке лягушки
24	Спирометрия	Доцент К*****в Н.Ю.	Представлено клиническое и физиологическое обоснование регистрации петли «поток–объем» у человека
25	Регистрация дыхательного объема и давления в плевральной полости в эксперименте	Старший преподаватель Е*****в В.О.	Демонстрируется тахипневмографический способ оценки дыхательного объема и методика внутрипищеводной регистрации давления в плевральной полости у крысы
26	Регистрация и анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ)	Доцент К*****в Н.Ю.	Представлено клиническое и физиологическое обоснование регистрации ЭЭГ у человека

**Примечание.** Съемка осуществлялась на базах: № 1 — ИЭФ им. И.М. Сеченова РАН; № 2–7, 16, 18, 19, 21–23 — на базе кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ; № 8–15 — клиничко-диагностической лаборатории; № 17, 20, 25 — Института физиологии им. И.П. Павлова РАН; № 24, 26 — кабинета функциональной диагностики.

- Расчет эритроцитарных индексов. Студентам предлагается рассчитать основные эритроцитарные индексы, используя данные реальных анализов крови. Эта задача рекомендуется после просмотра видеоролика, обозначенного под № 11 в таблице 2.
- Определение групп крови по системе ABO и Rh по фотографиям реальных анализов. Данное задание предлагается после работы с видеороликом под № 12 из таблицы 2.
- Анализ клинического значения показателей коагулограммы. Используются данные, приведенные в работе № 15 из таблицы 2.
- Определение функции почек по депурации (очистки) эндогенного креатинина. Используя данные реальных анализов и предложенный математический аппарат, студенты производят расчет.
- Построение пульсовой кривой АД. Работа выполняется после просмотра видеоролика № 20 из таблицы 2. Студенты получают записанные в ходе реального эксперимента мгновенные значения АД, и с применением средств MS Office (Excel) производят построение пульсовой кривой.
- Погрешность измерения АД методом Короткова при различных заболеваниях. Студенты получают значения АД, измеренные методом Короткова и прямым способом у пациентов при различных заболеваниях. Предлагается рассчитать относительную погрешность и сделать вывод о влиянии патологии на точность измерения.
- Непрямая калориметрия. Используя значения поглощенного кислорода и выделившегося углекислого газа, студенты рассчитывают метаболический эквивалент кислорода и суточные энергозатраты.
- Показатели транспорта кислорода. Используя нормативные данные, учащиеся производят расчет кислородной емкости крови, содержания кислорода в артериальной и венозной крови, доставку, потребление и коэффициент утилизации кислорода.
- Психометрическое тестирование. Предлагается на занятии по высшей нервной деятельности и физиологии экстрамальных состояний.  
Перечень методик:
  - опросник Айзенка;
  - опросник для диагностики типа акцентуации личности (Шмишека);
  - экспресс-анкета «Прогноз»;
  - тест «Нервно-психическая адаптация»;
  - опросник нервно-психического напряжения;
  - опросник перитравматической диссоциации;
  - опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R);
  - многоуровневый личностный опросник «Адаптивность»;
  - шкала астенического состояния.



### Практические работы, выполняемые при участии студента в качестве испытуемого

Примеры подобных заданий:

- Определение сухожильных рефлексов у человека (при наличии у студентов неврологического молоточка).
- Анализ жизненной емкости легких (при наличии данных, полученных с помощью сухого спирометра при обследовании, к примеру, на занятиях по физической культуре).
- Изменение частоты сердечных сокращений и АД при применении функциональных проб: стандартная физическая нагрузка, ортостатическая проба, массаж каротидного синуса, добавочное дыхательное сопротивление.
- Пробы с задержкой дыхания на вдохе и выдохе.
- Оценка вестибулярного аппарата: пальценосовая проба и проба Ромберга.
- Анализ факторов, влияющих на точность определения АД методом Короткова. Студентам предлагается измерить систолическое и диастолическое АД методом Короткова с соблюдением всех правил, перечень которых высылается. Затем необходимо смоделировать условия, которые могли бы повлиять на точность оценки. Например, измерение лежа, при изменении положения тела, потреблении кофе, физической нагрузке, статическом напряжении мышц и прочее. В дальнейшем рассчитывается относительная погрешность точности измерения и делается вывод о том, какой фактор имеет наибольшее значение.
- Анализ энергетического баланса. Студенты составляют дневник питания, выявляют индивидуальные особенности метаболизма, определяя тип телосложения, индекс массы тела, толщину жировой складки (при наличии калипера), индекс талия/бедр. В конце учащиеся делают вывод о характере питания испытуемого.
- Работы, выполняемые с применением в качестве устройств сбора физиологических данных, к примеру, Apple Watch, Google Fit и других [17]. В основном такие работы выполняются студентами, участвующими в учебно-исследовательской работе кафедры [1].

### Практические работы, выполняемые при участии преподавателя в качестве испытуемого

Данные эксперименты предполагают применение простых методов исследования и программного обеспечения для регистрации физиологических показателей, вывода результатов на экран через демонстрацию рабочего стола. К примеру, практикум по спирометрии в зарубежных вузах был внедрен давно [75] и активно применялся во время дистанционного обучения в 2020–2021 годах [49]. На кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ указанные методы также применяются в учебном процессе, в первую очередь для обучения участников студенческого научного общества регистрации и анализу variability сердечного ритма

(рис. 6). Для этого используется запатентованное устройство [5] — программно-аппаратный комплекс BioMouse («Биомышь профессиональная КПФ-01», ЗАО «Нейролаб», Россия). Прибор представляет собой обычную компьютерную мышь ([http://www.neurolab.ru/ru/menu/products/biomouse\\_research/](http://www.neurolab.ru/ru/menu/products/biomouse_research/)). В ее боковую часть встроен инфракрасный оптический датчик для регистрации пульсовых колебаний кровотока в I пальце правой руки. Он предназначен для записи параметров variability сердечного ритма методом инфракрасной фотоплетизмографии. Демонстрация результатов осуществляется с помощью компьютерной системы сбора и анализа данных «Комплекс BioMouse», версия 3.1, сборка 4120 (редакция 2733) производства ЗАО «Нейролаб» (рис. 6).

### ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ПОЛУЧЕННЫХ СТУДЕНТАМИ ЗНАНИЙ ПОСЛЕ ОНЛАЙН-ОБУЧЕНИЯ: ЭКЗАМЕНАЦИОННАЯ СЕССИЯ В ДИСТАНЦИОННОМ ФОРМАТЕ

Завершение пройденного курса экзаменом — неотъемлемая часть обучения на кафедре нормальной физиологии. В летнюю сессию 2020 г. кафедра впервые столкнулась с необходимостью проведения экзамена с применением средств ЭО. Таким образом, перед преподавателями стояла задача повышенной сложности — апробация и внедрение эффективной методики экзамена в онлайн-формате [85] с учетом невозможности полноценного контроля поведения студента [65, 86].

Опрос учащихся, выполненный зарубежными авторами, показал, что около 80% респондентов указывают основными причинами повышенного психоэмоционального напряжения во время экзамена высокую его продолжительность [30, 64, 97] в сочетании с возможными техническими сбоями на разных этапах его проведения [65]. Кроме этого, были отмечены трудности при передаче экзаменационного билета и несоответствие вопросов учебному плану [64, 65]. Излишнее беспокойство экзаменуемого приводит к снижению эффективности контроля знаний в плане соответствия его объема той или иной экзаменационной отметке. Результаты опроса, опубликованные в литературе, показывают, что 50–60% студентов рассчитывали получить более высокий балл на экзамене в дистанционном формате [65]. Именно поэтому, как указано в цитируемой работе, более 70% учащихся-респондентов, предпочли бы традиционную форму сдачи итоговых испытаний [65].

Внедрение мирового и отечественного опыта в практику онлайн-сессии может помочь свести к минимуму беспокойство учащихся относительно технических аспектов проведения экзамена и улучшить успешность его сдачи [46]. Несомненно, важнейшим элементом методики организации экзамена по нормальной физиологии является выбор наиболее эффективного программного обеспечения для коммуникации студента и преподавателя. Данное средство должно удовлетворять

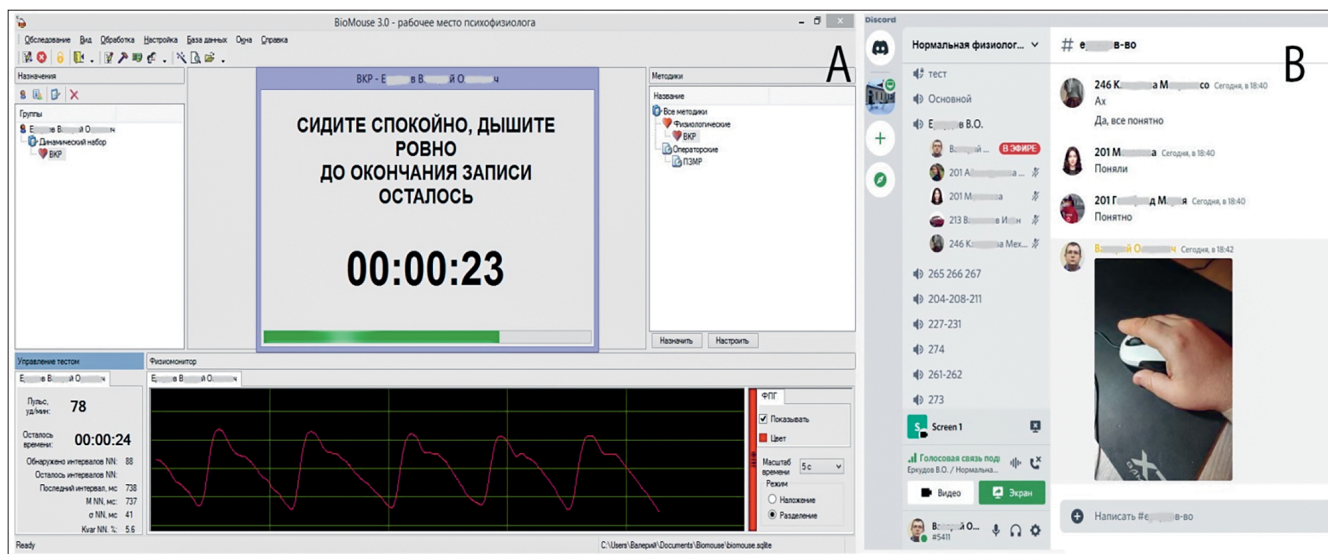


Рис. 6. Демонстрация методики регистрации variability сердечного ритма. Условные обозначения: А — общий вид программы; В — фотография эксперимента, отправленная через текстовые чаты программы Discord

критериям надежности использования в техническом плане, что исключает сбои и переключения, а также приватность видеосвязи. В СПбГПМУ использована программа Whereby (<https://whereby.com/>) — онлайн-сервис, предоставляющий возможность организовывать видеоконференции в браузере без необходимости скачивания специального приложения или другого программного обеспечения. Whereby обладает интуитивно понятным интерфейсом и практически не создает нагрузки на устройство. Для использования приложения каждый преподаватель создает аккаунт и виртуальную экзаменационную комнату. После этого студенты приглашаются на экзамен посредством сообщения на электронную почту, содержащего уникальную для каждого экзаменатора ссылку на виртуальную учебную комнату. Учащиеся в назначенное время переходят по ссылке и попадают на видеоконференцию, находясь в «листе ожидания». Затем экзаменатор по очереди «пускает» каждого студента, который называет себя и показывает удостоверение личности — зачетку или паспорт. Одновременно в платную версию приложения, приобретенную в СПбГПМУ, можно подключить до 50 человек (рис. 7). Кроме видео- и аудиосвязи в приложении реализована возможность демонстрации экрана, чата с присутствующими без обмена медиафайлами, а также запись экзамена. Вместе с тем каждый экзаменатор в любой момент может «выгнать» студента, отключив его от видеоконференции.

Важным этапом организации подготовки студента к сдаче экзамена является внедрение механизма выдачи ему экзаменационного билета, где содержатся вопросы из экзаменационной программы [64, 65]. Очевидно, что для этих целей нельзя использовать даже переведенные в электронный формат напечатанные билеты, применяемые для традиционного экзамена. В этом случае, несомненно, произойдет

копирование студентами билетов с последующим опубликованием в сети Интернет для облегчения сдачи экзамена их однокурсникам или учащимися на следующих курсах. С целью борьбы с недобросовестным заимствованием экзаменационных билетов, в СПбГПМУ была изготовлена программа «Генератор вопросов» (рис. 8). Приложение работает по принципу генератора случайных событий с учетом традиционной структуры экзаменационного билета: один вопрос по физиологии нервной деятельности, второй — по функциям дыхательной системы и гемодинамики, третий — по всем остальным вопросам, четвертый — для студентов педиатрического факультета по физиологическим особенностям детского организма.

Попытки недобросовестных манипуляций со стороны экзаменуемых — проблема, с которой непременно столкнется любой преподаватель при проведении онлайн-экзамена [56, 65, 86]. Так, согласно результатам недавно опубликованных социологических исследований по научному обоснованию внедрения онлайн-экзаменов, в период пандемии COVID-19 более 55% студентов практиковали мошенничество на итоговых испытаниях [65]. При этом 25% из них признались в неправомерном использовании литературы, 20% — в тайных консультациях с однокурсниками, остальные использовали другие виды мошенничества [65]. Необходимо отметить, что традиционной формой экзаменационных испытаний на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ, как и во многих других вузах в России [40, 43, 65] и за рубежом [74], является устное собеседование. В литературе отмечается, что в условиях ЭО такой формат более предпочтителен для студентов по сравнению с тестами и письменными заданиями [65], в том числе, вероятно, из-за относительной простоты возможности применения недобросовестных техник сдачи экзамена.

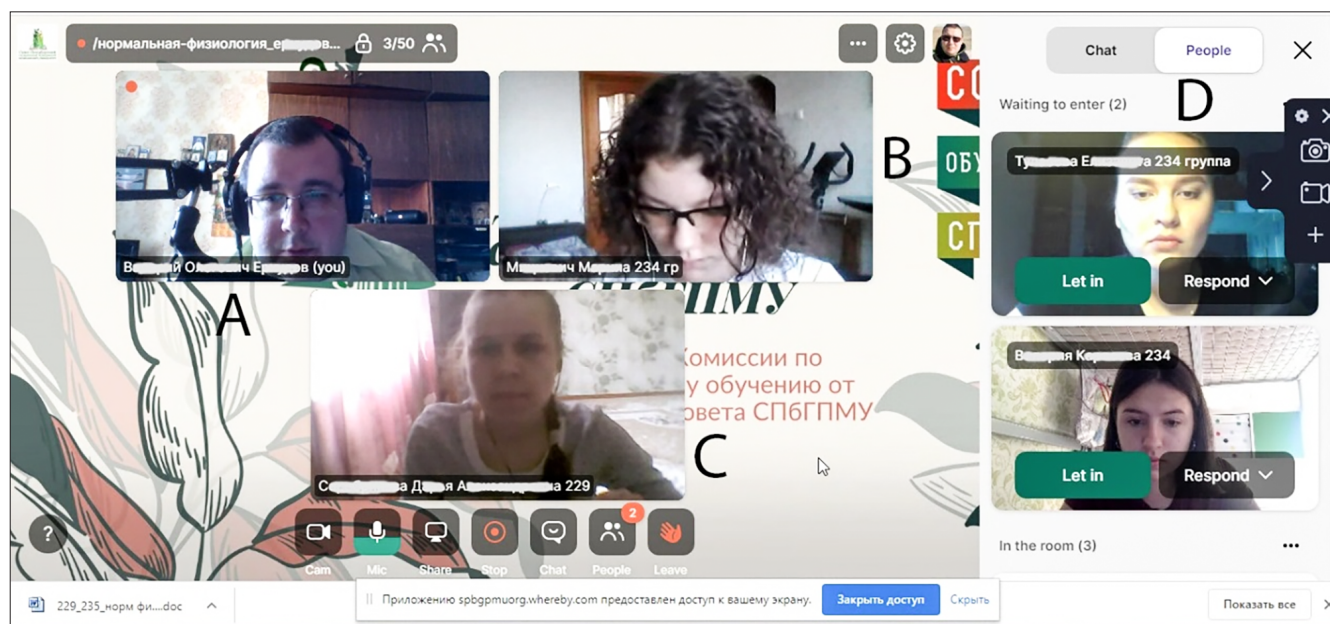


Рис. 7. Экзамен в программе Whereby. Условные обозначения: А — экзаменатор; В, С — студенты во время подготовки и ответа; D — студенты в «листе ожидания»

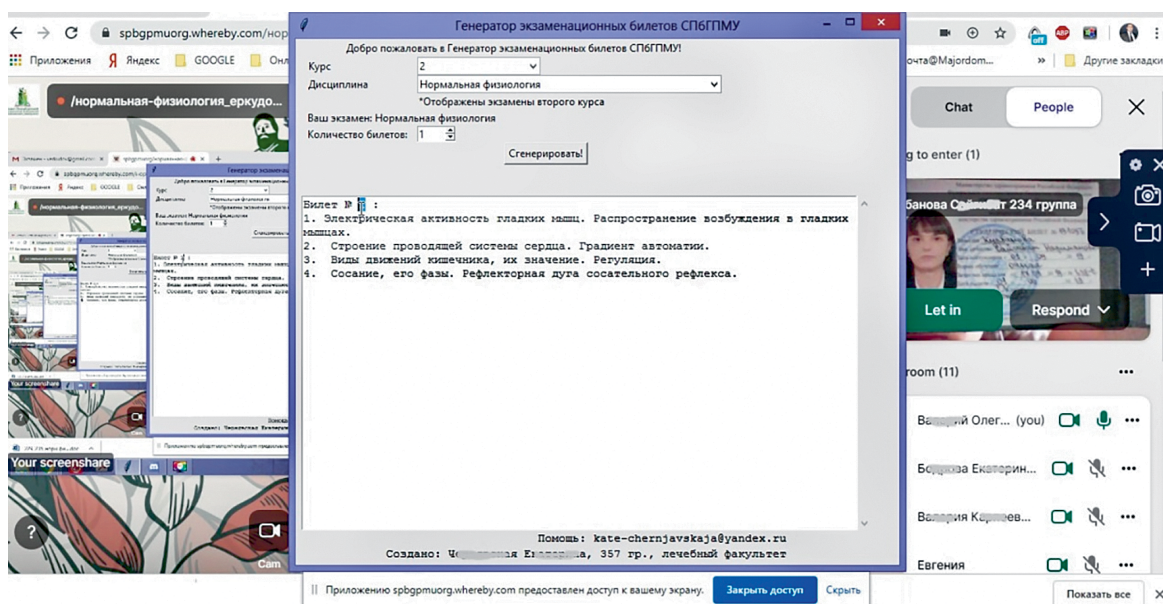


Рис. 8. Экзаменатор выдает билет студенту, используя программу «Генератор экзаменационных вопросов» и демонстрацию рабочего стола в программе Whereby

Исходя из сказанного, а также руководствуясь собственным опытом взаимодействия с экзаменуемыми, на кафедре нормальной физиологии СПбГПМУ, как и в других вузах [65, 83], был установлен формат экзамена по типу «открытая книга».

### Основные правила проведения экзамена в таком формате

- Студент имеет право посмотреть основные определения, классификации, термины, схемы, ключевые слова.

- Все перечисленное должен содержать конспект экзаменационного ответа. При возникновении спорных ситуаций преподаватель может попросить показать написанное.
- Переписывание учебника недопустимо. Выявить студентов, не обладающих достаточным уровнем подготовки и не имеющих физиологического мышления, достаточно просто. Они бездумно повторяют формулировки из учебника, зачастую общего характера, без должной детализации и описания причинно-следственных взаимосвязей между событиями, закономерностями и явлениями.

- Можно использовать: конспекты практических занятий, лекций, протоколов практических работ, а также самостоятельно составленные конспекты глав официально изданных, рекомендованных и одобренных Минздравом России в качестве учебника для студентов медицинских вузов пособий.
- Опыт, накопленный сотрудниками кафедры, показывает, что на зачетах, проводимых онлайн, студенты отдают предпочтение пути «наименьшего сопротивления». Как правило, они используют для подготовки и в последующем зачитывают вслух информацию, содержащуюся в интернет-источниках «первого клика» — в лучшем случае, в Википедии, в худшем — на «студенческих» интернет-сайтах. Качество ответов получается соответствующее, поскольку экзаменуемые видят эти тексты в первый раз и не понимают их смысла. Именно поэтому настоятельно не рекомендуется использовать подобные Интернет-ресурсы, поскольку информация, опубликованная там, считается недостоверной.
- Время подготовки до начала опроса — до 7 минут на один вопрос.
- Примерные критерии оценивания:
  - «отлично» — превосходное знание фактического материала, в том числе обсуждавшегося на лекциях; знание методического «наполнения» вопроса, грамотная речь, без «жаргонизмов» и «народной» терминологии; умение выстраивать логические причинно-следственные связи как в пределах, так и за пределами экзаменационного вопроса; наличие базовых знаний современных методов исследований и передовых научных разработок будет являться плюсом;
  - «хорошо» — все перечисленное для получения «отлично» с незначительными или приемлемыми недочетами; правильные ответы на дополнительные вопросы из разных разделов физиологии в режиме «блиц»;
  - «удовлетворительно» — грубые ошибки, ответ с подсказками преподавателя, путаная, малограмотная речь; знания ограничиваются базовыми понятиями, неумение выстраивать логические связи;
  - «неудовлетворительно» — отказ от ответа даже с подсказками преподавателя более чем на 60% вопросов, содержащихся в билете.

С целью оценки эффективности предложенной методики ЭО и контроля знаний студентов в настоящей работе нами проведено сравнение однородности распределения полученных в результате экзамена оценок по нормальной физиологии. Сопоставлению подвергались результаты экзамена в летнюю сессию 2016–2017 (полностью очное обучение и очная сессия), 2019–2020 (полностью дистанционное обучение и дистанционная сессия) и 2021–2022 (первый семестр — дистанционное, второй — очное обучение и очная сессия) учебных годов у студентов педиатрического и иностранного факультетов (специальности «Педиатрия» и «Лечебное дело»). Для этого использовался точный критерий

Фишера для таблиц сопряженности признаков 3×4 с вычислением доли студентов, получивших оценки «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно». Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ . Вычисления производились с применением программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012.

Анализ данных показал, что распределение полученных оценок неоднородно у студентов как педиатрического, так и иностранного факультета, сдававших экзамен в летнюю сессию 2016–2017, 2019–2020 и 2021–2022 гг. (табл. 3 и 4). Следовательно, частота встречаемости оценок «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» статистически значимо отличается у учащихся, проходивших итоговую аттестацию в результате полностью очного, полностью дистанционного и частичного ЭО при выбранном уровне значимости.

В результате проведенного сравнения выявлены основные тенденции успеваемости студентов после внедрения ЭО и сессии в дистанционном формате. Так, количество студентов, сдавших экзамен на «хорошо» и «отлично» после очного и дистанционного обучения, не претерпело каких-либо изменений и в среднем составило 62% (табл. 3). В то же время наблюдалось снижение числа неудовлетворительных результатов в сессию 2019–2020 («ковидного») года по сравнению с 2016–2017 («доковидным»), годом в среднем на 5% за счет увеличения количества оценок «удовлетворительно» (табл. 3). В сессию 2021–2022 после частичного ЭО и очной сессии распределение различных оценок примерно соответствовало значениям, имевшим место в сессию 2016–2017 («доковидного») года. Количество неудовлетворительных результатов по сравнению с прошлым («ковидным») годом увеличилось в среднем на 3% за счет снижения числа оценок «отлично» и «удовлетворительно» (табл. 3).

Студенты иностранного факультета традиционно имеют худшую успеваемость по сравнению с их однокурсниками с педиатрического факультета вследствие языкового барьера, слабого базового уровня знаний и затаянного процесса адаптации к новым условиям жизни [11, 12, 40]. Анализ распространенности оценок, полученных на экзамене студентами иностранного факультета, выявил смещение результативности в сессию 2019–2020 и 2021–2022 («ковидных») годов в сторону увеличения количества студентов, получивших «удовлетворительно» и «хорошо» (табл. 4). Примечательно также почти десятикратное уменьшение числа студентов, сдавших экзамен в 2020 году на «отлично». В 2022 году (после частично ЭО и очной сессии) данная ситуация претерпела изменение: процент «отличников» возрос до половины их числа в 2017 («доковидном») году (табл. 4). Хотелось бы отметить пятикратное снижение процента экзаменуемых, получивших неудовлетворительную оценку в 2020 («ковидном») году по сравнению с 2017 («доковидным») годом и практически полное восстановление их количества в 2022 (после частично ЭО и очной сессии) году (табл. 4).

Таблица 3

**Распространенность полученных за экзамен оценок по нормальной физиологии среди студентов педиатрического факультета СПбГПМУ в летнюю сессию 2016–2017, 2019–2020 и 2021–2022 учебных годов (представлены доли с 95% доверительными интервалами)**

Оценка	Учебный год		
	2016–2017	2019–2020	2021–2022
«Отлично»	0,21 (0,16; 0,27)	0,21 (0,17; 0,26)	0,17 (0,13; 0,22)
«Хорошо»	0,41 (0,34; 0,48)	0,41 (0,36; 0,46)	0,41 (0,34; 0,47)
«Удовлетворительно»	0,31 (0,25; 0,38)	0,37 (0,31; 0,47)	0,38 (0,31; 0,44)
«Неудовлетворительно»	0,07 (0,04; 0,11)	0,02 (0,006; 0,03)	0,05 (0,03; 0,08)

Примечание:  $p=0,00322$ .

Таблица 4

**Распространенность полученных за экзамен оценок по нормальной физиологии среди студентов иностранного факультета СПбГПМУ в летнюю сессию 2016–2017, 2019–2020 и 2021–2022 учебных годов (представлены доли с 95% доверительными интервалами)**

Оценка	Учебный год		
	2016–2017	2019–2020	2021–2022
«Отлично»	0,33 (0,10; 0,66)	0,04 (0,008; 0,11)	0,15 (0,06; 0,30)
«Хорошо»	0,13 (0,01; 0,45)	0,27 (0,18; 0,39)	0,31 (0,17; 0,47)
«Удовлетворительно»	0,27 (0,06; 0,62)	0,64 (0,51; 0,75)	0,32 (0,19; 0,46)
«Неудовлетворительно»	0,26 (0,06; 0,62)	0,05 (0,01; 0,12)	0,22 (0,11; 0,37)

Примечание:  $p=6,759 \times 10^{-6}$ .

Таблица 5

**Распространенность различных оценок, полученных за экзамен по нормальной физиологии в медицинских вузах России (по данным разных авторов)**

Оценка	Автор (формат)			
	Ермаченко Т.П. и соавт., 2021 [13]		Ткаченко П.В. и соавт., 2021 [37]	Александров С.Г., Сусликова М.И., 2021 [2]
	Очно	Дистанционно	Дистанционно	Дистанционно
«Хорошо» и «отлично», %	53	75	70	82
«Удовлетворительно», %	46	25	27	13
«Неудовлетворительно», %	1	0	3	5

Однако полученные данные оказались несопоставимы с результатами, опубликованными в отечественной (табл. 5), и зарубежной [46, 89] литературе. В приведенных источниках показано либо увеличение количества экзаменационных оценок «отлично» и «хорошо» (табл. 5), полученных при сдаче онлайн, либо неизменность распределения результатов сессии [46, 89] в дистанционном формате. Вероятно, результативность ЭО зависит от особенностей его организации и тактики в конкретном учебном заведении.

Анализируя результаты проведенного сопоставления, можно заключить, что экзаменационная сессия в онлайн-режиме в формате «открытой книги», проведенная на кафедре, не является более мягким вариантом контроля знаний у студентов как педиатрического, так и иностранного факультета. Таким образом, методология ЭО и дистанционных экзаменов, предложенная сотрудниками кафедры, способствует освоению предмета в достаточном объеме и развивает у студентов компетенции, оставшиеся без особого внимания при традиционном формате обучения. В первую очередь речь идет о совершенствовании коммуникативных навыков, поскольку требуется подготовить ответ на экзамене, используя источники, и «защитить» тезисы ответа, представив преподавателю достаточный набор аргументов. Кроме этого, студенты учатся основам доказательной медицины, идентифицируя определенные источники как «достоверные» и «недостоверные». И наконец, согласно отчетам самих учащихся, дистанционные экзамены способствуют укреплению дисциплины и самоорганизованности [27, 29, 46]. Развитие таких качеств, как показано нами в данной работе, происходит из-за повышения критериев выставления оценок «хорошо» и «отлично» по результатам экзамена в виде «открытой книги». А для студентов, не претендующих на высокий балл, дистанционный формат, предполагающий использование во время экзамена любых источников, является удобным. Об этом свидетельствует значительное снижение количества двоечников в сессию 2019–2020 учебного года (табл. 3, 4).

#### АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

Образовательный процесс в дистанционном онлайн-формате во время пандемии COVID-19 — объективная реальность, с которой столкнулись студенты и преподаватели российских и зарубежных вузов. Именно поэтому дискуссия о целесообразности перевода учебного процесса в 2020 г. и позднее в электронный формат не имеет практической значимости. Вместо нее необходимо развитие научного обоснования рационального внедрения ЭО в рутинную практику, которое базируется на анализе опыта его использования, выявлении отрицательных и положительных сторон. Результаты внедрения научно-педагогического подхода для работы

в онлайн-формате открывает возможность минимизации отрицательных и потенцирования положительных сторон ЭО и определение его места в системном образовании в медицинском вузе.

Преподавание медико-биологических и клинических дисциплин в дистанционном формате вызвало, в основном, положительные отзывы у студентов разных вузов, в том числе и СПбГПМУ (табл. 6).

**Учащиеся отмечают следующие положительные стороны ЭО:**

1. Доступность получения образования [25, 27, 42, 47, 60, 61, 72, 84]. Прослушивать лекции и проходить практические занятия можно из любой точки Земного шара, где есть доступ к сети Интернет. По понятным причинам, особенно это актуально для иногородних и иностранных студентов. Кроме этого, внедрение систем ЭО способствует международному взаимодействию кадрового состава вузов. В частности, сотрудники кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ, исполняя обязательства по договору с Каракалпакским государственным университетом им. Бердаха (г. Нукус, Узбекистан) в 2020–2021 году прочитали цикл лекций по актуальным и наиболее сложным вопросам физиологии студентам биологического факультета (рис. 9).
2. При асинхронной форме ЭО преимуществом является гибкий график выполнения заданий [8, 15, 18, 27]. Более 70% опрошенных студентов как старших, так и
3. Дистанционный формат занятий создает экономические преимущества — студенты вкладывают меньше средств в переезды между базами университета [18]. Кроме того, он способствует эффективному тайм-менеджменту: при отсутствии транспортного расхода времени занятость студентов может смещаться к выполнению заданий [18, 27].
4. Домашний просмотр видеолекции и онлайн-занятий способствует максимальной концентрации и повышенному вниманию учащегося к деталям [92, 58], что фактически может приравнять ЭО к индивидуальному обучению [6].
5. Ряд студентов отмечают стабилизацию психоэмоционального фона, повышенную мотивацию к обучению [45, 92], стимулирование дисциплинированности, умение работать индивидуально и в микрогруппах, нацеленность на результат [25, 46, 67, 99] при ЭО. Однако было подмечено, что уровень социально-педагогической адаптации к условиям дистанционного обучения зависит от индивидуальных особенностей студента [18, 27, 50].

Таблица 6

**Результаты опроса по оценке удовлетворенности учебным процессом в онлайн-формате студентов, преподавателей и слушателей курсов повышения квалификации в российских и зарубежных вузах медико-биологической направленности (по данным разных авторов)**

Авторы	Параметр опроса		
	категория опрашиваемых	удовлетворен учебным процессом, %	не удовлетворен учебным процессом, %
Dantas A.M. et al., 2007 [58]	Студенты зарубежного вуза	82	8
Anwar A. et al., 2021 [48]	Студенты зарубежного вуза	75	25
Khalil S. et al., 2021 [73]	Студенты зарубежного вуза	91	9
Menon U.K. et al., 2021 [82]	Студенты зарубежного вуза	53	47
Колесниченко М.Б. и соавт., 2021 [18]	Студенты российского вуза	45	55
Трофимова А.А. и соавт., 2021 [38]	Студенты российского вуза	60	40
Сергеев Н.С. и соавт., 2021 [34]	Студенты российского вуза	60	40
Туш Е.В. и соавт., 2020 [39]	Студенты СПбГПМУ	83	17
Горелик П.Л. и соавт., 2020 [9]	Студенты российского вуза	90	10
Луговсков А.Д. и соавт., 2021 [23]	Преподаватели российского вуза	40	60
Новиков В.Е. и соавт., 2020 [25]	Преподаватели российского вуза	10	90
Шагина И.Р. и соавт., 2020 [42]	Преподаватели российского вуза	7	93
Сагитова Г.Р. и соавт., 2021 [32]	Врачи российских клиник	57	43



Рис. 9. Лекция для студентов Каракалпакского государственного университета им. Бердаха с применением онлайн дистанционных технологий

В то же время есть и негативные аспекты дистанционного обучения. Выше отмечались ограниченные возможности ЭО для получения практических навыков [6, 8, 72] и контроля знаний [65, 85, 86]. Не исключено, что высокий уровень принятия подобного формата учащимися может быть продиктован сниженным по сравнению с традиционными занятиями уровнем контроля. Отмечается, что у студентов, изучавших клинические и медико-биологические дисциплины дистанционно, наблюдается снижение уровня подготовки по сравнению с их сверстниками, обучавшимися очно из-за смягчения требований на зачетах и экзамене [72, 85].

Как показано в таблице 6, вынужденный переход на дистанционное обучение был негативно воспринят преподавателями медицинских вузов. Сообщается, что основными причинами такого отношения является отсутствие личного общения со студентами [8, 18], трудности технического характера, слабая подготовка в применении современных компьютерных технологий [92], а также увеличение нагрузки и времени для разработки дидактических материалов для онлайн-занятий [8, 27]. Существует мнение, что все перечисленное отчасти является следствием консервативности преподавательского состава некоторых вузов, выливающийся в нежелание изменять привычный уклад порядка работы. Вопреки сказанному, необходимо отметить, что постоянное совершенствование профессиональных компетенций в сочетании со способностью к быстрому освоению новых методик обучения — необходимые черты профессионализма современного преподавателя высшей школы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт преподавания нормальной физиологии на протяжении более двух лет в дистанционном формате позволил оценить существующие диалоговые платформы, используемые в различных вузах разных стран. Среди них Discord, Discord Nitro, Zoom, Whereby, ВКонтакте и др. Оцениваются

их положительные стороны, а также недостатки для малых и больших групп студентов, для практических занятий, в том числе проведения лабораторных работ, семинаров, зачетов, экзаменов, лекций и других форм обучения.

Анализ результатов проведенного исследования позволил заключить, что экзаменационная сессия в формате «открытой книги», проведенная удаленно на кафедре, не является «более мягким» вариантом контроля знаний у студентов как педиатрического, так и иностранного факультета. Методология ЭО и дистанционных экзаменов, предложенная сотрудниками кафедры, способствует освоению предмета в достаточном объеме и развивает у студентов компетенции, остававшиеся без особого внимания при традиционном формате обучения. В первую очередь, речь идет о совершенствовании коммуникативных навыков, поскольку требуется подготовить ответ на экзамене, используя источники, и «защитить» тезисы ответа, представив преподавателю достаточный набор аргументов.

Практика показала, что дистанционные экзамены способствуют укреплению дисциплины и самоорганизованности студентов. Развитие таких качеств происходит из-за повышения критериев выставления оценок «хорошо» и «отлично» по результатам экзамена в виде «открытой книги». А для студентов, не претендующих на высокий балл, дистанционный формат, предполагающий использование во время экзамена любых источников, является удобным.

В целом среди явных негативных аспектов дистанционного обучения в медицинском вузе можно отметить ограниченные возможности ЭО для получения практических навыков и контроля знаний. Не исключено, что высокий уровень принятия подобного формата студентами может быть продиктован сниженным по сравнению с традиционными занятиями уровнем контроля. Отмечено, что у студентов, изучавших клинические и медико-биологические дисциплины дистанционно, наблюдается снижение уровня подготовки по сравнению с их сверстниками, обучавшимися очно из-за смягчения требований на зачетах и экзамене.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абаджева А.А., Чураева С.Н. Особенности циркадных ритмов на примере регуляции сердечной деятельности у студентов медиков. *Forcipe*. 2019; 2(S): 869.
2. Александров С.Г., Сусликова М.И. Особенности проведения дистанционного обучения и итоги промежуточной аттестации в период пандемии COVID-19. Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2021; 10: 254–8.
3. Андреева С.А., Карелина Н.Р., Ким Т.И. и др. Роль лекций в современном образовательном пространстве. *Педиатр*. 2021; 12(4): 103–12. DOI: 10.17816/PED124103-112.
4. Беззубцева Е.Н., Повалюхина Д.А., Махинова О.В., Семенихина Е.С. Реализация дистанционного обучения в медицинских вузах. *Вопросы педагогики*. 2021; 12-2: 34–7.
5. Бережной В.Н., Брыксин В.Н., Талалаев В.А. Устройство для определения психофизиологического состояния человека. Патент на изобретения № 2214166. Зарегистрирован 20.10.2003. Заявка № 2001130178 от 09.11.2001.
6. Борисов Е.А. Преимущества, недостатки и перспективы развития системы дистанционного образования в Российской Федерации. *Вестник Академии знаний*. 2020; 4(39): 115–9. DOI: 10.24411/2304-6139-2020-10449.
7. Бухарина Т.Л., Аверин В.А. Психолого-педагогические аспекты медицинского образования. Екатеринбург: Научно-издательский совет Уральского отделения Российской академии наук. 2002.
8. Гончаров К.Н., Юсупов В.В., Марченко Л.О., Бабич Е.О. Дистанционное обучение в медицинском вузе: опыт, проблемы, перспективы. *Вестник психотерапии*. 2021; 79(84): 65–74.
9. Горелик П.Л., Петэн Н.В., Бояльская Т.А. Система «Moodle» и социальная сеть «ВКонтакте» как платформы для дистанционного обучения. *Вестник Академии энциклопедических наук*. 2020; 3(40): 5–13.
10. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Ильина С.С., Руденко Ю.В. Особенности использования дистанционных технологий в обучении студентов медицинского вуза. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2021; 3: 42–3.
11. Дорохов Е.В., Баева Е.С., Тюнина О.И., Астащенко А.П. Самостоятельная работа иностранных студентов в условиях дистанционного обучения на кафедре нормальной физиологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. *Биология и интегративная медицина*. 2021; S(47): 69–75.
12. Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П., Нечаева М.С. и др. Особенности преподавания дисциплины «нормальная физиология» на дистанционном этапе. *Биология и интегративная медицина*. 2021; S(47): 76–83.
13. Ермаченко Т.П., Денисенко А.Ф., Боева И.А. и др. Сравнительная оценка традиционной и дистанционной форм обучения студентов-медиков. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2021; 25(2): 203–7.
14. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орел В.И. и др. Пандемия коронавирусной инфекции: вызов высшему медицинскому образованию и реагирование. *Педиатр*. 2020; 11(3): 5–12. DOI: 10.17816/PED1135-12.
15. Итинсон К.С. Отношение студентов медицинского вуза к дистанционному обучению в современных условиях пандемии. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2021; 10, 3(36): 132–4.
16. Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Денисова Г.Н. Преподавание дисциплины «Анатомия человека» в новых условиях в период эпидемии COVID-2019. *Педиатр*. 2020; 11(3): 13–22. DOI: 10.17816/PED11313-22.
17. Касьяненко Е.Ф., Рубцова Л.Н., Димов И.Д. Роль и перспективы использования интеллектуальных и мобильных технологий в образовании и научно-исследовательской работе студентов медицинских вузов Санкт-Петербурга. *Forcipe*. 2021; 4(1): 14–9.
18. Колесниченко М.Б., Шерстнева А.В., Ширинкина М.В. Дистанционное обучение в медицинском вузе: возможности и эффективность. *Современное общество: вопросы теории, методологии, методы социальных исследований*. 2021; 1: 215–21.
19. Комарова Е.В. Изучение анатомии и физиологии студентами небиелогических профилей педагогического образования в условиях дистанционного обучения. *Самарский научный вестник*. 2021; 10(2): 266–71. DOI: 10.17816/snv2021102307.
20. Лезарева Т.А., Лытаев С.А. Об эффективности механизмов психофизиологической адаптации в динамике учебно-образовательного процесса. *Педиатр*. 2019; 10(6): 67–77. DOI: 10.17816/PED10667-77.
21. Лисовский О.В., Гостимский А.В., Карпатский И.В. и др. Перспективы дистанционного обучения при формировании профессиональных компетенций в медицинском вузе. *Виртуальные технологии в медицине*. 2020; 3(25): 101–2. DOI: 10.46594/2687-0037\_2020\_3\_1235.
22. Литвинова Т.М., Галузина И.И., Засова Л.В., Присяжная Н.В. Медицинское образование в России: векторы перезагрузки в условиях пандемии. *Национальное здравоохранение*. 2021; 2(1): 12–20. DOI: 10.47093/2713-069X.2021.2.1.12-20.
23. Луговсков А.Д., Козикова О.А., Знагован С.Ю. и др. Дистанционное обучение студентов-медиков: медико-социальные и психологические аспекты. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2021; 19(1): 49–53.
24. Лытаев С.А. Физиологические научно-педагогические школы ЛПМИ–СПбГПМУ. *Педиатр*. 2014; 5(1): 3–17.
25. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Левченкова О.С., Усачева Н.Э. Аудиторное и дистанционное обучение в медицинском образовании. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; 4: 23–7. DOI: 10.37963/SMA.2020.4.23.
26. Орел В.И., Гурьева Н.А., Носырева О.М. и др. Современные медико-организационные особенности коронавирусной инфекции. *Педиатр*. 2020; 11(6): 5–12. DOI: 10.17816/PED1165-12.
27. Пенькова Л.В., Дилдабекова Н.Т., Асмагамбетова М.Т., Романова А.Р. Дистанционный метод образования в медицине — перспективы, достоинства и недостатки. Особенности в условиях самоизоляции и карантина. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020; 5: 73–6.
28. Полеткина И.И., Балуева В.А. Перспективы развития дистанционного обучения на кафедре анатомии и физиологии «ФГБОУ

- ВО «ВГАФ». Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2020; 3(33): 187–92.
29. Потапова Е.А., Земляной Д.А., Антонов А.А. и др. Влияние самоизоляции на режим дня и тренировок спортсменов подростков. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5(4): 34–43.
30. Потапова Е.А., Земляной Д.А., Кондратьев Г.В. Особенности жизнедеятельности и самочувствия студентов медицинских ВУЗов в период дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. Психологическая наука и образование. 2021; 26(3): 70–81. DOI: 10.17759/pse.2021260304.
31. Пронская О.А. Организация практических занятий в медицинском ВУЗе в условиях пандемии COVID-19. Региональный вестник. 2021; 2(58): 29–30.
32. Сагитова Г.Р., Ледаев М.Я. Дистанционное обучение сегодня. Что думают врачи-педиатры? Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021; 1(77): 48–51. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-48-51.
33. Семилетова В.А. Дистанционное обучение по дисциплине нормальная физиология для англоязычных студентов: проблемы и перспективы. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; 1-4(52): 114–8. DOI: 10.24411/2500-1000-2021-1026.
34. Сергеев Н.С., Онбыш Т.Е., Сергеева А.В. Реализация дистанционной формы обучения в медицинском вузе. Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 7-4(109): 105–8. DOI: 10.23670/IRJ.2021.109.7.127.
35. Силаева Н.В. Изучение отношения студентов-медиков к дистанционной форме обучения. Modern Science. 2021; 5-3: 441–3.
36. Смирнова Т.А., Лапрус Т.А. Интерактивное взаимодействие студентов-биологов в вузе в условиях очного и дистанционного обучения. Высшее образование сегодня. 2021; 6: 8–12. DOI: 10.25586/RNU.NET.21.06.P.08.
37. Ткаченко П.В., Белоусова Н.И., Петрова Е.В. Опыт дистанционного преподавания нормальной физиологии в условиях коронавирусной инфекции. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2021; 10, 2(35): 285–7. DOI: 10.26140/anip-2021-1002-0072.
38. Трофимова А.А., Трохова М.В., Попов В.В., Санников А.Л. Проблемы дистанционного обучения в медицинском вузе и их решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(S1): 84–5.
39. Туш Е.В., Горох О.В., Шония М.Л. Использование симуляционных технологий в дистанционном обучении студентов по направлению педиатрия. Виртуальные технологии в медицине. 2020; 2(24): 30–2. DOI: 10.46594/2687-0037\_2020\_2\_731.
40. Улитина О.М., Манаева И.Н., Носова М.Н. и др. Особенности дистанционного преподавания дисциплины «нормальная физиология» на факультете иностранных студентов в медицинском вузе. Биология и интегративная медицина. 2021; S(47): 181–8.
41. Чуева Т.В., Черноморцева Е.С., Лукашенко А.В. Дистанционное обучение студентов медицинского вуза на платформах Moodle и Zoom. Матрица научного познания. 2021; 11-1: 262–5.
42. Шагина И.Р., Кубекова А.С., Смахина Т.А. Оценка качества дистанционного обучения в медицинском вузе. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2020; 10: 72–6. DOI: 10.23672/e7253-1658-0579-s.
43. Шахматов И.И., Алексеева О.В., Бондарчук Ю.А. и др. Особенности преподавания нормальной физиологии и проведения промежуточной аттестации в условиях дистанционного обучения. Биология и интегративная медицина. 2021; S(47): 237–47.
44. Шутова С.В. Особенности преподавания нормальной физиологии в условиях дистанционного обучения. Биология и интегративная медицина. 2021; S(47): 264–72.
45. Япрынцева О.А., Лидохова О.В., Спесивцева П.В., Комиссаров С.А. Уровень мотивации у студентов медицинского вуза в условиях дистанционного обучения. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2021; 85: 120–4.
46. Alexeeva A., Archibald Abigail R., Breuer Joseph A., Greenberg Milton L. A Preference for Peers over Faculty in the Pandemic Era: Development and Evaluation of a Medical Student-led Virtual Physiology Exam Review. Med Sci Educ. 2021; 32(1): 3–5. DOI: 10.1007/s40670-021-01478-6.
47. Alves Nieve, Carrazoni Guilherme Salgado, Soares Caroline Bitencourt et al. Relating human physiology content to COVID-19: a strategy to keep students in touch with physiology in times of social distance due to pandemic. Adv Physiol Educ. 2021; 45(1): 129–33. DOI: 10.1152/advan.00214.2020.
48. Anwar Aiza, Mansoor Hajra, Faisal Danyal Khan, Huma Saeed. E-Learning amid the COVID-19 Lockdown: Standpoint of Medical and Dental Undergraduates. Pak J Med Sci. 2021; 37(1): 217–22. DOI: 10.12669/pjms.37.1.3124.
49. Bhaskar Anand, Ng Anna Kit Man, Patil Nivritti Gajanan, Fok Manson. Zooming past the coronavirus lockdown: online spirometry practical demonstration with student involvement in analysis by remote control. Adv Physiol Educ. 2020; 44(4): 516–9. DOI: 10.1152/advan.00097.2020.
50. Biber Felicitas, Wiradhany Wisnu, Egbrink Mirjam Oude et al. Changes and Adaptations: How University Students Self-Regulate Their Online Learning During the COVID-19 Pandemic. Front Psychol. 2021; 12: 642593. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.642593.
51. Carbonaro Mike, King Sharla, Taylor Elizabeth et al. Integration of e-learning technologies in an interprofessional health science course. Med Teach. 2008; 30(1): 25–33. DOI: 10.1080/01421590701753450.
52. Cardozo Lais Tono, Castro Amicio Pina, Guimarães Alexandro Ferreira et al. Integrating synapse, muscle contraction, and autonomic nervous system game: effect on learning and evaluation of students' opinions. Adv Physiol Educ. 2020; 44(2): 153–62. DOI: 10.1152/advan.00169.2019.
53. Chakraborty Montosh, Reddy Y Anil Kumar, Ghoshal Joy A. et al. Preparedness of medical students towards e-learning conducted during COVID-19 lockdown: A cross-sectional descriptive study. J Educ Health Promot. 2021; 10: 302. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_1125\_20.
54. Chaves Amanda Dalla'cort, Pigozzo Daniela Fernanda, da Rocha Cláudio Felipe Kolling, Mello-Carpes Pâmela Billig. Synaptic board: an educational game to help the synaptic physiology teaching-learning process. Adv Physiol Educ. 2020; 44(1): 50–9. DOI: 10.1152/advan.00083.2019.

55. Chen Xinnian, Kirn-Safran Catherine B, van der Meulen Talitha et al. Physiology labs during a pandemic: What did we learn? *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 803–9. DOI: 10.1152/advan.00022.2021.
56. Chirumamilla A., Sindre G., Nguyen-Duc A. Cheating in e-exams and paper exams: the perceptions of engineering students and teachers in Norway, *Assessment & Evaluation in Higher Education.* 2020; 45(7): 940–57, <https://doi.org/10.1080/02602938.2020.1719975>.
57. Choate Julia, Aguilar-Roca Nancy, Beckett Elizabeth et al. International educators' attitudes, experiences, and recommendations after an abrupt transition to remote physiology laboratories. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(2): 310–21. DOI: 10.1152/advan.00241.2020.
58. Dantas Arianne M., Kemm Robert E. A blended approach to active learning in a physiology laboratory-based subject facilitated by an e-learning component. *Adv Physiol Educ.* 2008; 32(1): 65–75. DOI: 10.1152/advan.00006.2007.
59. Davis M.J., Wythe J., Rozum J.S., Gore R.W. Use of World Wide Web server and browser software to support a first-year medical physiology course. *Am J Physiol.* 1997; 272(6 Pt 3): S1–14. DOI: 10.1152/advances.1997.272.6.S1.
60. Deepika Velusami, Soundariya Krishnamurthy, Karthikeyan Kaliaperumal, Kalaiselvan Ganapathy. Learning from home: role of e-learning methodologies and tools during novel coronavirus pandemic outbreak. *Postgrad Med J.* 2021; 97(1151): 590–7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137989.
61. Dhir Shashi Kant, Verma Devender, Batta Meenal, Mishra Devendra. E-Learning in Medical Education in India. *Indian Pediatr.* 2017; 54(10): 871–7. DOI: 10.1007/s13312-017-1152-9.
62. Duzsenko Michael, Fröhlich Nicole, Kaupp Ariane, Garaschuk Olga. All-digital training course in neurophysiology: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ.* 2022; 22(1): 3. DOI: 10.1186/s12909-021-03062-3.
63. Ellaway Rachel, Masters Ken AMEE Guide 32: e-learning in medical education Part 1: Learning, teaching and assessment *Med Teach.* 2008; 30(5): 455–73. DOI: 10.1080/01421590802108331.
64. Elsalem Lina, Al-Azzam Nosayba, Jum'ah Ahmad A. et al. Stress and behavioral changes with remote E-exams during the Covid-19 pandemic: A cross-sectional study among undergraduates of medical sciences. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 60: 271–9. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.058.
65. Elsalem Lina, Al-Azzam Nosayba, Jum'ah Ahmad A, Obeidat Nail. Remote E-exams during Covid-19 pandemic: A cross-sectional study of students' preferences and academic dishonesty in faculties of medical sciences. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 62: 326–33. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.01.054.
66. Felder E., Fauler M., Geiler S. Introducing e-learning/teaching in a physiology course for medical students: acceptance by students and subjective effect on learning. *Adv Physiol Educ.* 2013; 37(4): 337–42. DOI: 10.1152/advan.00158.2012.
67. Fitzgerald Dominic A., Scott Karen M., Ryan Michael S. Blended and e-learning in pediatric education: harnessing lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(2): 447–52. DOI: 10.1007/s00431-021-04149-1.
68. Gaganis Voula, Beckett Elizabeth, Choate Julia et al. Virtual delivery: a panacea for the financial and ethical challenges associated with physiology laboratory classes? *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 744–8. DOI: 10.1152/advan.00242.2020.
69. Gopalan Chaya, Butts-Wilmsmeyer Carolyn, Moran Vanessa. Virtual flipped teaching during the COVID-19 pandemic. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 670–8. DOI: 10.1152/advan.00061.2021.
70. Guy Richard, Byrne Bruce, Dobos Optional anatomy and physiology e-learning resources: student access, learning approaches, and academic outcomes. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42(1): 43–9. DOI: 10.1152/advan.00007.2017.
71. Halpin Patricia A., Crowther Gregory J. Tunes in the Zoom Room: Remote Learning via Videoconference Discussions of Physiology Songs. *J Microbiol Biol Educ.* 2021; 22(1): 22.1.60. DOI: 10.1128/jmbe.v22i1.2529.
72. Karim Zoya, Javed Afzal, Azeem Muhammad Waqar. The effects of Covid-19 on Medical Education *Pak J Med Sci.* 2022; 38(1): 320–2. DOI: 10.12669/pjms.38.1.5269.
73. Khalil Saadeh, Paramasivam Henderson Victoria, Julita Sharmini, Kamalan Jeevaratnam. To what extent do preclinical veterinary students in the UK utilize online resources to study physiology. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(1): 160–71. DOI: 10.1152/advan.00215.2020.
74. Khan Rehan Ahmed, Jawaid Masood. Technology Enhanced Assessment (TEA) in COVID 19 Pandemic. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(COVID19-S4): S108–10. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2795.
75. Laveneziana Pierantonio, Duguet Alexandre, Straus Christian. How can Video-Based Sessions Improve E-Learning of Respiratory Physiology? *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(9): 477–9. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.002.
76. Lellis-Santos Camilo, Abdulkader Fernando. Smartphone-assisted experimentation as a didactic strategy to maintain practical lessons in remote education: alternatives for physiology education during the COVID-19 pandemic. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(4): 579–86. DOI: 10.1152/advan.00066.2020.
77. Lepe Javier J., Alexeeva Arina, Breuer Joseph A., Greenberg Milton L. Transforming University of California, Irvine medical physiology instruction into the pandemic era. *FASEB Bioadv.* 2020; 3(3): 136–42. DOI: 10.1096/fba.2020-00082.
78. Lima Karine Ramires, das Neves Ben-Hur Souto, Ramires Caroline Cadore, Soares Marisele Dos Santos et al. Student assessment of online tools to foster engagement during the COVID-19 quarantine. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(4): 679–83. DOI: 10.1152/advan.00131.2020.
79. Lin Dana T., Park Julia, Liebert Cara A., Lau James N. Validity evidence for Surgical Improvement of Clinical Knowledge Ops: a novel gaming platform to assess surgical decision making. *Am J Surg.* 2015; 209(1): 79–85. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.033.
80. Loch Carolina, Kuan Ian B J, Elsalem Lina et al. COVID-19 and dental clinical practice: Students and clinical staff perceptions of health risks and educational impact. *J Dent Educ.* 2021; 85(1): 44–52. DOI: 10.1002/jdd.12402.
81. Meng Xiang-Hong, Xu Xiao-Yong, Chen Hui-Lin, Zhang Lin. The effectiveness of combining e-learning, peer teaching, and



- flipped classroom for delivering a physiology laboratory course to nursing students. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 21–6. DOI: 10.1152/advan.00062.2020.
82. Menon Unnikrishnan K., Gopalakrishnan Suja, Unni C Sumithra N. et al. Perceptions of undergraduate medical students regarding institutional online teaching-learning programme. *Med J Armed Forces India.* 2021; 77(Suppl 1): S227–33. DOI: 10.1016/j.mjafi.2021.01.006.
83. Monaghan Anthony Mark. Medical Teaching and Assessment in the Era of COVID-19. *J Med Educ Curric Dev.* 2020; 7: 2382120520965255. DOI: 10.1177/2382120520965255.
84. Mukhtar Khadijah, Javed Kainat, Arooj Mahwish, Sethi Ahsan. Advantages, Limitations and Recommendations for online learning during COVID-19 pandemic era. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(COVID19-S4): S27–31. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2785.
85. Mumtaz Nazia, Saqulain Ghulam, Mumtaz Nadir. Online Academics in Pakistan: COVID-19 and Beyond. *Pak J Med Sci.* 2021; 37(1): 283–7. DOI: 10.12669/pjms.37.1.2894. DOI: 10.12669/pjms.37.1.2894.
86. O'Sullivan Siobhán M., Khraibi Ali A., Chen Wei, Corridon Peter R. Challenges Faculty Faced Transitioning to e-Learning Platforms during the Current Pandemic in the United Arab Emirates. *J Med Educ Curric Dev.* 2021; 8: 23821205211025858. DOI: 10.1177/23821205211025858.
87. Popovic Natasa, Popovic Tomo Dragovic, Isidora Rovcanin, Cmiljanic Oleg. A Moodle-based blended learning solution for physiology education in Montenegro: a case study. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42(1): 111–7. DOI: 10.1152/advan.00155.2017.
88. Prince Neetu, Rajendran Elanchezian, Sidharthan Anita et al. Rat skeletal muscle-nerve preparation to teach skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 869–79. DOI: 10.1152/advan.00143.2020.
89. Razzak Rima Abdul, Al-Shaibani Tariq, Naguib Yahya. Do students effectively learn physiology through distance online instruction? Medical students' perceptions and academic performance. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 65–70. DOI: 10.1152/advan.00098.2021.
90. Ruiz Jorge G., Mintzer Michael J., Leipzig Rosanne M. The impact of E-learning in medical education. *Acad Med.* 2006; 81(3): 207–12. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002.
91. Sahu Pradeep. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. *Cureus.* 2020; 12(4): e7541. DOI: 10.7759/cureus.7541.
92. Sinclair Peter, Kable Ashley, Levett-Jones Tracy. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015; 13(1): 52–64. The effectiveness of internet-based e-learning on clinician behavior and patient outcomes: a systematic review protocol. DOI: 10.11124/jbisrir-2015-1919.
93. Sindiani Amer Mahmoud, Obeidat Nail, Alshdaifat Eman et al. Distance education during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study among medical students in North of Jordan. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 59: 186–94. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.09.036.
94. Smolle Josef, Rössler Andreas, Rehatschek Herwig et al. Lecture recording, microlearning, video conferences and LT-platform — medical education during COVID-19 crisis at the Medical University of Graz. *GMS J Med Educ.* 2021; 38(1): 11. DOI: 10.3205/zma001407.
95. Subbiramaniyan Vivekananth, Apte Chandrashekhar, Mohammed Ciraj Ali. A meme-based approach for enhancing student engagement and learning in renal physiology. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 27–9. DOI: 10.1152/advan.00092.2021.
96. The World Health Organization WHO, Outbreaks And emergencies/ Novel Coronavirus 2019, 2020. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/outbreaks-and-emergencies/novel-coronavirus-2019> [дата обращения 04.03.2022]
97. Thomas Peter, Price Blaine, Paine Carina, Richards Mike. Remote electronic examinations: student experiences. *Br. J. Educ. Technol.* 2002; 33(5): 537–49. <https://doi.org/10.1111/1467-8535.00290>.
98. van Gaalen A. E. J., Brouwer J., Schönrock-Adema J. et al. Gamification of health professions education: a systematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021; 26(2): 683–711. DOI: 10.1007/s10459-020-10000-3.
99. Vedi Neeraj, Dulloo Puja. Students' perception and learning on case based teaching in anatomy and physiology: An e-learning approach. *J Adv Med Educ Prof.* 2021; 9(1): 8–17. DOI: 10.30476/jamp.2020.87332.1304.

## REFERENCES

1. Abadzheva A.A., Churayeva S.N. Osobennosti tsirkadnykh ritmov na primere regulyatsii serdechnoy deyatel'nosti u studentov medikov. [Features of circadian rhythms on the example of the regulation of cardiac activity in medical students]. *Forcipe.* 2019; 2(S): 869. (in Russian).
2. Aleksandrov S.G., Suslikova M.I. Osobennosti provedeniya distantsinnogo obucheniya i itogi promezhutochnoy attestatsii v period pandemii COVID-19. [Features of distance learning and the results of intermediate certification during the COVID-19 pandemic]. *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy.* 2021; 10: 254–8. (in Russian).
3. Andreyeva S.A., Karelina N.R., Kim T.I. i dr. Rol' lektsiy v sovremenom obrazovatel'nom prostranstve. [The role of lectures in modern educational space]. *Pediatr.* 2021; 12(4): 103–12. DOI: 10.17816/PED124103-112. (in Russian).
4. Bezzubtseva Ye.N., Povalyukhina D.A., Makhinova O.V., Semnikhina Ye.S. Realizatsiya distantsionnogo obucheniya v meditsinskikh vuzakh. [Implementation of distance learning in medical universities]. *Voprosy pedagogiki.* 2021; 12-2: 34–7. (in Russian).
5. Berezhnoy V.N., Bryksin V.N., Talalayev V.A. Ustroystvo dlya opredeleniya psikhofiziologicheskogo sostoyaniya cheloveka. [A device for determining the psychophysiological state of a person]. Patent na izobreteniya № 2001130178 ot 09.11.2001. (in Russian).
6. Borisov Ye.A. Preimushchestva, nedostatki i perspektivy razvitiya sistemy distantsionnogo obrazovaniya v Rossiyskoy Federatsii. [Advantages, disadvantages and prospects for the development of the distance education system in the Russian Federation]. *Vestnik Akademii znaniy.* 2020; 4(39): 115–9. DOI: 10.24411/2304-6139-2020-10449. (in Russian).

7. Bukharina T.L., Averin V.A. Psikhologo-pedagogicheskiye aspekty meditsinskogo obrazovaniya. [Psychological and pedagogical aspects of medical education]. Yekaterinburg: Nauchno-izdatel'skiy sovet Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk. 2002. (in Russian).
8. Goncharov K.N., Yusupov V.V., Marchenko L.O., Babich Ye.O. Distsionnoye obucheniy v meditsinskom vuze: opyt, problemy, perspektivy. [Distance learning in medical school: experience, problems, prospects]. Vestnik psikhoterapii. 2021; 79(84): 65–74. (in Russian).
9. Gorelik P.L., Peten N.V., Boyal'skaya T.A. Sistema «Moodle» i sotsial'naya set' «Vkontakte» kak platformy dlya distantsionnogo obucheniya. [The Moodle system and the social network Vkontakte as platforms for distance learning]. Vestnik Akademii entsiklopedicheskikh nauk. 2020; 3(40): 5–13. (in Russian).
10. Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V., Il'ina S.S., Rudenko Yu.V. Osobennosti ispol'zovaniya distantsionnykh tekhnologiy v obuchenii studentov meditsinskogo vuza. [Features of the use of distance technologies in teaching medical students]. Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2021; 3: 42–3. (in Russian).
11. Dorokhov Ye.V., Bayeva Ye.S., Tyunina O.I., Astashchenko A.P. Samostoyatel'naya rabota inostrannykh studentov v usloviyakh distantsionnogo obucheniya na kafedre normal'noy fiziologii VGMU im. N.N. Burdenko. [Independent work of foreign students in conditions of distance learning at the Department of Normal Physiology of the Voronezh State Medical University]. Biologiya i integrativnaya meditsina. 2021; S(47): 69–75. (in Russian).
12. Dorokhov Ye.V., Gorbatenko N.P., Nechayeva M.S. i dr. Osobennosti prepodavaniya distsipliny «normal'naya fiziologiya» na distantsionnom etape. [Peculiarities of Teaching the Discipline «Normal Physiology» at a Remote Stage]. Biologiya i integrativnaya meditsina. 2021; S(47): 76–83. (in Russian).
13. Yermachenko T.P., Denisenko A.F., Boyeva I.A. i dr. Sravnitel'naya otsenka traditsionnoy i distantsionnoy form obucheniya studentov-medikov. [Comparative evaluation of traditional and remote forms of education of medical students]. Vestnik gigiyeny i epidemiologii. 2021; 25(2): 203–7. (in Russian).
14. Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Orel V.I. i dr. Pandemiya koronavirusnoy infektsii: vyzov vysshemu meditsinskomu obrazovaniyu i reagirovaniye. [Coronavirus Pandemic: A Challenge to Higher Medical Education and Response]. Pediatr. 2020; 11(3): 5–12. DOI: 10.17816/PED1135-12. (In Russian).
15. Itinson K.S. Otnosheniye studentov meditsinskogo vuza k distantsionnomu obucheniyu v sovremennykh usloviyakh pandemii. [The attitude of medical students to distance learning in the current pandemic]. Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya. 2021; 10, 3(36): 132–4. (in Russian).
16. Karelina N.R., Khisamutdinova A.R., Artyukh L.Yu., Denisova G.N. Prepodavaniye distsipliny «Anatomiya cheloveka» v novykh usloviyakh v period epidemii COVID-2019. [Teaching the discipline «Human Anatomy» in the new conditions during the COVID-2019 epidemic]. Pediatr. 2020; 11(3): 13–22. DOI: 10.17816/PED11313-22. (in Russian).
17. Kas'yanenko Ye.F., Rubtsova L.N., Dimov I.D. Rol' i perspektivy ispol'zovaniya intellektual'nykh i mobil'nykh tekhnologiy v obrazovanii i nauchno-issledovatel'skoy rabote studentov meditsinskikh vuzov Sankt-Peterburga. [The role and prospects for the use of intelligent and mobile technologies in the education and research work of students of medical universities in St. Petersburg]. Forcipe. 2021; 4(1): 14–9. (in Russian).
18. Kolesnichenko M.B., Sherstneva A.V., Shirinkina M.V. Distsionnoye obucheniy v meditsinskom vuze: vozmozhnosti i effektivnost'. [Distance learning in medical school: opportunities and effectiveness]. Sovremennoye obshchestvo: voprosy teorii, metodologii, metody sotsial'nykh issledovaniy. 2021; 1: 215–21. (in Russian).
19. Komarova Ye.V. Izucheniye anatomii i fiziologii studentami nebiologicheskikh profiley pedagogicheskogo obrazovaniya v usloviyakh distantsionnogo obucheniya. [The study of anatomy and physiology by students of non-biological profiles of pedagogical education in the context of distance learning]. Samarskiy nauchnyy vestnik. 2021; 10(2): 266–71. DOI: 10.17816/snv2021102307. (in Russian).
20. Lezareva T.A., Lytayev S.A. Ob effektivnosti mekhanizmov psikhofiziologicheskoy adaptatsii v dinamike uchebno-obrazovatel'nogo protsessa. [On the effectiveness of the mechanisms of psychophysiological adaptation in the dynamics of the educational process]. Pediatr. 2019; 10(6): 67–77. DOI: 10.17816/PED10667-77. (in Russian).
21. Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V., Karpatskiy I.V. i dr. Perspektivy distantsionnogo obucheniya pri formirovanii professional'nykh kompetentsiy v meditsinskom VUZe. [Prospects for distance learning in the formation of professional competencies in a medical university]. Virtual'nyye tekhnologii v meditsine. 2020; 3(25): 101–2. DOI: 10.46594/2687-0037\_2020\_3\_1235. (in Russian).
22. Litvinova T.M., Galuzina I.I., Zasova L.V., Prisyazhnaya N.V. Meditsinskoye obrazovaniye v Rossii: vektory perezagruzki v usloviyakh pandemii. [Medical education in Russia: vectors of reset in the context of a pandemic]. Natsional'noye zdравookhraneniye. 2021; 2(1): 12–20. DOI: 10.47093/2713-069X.2021.2.1.12-20. (in Russian).
23. Lugovskov A.D., Kozikova O.A., Znagovan S.Yu. i dr. Distsionnoye obucheniy studentov-medikov: mediko-sotsial'nyye i psikhologicheskiye aspekty. [Distance learning of medical students: medico-social and psychological aspects]. Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova. 2021; 19(1): 49–53. (in Russian).
24. Lytayev S.A. Fiziologicheskiye nauchno-pedagogicheskiye shkoly LPMI–SPbGPMU. [Physiological scientific and pedagogical schools LPMI–SPbGPMU]. Pediatr. 2014; 5(1): 3–17. (in Russian).
25. Novikov V.Ye., Ponamareva N.S., Levchenkova O.S., Usacheva N.E. Auditornoye i distantsionnoye obucheniy v meditsinskom obrazovanii. [Classroom and distance learning in medical education]. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2020; 4: 23–7. DOI: 10.37963/SMA.2020.4.23. (in Russian).
26. Orel V.I., Gur'yeva N.A., Nosyreva O.M. i dr. Sovremennyye mediko-organizatsionnyye osobennosti koronavirusnoy infektsii. [Modern medical and organizational features of coronavirus infection]. Pediatr. 2020; 11(6): 5–12. DOI: 10.17816/PED1165-12. (in Russian).

27. Pen'kova L.V., Dildabekova N.T., Asmagambetova M.T., Romanova A.R. Distsionnyy metod obrazovaniya v meditsine — perspektivy, dostoinstva i nedostatki. [Distance method of education in medicine — prospects, advantages and disadvantages]. *Osobennosti v usloviyakh samoizolyatsii i karantina. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2020; 5: 73–6. (in Russian).
28. Poletkina I.I., Baluyeva V.A. Perspektivy razvitiya distantsionnogo obucheniya na kafedre anatomii i fiziologii «FGBOU VO «VGAF». [Prospects for the development of distance learning at the Department of Anatomy and Physiology «FGBOU VO «VGAF»]. *Fizicheskoye vospitaniye i sportivnaya trenirovka.* 2020; 3(33): 187–92. (in Russian).
29. Potapova Ye.A., Zemlyanoy D.A., Antonov A.A. i dr. Vliyaniye samoizolyatsii na rezhim dnya i trenirovok sportsmenov podrostkov. [Influence of self-isolation on the regimen of the day and training of adolescent athletes]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya.* 2020; 5(4): 34–43. (in Russian).
30. Potapova Ye.A., Zemlyanoy D.A., Kondrat'yev G.V. Osobennosti zhiznedeyatel'nosti i samochuvstviya studentov meditsinskikh vuzov v period distantsionnogo obucheniya vo vremya epidemii COVID-19. [Features of life and well-being of students of medical universities during distance learning during the COVID-19 epidemic]. *Psikhologicheskaya nauka i obrazovaniye.* 2021; 26(3): 70–81. DOI: 10.17759/pse.2021260304. (in Russian).
31. Pronskaya O.A. Organizatsiya prakticheskikh zanyatiy v meditsinskom vuze v usloviyakh pandemii COVID-19. [Organization of practical classes at a medical university in the context of the COVID-19 pandemic]. *Regional'nyy vestnik.* 2021; 2(58): 29–30. (in Russian).
32. Sagitova G.R., Ledyayev M.Ya. Distantsionnoye obucheniye segodnya. Chto dumayut vrachi-pediatry? [Distance learning today. What do pediatricians think?] *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2021; 1(77): 48–51. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-48-51. (in Russian).
33. Semiletova V.A. Distantsionnoye obucheniye po distsipline normal'naya fiziologiya dlya angloyazychnykh studentov: problemy i perspektivy. [Distance learning in the discipline of normal physiology for English-speaking students: problems and prospects]. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i yestestvennykh nauk.* 2021; 1-4(52): 114–8. DOI: 10.24411/2500-1000-2021-1026. (in Russian).
34. Sergeev N.S., Onbysh T.Ye., Sergeeva A.V. Realizatsiya distantsionnoy formy obucheniya v meditsinskom vuze. [Implementation of distance learning in a medical university. International research journal]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2021; 7-4(109): 105–8. DOI: 10.23670/IRJ.2021.109.7.127. (in Russian).
35. Silayeva N.V. Izucheniye otnosheniya studentov-medikov k distantsionnoy forme obucheniya. [Studying the attitude of medical students to distance learning]. *Modern Science.* 2021; 5-3: 441–3. (in Russian).
36. Smirnova T.A., Laprun T.A. Interaktivnoye vzaimodeystviye studentov-biologov v vuze v usloviyakh ochnogo i distantsionnogo obucheniya. [Interactive interaction of biology students at the university in full-time and distance learning]. *Vyssheye obrazovaniye segodnya.* 2021; 6: 8–12. DOI: 10.25586/RNU.HET.21.06.P.08. (in Russian).
37. Tkachenko P.V., Belousova N.I., Petrova Ye.V. Opyt distantsionnogo prepodavaniya normal'noy fiziologii v usloviyakh koronavirusnoy infektsii. [Experience in remote teaching of normal physiology in conditions of coronavirus infection]. *Azimuth nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya.* 2021; 10, 2(35): 285–7. DOI: 10.26140/anip-2021-1002-0072. (in Russian).
38. Trofimova A.A., Trokhova M.V., Popov V.V., Sannikov A.L. Problemy distantsionnogo obucheniya v meditsinskom vuze i ikh resheniya. [Problems of distance learning in medical school and their solutions]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2021; 20(S1): 84–5. (in Russian).
39. Tush Ye.V., Gorokh O.V., Shoniya M.L. Ispol'zovaniye simulyatsionnykh tekhnologiy v distantsionnom obuchenii studentov po napravleniyu pediatriya. [The use of simulation technologies in distance learning of students in the field of pediatrics]. *Virtual'nyye tekhnologii v meditsine.* 2020; 2(24): 30–2. DOI: 10.46594/2687-0037\_2020\_2\_731. (in Russian).
40. Ulitina O.M., Manayeva I.N., Nosova M.N. i dr. Osobennosti distantsionnogo prepodavaniya distsipliny «normal'naya fiziologiya» na fakul'tete inostrannykh studentov v meditsinskom vuze. [Peculiarities of remote teaching of the discipline «normal physiology» at the faculty of foreign students in a medical university]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2021; S(47): 181–8. (in Russian).
41. Chuyeva T.V., Chernomortseva Ye.S., Lukashenko A.V. Distantsionnoye obucheniye studentov meditsinskogo vuza na platformakh Moodle i Zoom. [Distance learning for medical students on the Moodle and Zoom platforms]. *Matritsa nauchnogo poznaniya.* 2021; 11-1: 262–5. (in Russian).
42. Shagina I.R., Kubekova A.S., Smakhtina T.A. Otsenka kachestva distantsionnogo obucheniya v meditsinskom vuze. [Evaluation of the quality of distance learning in a medical university]. *Gumanitarnyye, sotsial'no-ekonomicheskiye i obshchestvennyye nauki.* 2020; 10: 72–6. DOI: 10.23672/e7253-1658-0579-s. (in Russian).
43. Shakhmatov I.I., Alekseyeva O.V., Bondarchuk Yu.A. i dr. Osobennosti prepodavaniya normal'noy fiziologii i provedeniya promezhutochnoy attestatsii v usloviyakh distantsionnogo obucheniya. [Peculiarities of teaching normal physiology and conducting intermediate certification in distance learning]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2021; S(47): 237–47. (in Russian).
44. Shutova S.V. Osobennosti prepodavaniya normal'noy fiziologii v usloviyakh distantsionnogo obucheniya. [Features of teaching normal physiology in distance learning]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2021; S(47): 264–72. (in Russian).
45. Yapyntseva O.A., Lidokhova O.V., Spesivtseva P.V., Komissarov S.A. Uroven' motivatsii u studentov meditsinskogo vuza v usloviyakh distantsionnogo obucheniya. [The level of motivation of medical students in distance learning]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya.* 2021; 85: 120–4. (in Russian).
46. Alexeeva A., Archibald Abigail R., Breuer Joseph A., Greenberg Milton L. A Preference for Peers over Faculty in the Pandemic Era: Development and Evaluation of a Medical Student-led Virtual

- Physiology Exam Review. *Med Sci Educ.* 2021; 32(1): 3–5. DOI: 10.1007/s40670-021-01478-6.
47. Alves Niege, Carrazoni Guilherme Salgado, Soares Caroline Bitencourt et al. Relating human physiology content to COVID-19: a strategy to keep students in touch with physiology in times of social distance due to pandemic. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(1): 129–33. DOI: 10.1152/advan.00214.2020.
  48. Anwar Aiza, Mansoor Hajra, Faisal Danyal Khan, Huma Saeed. E-Learning amid the COVID-19 Lockdown: Standpoint of Medical and Dental Undergraduates. *Pak J Med Sci.* 2021; 37(1): 217–22. DOI: 10.12669/pjms.37.1.3124.
  49. Bhaskar Anand, Ng Anna Kit Man, Patil Nivritti Gajanan, Fok Manson. Zooming past the coronavirus lockdown: online spirometry practical demonstration with student involvement in analysis by remote control. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(4): 516–9. DOI: 10.1152/advan.00097.2020.
  50. Biwer Felicitas, Wiradhany Wisnu, Egbrink Mirjam Oude et al. Changes and Adaptations: How University Students Self-Regulate Their Online Learning During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol.* 2021; 12: 642593. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.642593.
  51. Carbonaro Mike, King Sharla, Taylor Elizabeth et al. Integration of e-learning technologies in an interprofessional health science course. *Med Teach.* 2008; 30(1): 25–33. DOI: 10.1080/01421590701753450.
  52. Cardozo Lais Tono, Castro Amicio Pina, Guimarães Alexandro Ferreira et al. Integrating synapse, muscle contraction, and autonomic nervous system game: effect on learning and evaluation of students' opinions. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(2): 153–62. DOI: 10.1152/advan.00169.2019.
  53. Chakraborty Montosh, Reddy Y Anil Kumar, Ghoshal Joy A. et al. Preparedness of medical students towards e-learning conducted during COVID-19 lockdown: A cross-sectional descriptive study. *J Educ Health Promot.* 2021; 10: 302. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_1125\_20.
  54. Chaves Amanda Dalla'cort, Pigozzo Daniela Fernanda, da Rocha Cláudio Felipe Kolling, Mello-Carpes Pâmela Billig. Synaptic board: an educational game to help the synaptic physiology teaching-learning process. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(1): 50–9. DOI: 10.1152/advan.00083.2019.
  55. Chen Xinnian, Kim-Safran Catherine B, van der Meulen Talitha et al. Physiology labs during a pandemic: What did we learn? *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 803–9. DOI: 10.1152/advan.00022.2021.
  56. Chirumamilla A., Sindre G., Nguyen-Duc A. Cheating in e-exams and paper exams: the perceptions of engineering students and teachers in Norway. *Assessment & Evaluation in Higher Education.* 2020; 45(7): 940–57, <https://doi.org/10.1080/02602938.2020.1719975>.
  57. Choate Julia, Aguilar-Roca Nancy, Beckett Elizabeth et al. International educators' attitudes, experiences, and recommendations after an abrupt transition to remote physiology laboratories. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(2): 310–21. DOI: 10.1152/advan.00241.2020.
  58. Dantas Arianne M., Kemm Robert E. A blended approach to active learning in a physiology laboratory-based subject facilitated by an e-learning component. *Adv Physiol Educ.* 2008; 32(1): 65–75. DOI: 10.1152/advan.00006.2007.
  59. Davis M.J., Wythe J., Rozum J.S., Gore R.W. Use of World Wide Web server and browser software to support a first-year medical physiology course. *Am J Physiol.* 1997; 272(6 Pt 3): S1–14. DOI: 10.1152/advances.1997.272.6.S1.
  60. Deepika Velusami, Soundariya Krishnamurthy, Karthikeyan Kaliaperumal, Kalaiselvan Ganapathy. Learning from home': role of e-learning methodologies and tools during novel coronavirus pandemic outbreak. *Postgrad Med J.* 2021; 97(1151): 590–7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137989.
  61. Dhir Shashi Kant, Verma Devender, Batta Meenal, Mishra Devedra. E-Learning in Medical Education in India. *Indian Pediatr.* 2017; 54(10): 871–7. DOI: 10.1007/s13312-017-1152-9.
  62. Duzenko Michael, Fröhlich Nicole, Kaupp Ariane, Garaschuk Olga. All-digital training course in neurophysiology: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ.* 2022; 22(1): 3. DOI: 10.1186/s12909-021-03062-3.
  63. Ellaway Rachel, Masters Ken AMEE Guide 32: e-Learning in medical education Part 1: Learning, teaching and assessment *Med Teach.* 2008; 30(5): 455–73. DOI: 10.1080/01421590802108331.
  64. Elsalem Lina, Al-Azzam Nosayba, Jum'ah Ahmad A. et al. Stress and behavioral changes with remote E-exams during the Covid-19 pandemic: A cross-sectional study among undergraduates of medical sciences. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 60: 271–9. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.058.
  65. Elsalem Lina, Al-Azzam Nosayba, Jum'ah Ahmad A, Obeidat Nail. Remote E-exams during Covid-19 pandemic: A cross-sectional study of students' preferences and academic dishonesty in faculties of medical sciences. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 62: 326–33. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.01.054.
  66. Felder E., Fauler M., Geiler S. Introducing e-learning/teaching in a physiology course for medical students: acceptance by students and subjective effect on learning. *Adv Physiol Educ.* 2013; 37(4): 337–42. DOI: 10.1152/advan.00158.2012.
  67. Fitzgerald Dominic A., Scott Karen M., Ryan Michael S. Blended and e-learning in pediatric education: harnessing lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(2): 447–52. DOI: 10.1007/s00431-021-04149-1.
  68. Gaganis Voula, Beckett Elizabeth, Choate Julia et al. Virtual delivery: a panacea for the financial and ethical challenges associated with physiology laboratory classes? *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 744–8. DOI: 10.1152/advan.00242.2020.
  69. Gopalan Chaya, Butts-Wilmsmeyer Carolyn, Moran Vanessa. Virtual flipped teaching during the COVID-19 pandemic. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 670–8. DOI: 10.1152/advan.00061.2021.
  70. Guy Richard, Byrne Bruce, Dobos Optional anatomy and physiology e-learning resources: student access, learning approaches, and academic outcomes. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42(1): 43–9. DOI: 10.1152/advan.00007.2017.
  71. Halpin Patricia A., Crowther Gregory J. Tunes in the Zoom Room: Remote Learning via Videoconference Discussions of Physiology Songs. *J Microbiol Biol Educ.* 2021; 22(1): 22.1.60. DOI: 10.1128/jmbe.v22i1.2529.
  72. Karim Zoya, Javed Afzal, Azeem Muhammad Waqar. The effects of COVID-19 on Medical Education *Pak J Med Sci.* 2022; 38(1): 320–2. DOI: 10.12669/pjms.38.1.5269.
  73. Khalil Saadeh, Paramasivam Henderson Victoria, Julita Sharmini, Kamalan Jeevaratnam. To what extent do preclinical veterinary

- students in the UK utilize online resources to study physiology. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(1): 160–71. DOI: 10.1152/advan.00215.2020.
74. Khan Rehan Ahmed, Jawaid Masood. Technology Enhanced Assessment (TEA) in COVID 19 Pandemic. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(COVID19-S4): S108–10. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2795.
75. Laveneziana Pierantonio, Duguet Alexandre, Straus Christian. How can Video-Based Sessions Improve E-Learning of Respiratory Physiology? *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(9): 477–9. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.002.
76. Lellis-Santos Camilo, Abdulkader Fernando. Smartphone-assisted experimentation as a didactic strategy to maintain practical lessons in remote education: alternatives for physiology education during the COVID-19 pandemic. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(4): 579–86. DOI: 10.1152/advan.00066.2020.
77. Lepe Javier J., Alexeeva Arina, Breuer Joseph A., Greenberg Milton L. Transforming University of California, Irvine medical physiology instruction into the pandemic era. *FASEB Bioadv.* 2020; 3(3): 136–42. DOI: 10.1096/fba.2020-00082.
78. Lima Karine Ramires, das Neves Ben-Hur Souto, Ramires Caroline Cadore, Soares Marisele Dos Santos et al. Student assessment of online tools to foster engagement during the COVID-19 quarantine. *Adv Physiol Educ.* 2020; 44(4): 679–83. DOI: 10.1152/advan.00131.2020.
79. Lin Dana T., Park Julia, Liebert Cara A., Lau James N. Validity evidence for Surgical Improvement of Clinical Knowledge Ops: a novel gaming platform to assess surgical decision making. *Am J Surg.* 2015; 209(1): 79–85. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.033.
80. Loch Carolina, Kuan Ian B J, Elsalem Lina et al. COVID-19 and dental clinical practice: Students and clinical staff perceptions of health risks and educational impact. *J Dent Educ.* 2021; 85(1): 44–52. DOI: 10.1002/jdd.12402.
81. Meng Xiang-Hong, Xu Xiao-Yong, Chen Hui-Lin, Zhang Lin. The effectiveness of combining e-learning, peer teaching, and flipped classroom for delivering a physiology laboratory course to nursing students. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 21–6. DOI: 10.1152/advan.00062.2020.
82. Menon Unnikrishnan K., Gopalakrishnan Suja, Unni C Sumithra N. et al. Perceptions of undergraduate medical students regarding institutional online teaching-learning programme. *Med J Armed Forces India.* 2021; 77(Suppl 1): S227–33. DOI: 10.1016/j.mjafi.2021.01.006.
83. Monaghan Anthony Mark. Medical Teaching and Assessment in the Era of COVID-19. *J Med Educ Curric Dev.* 2020; 7: 2382120520965255. DOI: 10.1177/2382120520965255.
84. Mukhtar Khadijah, Javed Kainat, Arooj Mahwish, Sethi Ahsan. Advantages, Limitations and Recommendations for online learning during COVID-19 pandemic era. *Pak J Med Sci.* 2020; 36 (COVID19-S4): S27–31. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2785.
85. Mumtaz Nazia, Saqulain Ghulam, Mumtaz Nadir. Online Academics in Pakistan: COVID-19 and Beyond. *Pak J Med Sci.* 2021; 37(1): 283–7. DOI: 10.12669/pjms.37.1.2894. DOI: 10.12669/pjms.37.1.2894.
86. O'Sullivan Siobhán M., Khraibi Ali A., Chen Wei, Corridon Peter R. Challenges Faculty Faced Transitioning to e-Learning Platforms during the Current Pandemic in the United Arab Emirates. *J Med Educ Curric Dev.* 2021; 8: 23821205211025858. DOI: 10.1177/23821205211025858.
87. Popovic Natasa, Popovic Tomo Dragovic, Isidora Rovcanin, Cmiljanic Oleg. A Moodle-based blended learning solution for physiology education in Montenegro: a case study. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42(1): 111–7. DOI: 10.1152/advan.00155.2017.
88. Prince Neetu, Rajendran Elanchezhian, Sidharthan Anita et al. Rat skeletal muscle-nerve preparation to teach skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ.* 2021; 45(4): 869–79. DOI: 10.1152/advan.00143.2020.
89. Razzak Rima Abdul, Al-Shaibani Tariq, Naguib Yahya. Do students effectively learn physiology through distance online instruction? Medical students' perceptions and academic performance. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 65–70. DOI: 10.1152/advan.00098.2021.
90. Ruiz Jorge G., Mintzer Michael J., Leipzig Rosanne M. The impact of E-learning in medical education. *Acad Med.* 2006; 81(3): 207–12. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002.
91. Sahu Pradeep. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. *Cureus.* 2020; 12(4): e7541. DOI: 10.7759/cureus.7541.
92. Sinclair Peter, Kable Ashley, Levett-Jones Tracy. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015; 13(1): 52–64. The effectiveness of internet-based e-learning on clinician behavior and patient outcomes: a systematic review protocol. DOI: 10.11124/jbisrir-2015-1919.
93. Sindiani Amer Mahmoud, Obeidat Nail, Alshdaifat Eman et al. Distance education during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study among medical students in North of Jordan. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 59: 186–94. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.09.036.
94. Smolle Josef, Rössler Andreas, Rehatschek Herwig et al. Lecture recording, microlearning, video conferences and LT-platform — medical education during COVID-19 crisis at the Medical University of Graz. *GMS J Med Educ.* 2021; 38(1): 11. DOI: 10.3205/zma001407.
95. Subbiramaniyan Vivekananth, Apte Chandrashekhar, Mohammed Ciraj Ali. A meme-based approach for enhancing student engagement and learning in renal physiology. *Adv Physiol Educ.* 2022; 46(1): 27–9. DOI: 10.1152/advan.00092.2021.
96. The World Health Organization WHO, Outbreaks And emergencies/ Novel Coronavirus 2019, 2020. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/outbreaks-and-emergencies/novel-coronavirus-2019> [дата обращения 04.03.2022]
97. Thomas Peter, Price Blaine, Paine Carina, Richards Mike. Remote electronic examinations: student experiences. *Br. J. Educ. Technol.* 2002; 33(5): 537–49, <https://doi.org/10.1111/1467-8535.00290>.
98. van Gaalen A. E. J., Brouwer J., Schönrock-Adema J. et al. Gamification of health professions education: a systematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021; 26(2): 683–711. DOI: 10.1007/s10459-020-10000-3.
99. Vedi Neeraj, Dulloo Puja. Students' perception and learning on case based teaching in anatomy and physiology: An e-learning approach. *J Adv Med Educ Prof.* 2021; 9(1): 8–17. DOI: 10.30476/jamp.2020.87332.1304.

УДК 616.5-001.17-08-085+615.281+616-003.93+591.169+691.175.5/8  
DOI: 10.56871/4781.2022.97.26.004

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕЛЯ РЕДКОСШИТЫХ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ С КОМПЛЕКСОМ ПРИРОДНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ FLIP-7 В ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ КОЖИ

© Александр Владимирович Семиглазов<sup>1</sup>, Евгений Владимирович Зиновьев<sup>1, 2</sup>,  
Денис Валерьевич Костяков<sup>1, 3</sup>, Павел Константинович Крылов<sup>1</sup>, Андрей Андреевич Жилин<sup>1</sup>,  
Олег Олегович Заворотний<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Контактная информация:** Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений; доцент кафедры общей хирургии. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

---

**Резюме.** На сегодняшний день разработано значительное количество способов и методик лечения пограничных ожоговых ран, включающих широкий спектр как лекарственных средств, так и физиотерапевтических воздействий. Однако большинство из них не обладает возможностью полностью подавлять активность микроорганизмов, вегетирующих в ранах. Последняя зачастую представлена комбинацией как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов, обладающих резистентностью к большинству антибактериальных препаратов. Это обусловлено эволюционными механизмами адаптации микроорганизмов, которые позволили выработать ими разнообразные системы защиты в виде формирования полимикробных ассоциатов и биологических пленок, традиционные методы воздействия на которые малоэффективны. Применение геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 может стать одним из перспективных путей решения резистентности микроорганизмов. Его аппликация на раневую поверхность обеспечивает активную элиминацию патогенной микрофлоры из области повреждения и создает оптимальные условия для репаративной регенерации. Внедрение гидрогелей с FLIP7 в систему оказания помощи пострадавшим с пограничными ожогами кожи позволит улучшить результаты лечения такой категории пациентов.

**Ключевые слова:** ожоги кожи; дермальные ожоги; антимикробные пептиды; заживление ран.

---

## USE OF GEL OF RARELY CROSS-LINKED ACRYLIC POLYMERS WITH A COMPLEX OF NATURAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES FLIP-7 IN THE TREATMENT OF BORDERLINE SKIN BURNS

© Alexander V. Semiglazov<sup>1</sup>, Evgeny V. Zinoviev<sup>1, 2</sup>, Denis V. Kostyakov<sup>1, 3</sup>, Pavel K. Krylov<sup>1</sup>,  
Andrey A. Zhilin<sup>1</sup>, Oleg O. Zavorotniy<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

**Contact information:** Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions; Associate Professor of the Department of General Surgery. E-mail: kosdv@list.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

---

**Abstract.** To date, a significant number of methods and techniques have been developed for the treatment of borderline burn wounds, including a wide range of both drugs and physiotherapeutic effects. However, most of them do not have the ability to completely suppress the activity of microorganisms growing in wounds. The latter is often represented by a combination of both gram-positive and gram-negative strains that are resistant to most antibacterial drugs. This is due to the evolutionary mechanisms of adaptation of microorganisms, which allowed them to develop a variety of protection systems in the form of the formation of polymicrobial associates and biological films, the traditional methods of influence on which are ineffective. The use of a gel of rarely cross-linked acrylic polymers with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7 can become one of the promising ways to solve microbial resistance. Its application on the wound surface provides active elimination of pathogenic microflora from the damaged area and creates optimal conditions for reparative regeneration. The introduction of hydrogels with FLIP7 into the system of care for patients with borderline skin burns will improve the results of treatment for this category of patients.

**Key words:** skin burns; dermal burns; antimicrobial peptides; wound healing.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется около 180 000 летальных исходов среди обожженных, большинство которых приходится на страны с низким и средним уровнем жизни. Из них около 90% приходится на воздействие высоких температур и только 10% наблюдений обусловлены воздействием электричества и химических веществ [8]. В России ежегодно госпитализируется около 110 000 обожженных, у которых более чем в половине случаев диагностируются пограничные ожоговые раны II степени по Международной классификации болезней 10-го пересмотра [1, 2, 20]. Последние привлекают особое внимание комбустиологов, так как представляют собой распространенный вариант ожоговой травмы, характеризующийся значительной сложностью в диагностике и выборе тактики местного лечения.

Одной из наиболее актуальных задач хирургии является разработка новых и модификация существующих ранозаживляющих средств, используемых, в том числе, при лечении пограничных ожогов [10, 12, 17]. Современные раневые покрытия из синтетических и природных полимеров обеспечивают оптимальные условия для стимуляции процессов репаративной регенерации в поврежденных тканях и их механическую защиту [3, 18]. Однако выбор тактики оказания помощи пострадавшим с пограничными ожогами должен осуществляться в том числе с учетом стадии и фазы течения раневого процесса [21]. По мнению большинства авторов, благоприятным исходом заживления таких ран является полная эпителизация кожного покрова в течение трех недель без признаков каких-либо осложнений [26]. Наличие последних приводит к замедлению репаративной регенерации ожогов, избыточному формированию рубцовой ткани и, как следствие, неудовлетворительным косметическим и функциональным результатам [25].

К основным способам местного лечения поверхностных и пограничных ожогов кожи относят открытый и закрытый (повязочный) методы [5]. Первый характеризуется постепенным высушиванием раны с последующим формированием тонкого струпа. Лечение пострадавших от ожогов с использованием перевязочных средств является традиционным, при этом ис-

пользуют комбинацию хлопчатобумажной марли с растворами антисептиков (1% йодопирона, йодинол и др.) или мазями на водорастворимой полиэтиленгликолевой основе (левосин, офломелид и др.). Данный способ имеет ряд недостатков, таких как интенсивный болевой синдром и повреждение эпидермальных регенератов при смене повязок.

К относительно новому направлению лечения ожоговых ран можно отнести влажную среду, которая обладает способностью оптимизировать течение раневого процесса. Создание оптимального микроклимата содействует эффективной миграции клеток и улучшению межклеточного взаимодействия, что ускоряет заживление ран. Положительный результат лечения обожженных с использованием данного метода демонстрируется в работе Мидленко В.И. и соавт. [15]. В исследование было включено 90 пациентов, госпитализированных в ожоговое отделение Центральной городской клинической больницы Ульяновска в период с 2008 по 2015 гг. Влажная среда моделировалась путем аппликации пленочной повязки с мазью левомеколь. Установлено, что заживление поверхностных ожогов наступало уже на 6-е сутки лечения, а при пограничных поражениях — на 21-е сутки. При использовании влажно-высыхающих повязок аналогичные показатели были достигнуты на 9-е и 23-е сутки, соответственно [5].

В работе С.А. Еремеева (2012) была проанализирована эффективность различных видов перевязочных средств и пленочных материалов в комбинации с серебросодержащими кремами [7]. Установлено, что использование крема сульфата серебра в условиях умеренно влажной воздушной среды позволило сократить срок заживления пограничных ожоговых ран на 5 суток по сравнению с использованием мазей на основе высокомолекулярных полиэтиленоксидов. Им также выполнена сравнительная оценка скорости эпителизации при сухом и влажном способе ведения ран. В последнем отмечалось улучшение микроциркуляции, что, в свою очередь, благоприятно влияло на регенеративные способности тканей.

Гнойно-воспалительный процесс в зоне поражения — основная причина неудовлетворительных результатов лечения пограничных ожогов и зависит от уровня контаминации

ран и характера раневой инфекции [14, 22]. На сегодняшний день в структуре микроорганизмов, вегетирующих в пограничных ожоговых ранах, на первое место выдвинута проблема, связанная с условно-патогенными возбудителями [23]. В литературе выделяют группу микроорганизмов под аббревиатурой ESKAPE, которая относится к основным потенциальным возбудителям раневой инфекции пограничных ожоговых ран [6]. К ним относят мецитилин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium* (VRE), фторхинолон-резистентный *Pseudomonas aeruginosa* (FQRPA), карбопенем-резистентные *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), *Acinetobacter baumannii* (CRA) и *Enterobacteriaceae* spp. (CRE) [24]. Они отличаются высокой распространенностью и устойчивостью ко многим системным антибактериальным препаратам, что усложняет лечение ожоженных. Низкая чувствительность микроорганизмов к антибиотикам связана с формированием ими биопленок, повышающих устойчивость к эффекторам иммунной системы, а также к антисептикам. С их помощью бактерии способны выживать и при воздействии высоких доз системных антибактериальных препаратов различных групп и их комбинаций, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических схемах введения [13].

В работе К.В. Митряшова (2021) была проведена сравнительная оценка динамики микрофлоры на фоне лечения пограничных ожоговых ран с применением раневых покрытий [16]. Исследование проведено с участием 215 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении Дальневосточного окружного медицинского центра России г. Владивостока (2013–2018 гг.). По результатам исследования установлено, что средние сроки заживления пограничных ожогов составили 22,9 суток, при этом в 33,5% наблюдениях отмечалось замедленное заживление ран — более 21 суток. У больных, при местном лечении которых использовали раневые покрытия на основе гиалуроновой кислоты «G-derm», в 90,2% случаев пограничные ожоги заживали в сроки до 21 суток. Атравматические повязки воскопран позволили достичь аналогичных результатов в указанные сроки только у 57,1%, при этом показатель уровня контаминации раны превышал  $10^5$  КОЕ/мл. Установлено, что в большинстве наблюдений при посеве раневого отделяемого констатировался интенсивный рост резистентных микроорганизмов группы ESKAPE.

Несмотря на широкий перечень доступных средств местного лечения, тактика ведения поверхностных и пограничных ожогов остается предметом дискуссии. В настоящее время для воздействия на раневую инфекцию применяются такие антисептические средства, как повидон-йод, перекись водорода, борная кислота, нитрат серебра, мирамистин и другие, характеризующиеся различными механизмами и продолжительностью действия [4]. В работе О.В. Владимирова (2019) был проведен анализ эффективности повидон-йода при лечении 269 пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Ставрополя [5]. В работу были включены пострадавшие с погра-

ничными ожогами площадью от 5 до 35% поверхности тела. Тактика их лечения заключалась в ежедневной смене повязок, пропитанных раствором или 10% мазью повидон-йода. Авторами был отмечен выраженный антисептический эффект данной группы средств для местного лечения. Констатировалась также ранняя активизация краевой эпителизации без наличия признаков воспаления и нагноения. Автором был сделан вывод о том, что повидон-йод является эффективным антисептиком для лечения ожоговых ран. В работе Е.В. Зиновьева (2014) также была выполнена сравнительная оценка современных антисептических средств, например, мирамистина, при лечении 60 пациентов с пограничными ожогами, проходящими лечение в ожоговом отделении Ленинградской областной клинической больницы за период с 2012 по 2014 г. По сравнению с перекисью водорода их применение ускоряло репаративную регенерацию при дермальных ожогах на 5–9 суток [9].

Одним из возможных путей решения проблемы антибактериальной резистентности микроорганизмов в ожоговой ране является использование природных антимикробных пептидов, в частности комплекса FLIP7, которые были открыты на рубеже XX в. Он содержит дефензины, цекропины, диптерицины, пролин-богатые пептиды, выделяемые личинками мух. Данный комплекс обладает широким спектром антибактериальной активности, в том числе к полирезистентным штаммам и способен разрушать защитный матрикс бактериальных биологических пленок с преодолением коллективной/индивидуальной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При этом повышается эффективность системного введения антибиотиков, а микроорганизмы не вырабатывают устойчивость к компонентам FLIP7 [19]. Оптимизация течения раневого процесса достигается за счет добавления комплекса природных антимикробных пептидов в геле редкосшитых акриловых полимеров и аллантина — стимулятора регенерации, анальгетика [11]. Данный компонент создает на раневой поверхности влажную среду, которая влияет на ускорение процессов репаративной регенерации. Использование гидрогеля снижает вероятность адгезии перевязочного материала к ране, что позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, возникающего во время перевязок. Предварительная оценка эффективности данного средства при лечении пограничных ожогов свидетельствует о том, что уже на 3-и сутки после начала аппликации гидрогеля отмечается сокращение площади раны за счет активной смешанной эпителизации. Это подтверждается экспериментальной оценкой его эффективности с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 на модели ожоговой раны, выполненной в научно-исследовательской лаборатории экспериментальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В ходе эксперимента с участием 40 мелких лабораторных животных (крыс) было установлено, что исследуемая рецептура обладает выраженным ранозаживляющим эффектом. К исходу первой недели наблюдения площадь ран сократилась на 15,7% по сравнению с группой контроля. На 14-е и 21-е сутки данный

показатель увеличился до 57,5 и 82,2% относительно группы животных без лечения. К 28-м суткам применения гидрогеля с FLIP7 площадь ожоговой раны составила 0,3 см<sup>2</sup>, что оказалось меньше по сравнению с контролем на 92,1% с группами, лечившимися влажно-высыхающими повязками и мазью левомеколь на 92,1 и 86,9%, соответственно. Результаты микробиологического исследования продемонстрировали выраженный бактерицидный эффект данного ранозаживляющего средства. Зона задержки роста *Staphylococcus aureus* 209P при исследовании дисковым методом составила 38,6 мм, в то время как при использовании мази левомеколь данный показатель составил лишь 15,8 мм. При оценке частоты инфекционных осложнений и летальности в группе FLIP-7 также были отмечены минимальные показатели.

Существующие в настоящее время на рынке раневые покрытия и средства для местного лечения не обладают возможностью воздействовать на все звенья патогенеза, характерные для пограничных ожоговых ран, а также эволюционные механизмы защиты микроорганизмов — биологические пленки и полимикробные ассоциаты. В связи с этим поиск новых методов и средств для местного лечения таких поражений, обладающих комплексным действием, остается актуальной задачей хирургии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: Сотис; 2007.
2. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран. Комбустиология. 2021; 24–35.
3. Асадулаев М.С. Оценка эффективности биорезорбируемых раневых покрытий при лечении скальпированных ран в эксперименте. Медицинский академический журнал. 2016; 16(4): 197–8.
4. Безусова Н.И., Цунтигагомедова П.Н., Климкина Е.А. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов. Известия Российской военно-медицинской академии. 2019;1(S1): 43–4.
5. Владимиров О.В. Опыт применения препарата повидон-йод в лечении поверхностных и глубоких ожогов. Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019; 3-4: 58–64.
6. Воробьева Л.Л. Пути решения антибиотикорезистентности в современной медицине. Цифровая наука. 2021; 2: 4–16.
7. Еремеев С.А. Клиническая оценка эффективности использования серебросодержащих раневых покрытий при лечении пострадавших с поверхностными ожогами. Вестник Новгородского государственного университета. 2012; 66: 41–5.
8. Жилинский Е.В. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой. Медицинские новости. 2014; 11: 87–91.
9. Зиновьев Е.В. Эффективность антисептических растворов при лечении дермальных ожогов. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014; 4(48): 173–81.
10. Зиновьев Е.В., Асадулаев М.С., Комиссаров И.А. и др. Возможность применения низкотемпературной атмосферной плазмы и биополимерных раневых покрытий для лечения ожогов кожи III степени (экспериментальное исследование). Педиатр. 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31.
11. Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Цветкова А.А. и др. Экспериментальная оценка эффективности ранозаживляющих средств при лечении ран, причиненных укусами собак. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 250.
12. Зиновьев Е.В., Попов А.А., Костяков Д.В. Возможности низкотемпературной воздушной плазмы коронного разряда и частотно-модулированного сигнала электрического поля в лечении ран кожи. Russian Biomedical Research. 2021; 6(4): 10–4.
13. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021; 39(2): 14–24.
14. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Патогенетическая взаимосвязь синдрома системной воспалительной реакции и шока. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2011; 11(3): 69–75.
15. Мидленко В.И., Мензул В.А., Кобелев К.С. Опыт лечения пострадавших с поверхностными и пограничными ожогами пленочными повязками Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 2: 72–5.
16. Митряшов К.В. Причины нарушения заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий. Дальневосточный медицинский журнал. 2021; 1: 41–5.
17. Седов В.М. Новые отечественные раневые покрытия «Хитоскин-колл» в лечении трофических язв нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011; 10, 2(38): 58–63.
18. Blackwood K.A., McKean R., Canton I. et al. Development of biodegradable electrospun scaffolds for dermal replacement. Biomaterials. 2008; 29: 3091–3104.
19. Chernysh S., Gordya N., Tulin D., Yakovlev A. Biofilm infections between Scylla and Charybdis: interplay of host antimicrobial peptides and antibiotics. Infection and Drug Resistance. 2018; 11: 501–14.
20. Danilenko O.V. Etiology of injury and its prevention. Eurasian Union of Scientists (ESU). Monthly scientific journal. 2016; 2(23): 28–31.
21. Koenen W., Felcht M., Goerdts S., Faulhaber J. Skin substitutes in dermatosurgery. J. Ital. Dermatol. Venereol. 2010; 145(5): 637–49.
22. Park H. Early pathogenic colonizers of acute burn wounds: a retrospective review. Burns. 2017; 43(8): 1757–65.
23. Posluszny J. et al. Surgical burn wound infections and their clinical implications. J. Burn Care Res. 2011; 32(2): 324–33.
24. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. The Journal of Infection Diseases. 2008; 197.
25. Vyas K.S. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. Healthcare. 2014; 2: 356–400.
26. Zonies D., Mack C., Kramer B. et al. Verified centers, nonverified centers or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location. J. Am. Coll. Surg. 2010; 21(3): 299–305.

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I. Otsenochnyye i prognosticheskiye shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy. [Evaluation

- and prognostic scales in critical care medicine]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2007. (in Russian).
2. Alekseyev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G. Mestnoye ispol'zovaniye antimikrobykh sredstv dlya lecheniya ozhogovykh ran. [Topical use of antimicrobial agents for the treatment of burn wounds]. *Kombustologiya*. 2021; 24–35. (in Russian).
  3. Asadulayev M.S. Otsenka effektivnosti biorezorbiruyemykh ranevykh pokrytiy pri lechenii skal'pirovannykh ran v eksperimente. [Evaluation of the effectiveness of bioresorbable wound dressings in the treatment of scalped wounds in the experiment]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2016; 16(4): 197–8. (in Russian).
  4. Bezusova N.I., Tsuntimagomedova P.N., Klimkina Ye.A. Izucheniye sovremennoy nomenklatury mazey dlya lecheniya ran i ozhogov. [The study of the modern nomenclature of ointments for the treatment of wounds and burns]. *Izvestiya rossiysskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2019; 1(S1): 43–4. (in Russian).
  5. Vladimirova O.V. Opyt primeneniya preparata povidon-yod v lechenii poverkhnostnykh i glubokikh ozhogov. [Experience with the use of povidone-iodine in the treatment of superficial and deep burns]. *Statsionarzameshchayushchiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2019; 3-4: 58–64. (in Russian).
  6. Vorob'yeva L.L. Puti resheniya antibiotikorezistentnosti v sovremennoy meditsine. [Ways to solve antibiotic resistance in modern medicine]. *Tsifrovaya nauka*. 2021; 2: 4–16. (in Russian).
  7. Yeremeyev S.A. Klinicheskaya otsenka effektivnosti ispol'zovaniya serebrosoderzhashchikh ranevykh pokrytiy pri lechenii postradavshikh s poverkhnostnymi ozhogami. [Clinical evaluation of the effectiveness of the use of silver-containing wound dressings in the treatment of victims with superficial burns]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 66: 41–5. (in Russian).
  8. Zhilinskiy Ye.V. Analiz letal'nosti, osnovnykh prognosticheskikh faktorov i oslozheniy sredi patsiyentov s ozhogovoy travmoy. [Analysis of mortality, main prognostic factors and complications among patients with burn injury]. *Meditsinskiye novosti*. 2014; 11: 87–91. (in Russian).
  9. Zinov'yev Ye.V. Effektivnost' antisepticheskikh rastvorov pri lechenii dermal'nykh ozhogov. [The effectiveness of antiseptic solutions in the treatment of dermal burns]. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii*. 2014; 4(48): 173–81. (in Russian).
  10. Zinov'yev Ye.V., Asadulayev M.S., Komissarov I.A. i dr. Vozmozhnost' primeneniya nizkotemperaturnoy atmosferynoy plazmy i biopolimernykh ranevykh pokrytiy dlya lecheniya ozhogov kozhi III stepeni (eksperimental'noye issledovaniye). [Possibility of using low-temperature atmospheric plasma and biopolymer wound dressings for the treatment of third-degree skin burns (experimental study)]. *Pediatr*. 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31. (in Russian).
  11. Zinov'yev Ye.V., Kostyakov D.V., Tsvetkova A.A. i dr. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti ranozazhivlyayushchikh sredstv pri lechenii ran, prichinennykh ukusami sobak. [Experimental evaluation of the effectiveness of wound healing agents in the treatment of wounds caused by dog bites]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 250. (in Russian).
  12. Zinov'yev Ye.V., Popov A.A., Kostyakov D.V. Vozmozhnosti nizkotemperaturnoy vozdushnoy plazmy koronnogo razryada i chastotno-modulirovannogo signala elektricheskogo polya v lechenii ran kozhi. [Possibilities of low-temperature air plasma of corona discharge and frequency-modulated electric field signal in the treatment of skin wounds]. *Russian Biomedical Research*. 2021; 6(4): 10–4. (in Russian).
  13. Il'ina T.S., Romanova Yu.M. Bakterial'nyye bioplenki: rol' v khronicheskikh infektsionnykh protsessakh i poisk sredstv bor'by s nimi. [Bacterial biofilms: role in chronic infectious processes and the search for means to combat them]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2021; 39(2): 14–24. (in Russian).
  14. Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I. Patogeneticheskaya vzaimosvyaz' sindroma sistemnoy vospalitel'noy reatsii i shoka. [Pathogenetic relationship between systemic inflammatory response syndrome and shock]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2011; 11(3): 69–75. (in Russian).
  15. Midlenko V.I., Menzul V.A., Kobelev K.S. Opyt lecheniya postradavshikh s poverkhnostnymi i pogranichnymi ozhogami plenochnymi povyazkami Mensul dressing v sochetanii s maz'yu levomekol'. [Experience in the treatment of victims with superficial and borderline burns with Mensul dressing film dressings in combination with levomekol ointment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2016; 2: 72–5. (in Russian).
  16. Mityashov K.V. Prichiny narusheniya zazhivleniya pogranichnykh ozhogov pri ispol'zovanii ranevykh pokrytiy. [Causes of impaired healing of borderline burns when using wound dressings]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 1: 41–5. (in Russian).
  17. Sedov V.M. Novyye otechestvennyye ranevyye pokrytiya «Khitoskin-koll» v lechenii troficheskikh yazv nizhnikh konechnostey. [New domestic wound dressings «Chitoskin-call» in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2011; 10, 2(38): 58–63. (in Russian).
  18. Blackwood K.A., McKean R., Canton I. et al. Development of biodegradable electrospun scaffolds for dermal replacement. *Biomaterials*. 2008; 29: 3091–3104.
  19. Chernysh S., Gordya N., Tulin D., Yakovlev A. Biofilm infections between *Scylla* and *Charybdis*: interplay of host antimicrobial peptides and antibiotics. *Infection and Drug Resistance*. 2018; 11: 501–14.
  20. Danilenko O.V. Etiology of injury and its prevention. *Eurasian Union of Scientists (ESU). Monthly scientific journal*. 2016; 2(23): 28–31.
  21. Koenen W., Felcht M., Goerdts S., Faulhaber J. Skin substitutes in dermatosurgery. *J. Ital. Dermatol. Venereol*. 2010; 145(5): 637–49.
  22. Park H. Early pathogenic colonizers of acute burn wounds: a retrospective review. *Burns*. 2017; 43(8): 1757–65.
  23. Posluszny J. et al. Surgical burn wound infections and their clinical implications. *J. Burn Care Res*. 2011; 32(2): 324–33.
  24. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. *The Journal of Infection Diseases*. 2008; 197.
  25. Vyas K.S. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare*. 2014; 2: 356–400.
  26. Zonies D., Mack C., Kramer B. et al. Verified centers, nonverified centers or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location. *J. Am. Coll. Surg*. 2010; 21(3): 299–305.

УДК 577.112+612.398+616.314.13-085+591.431.4+666.942.82  
DOI: 10.56871/1744.2022.70.82.005

## БЕЛКИ МИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

© Алексей Викторович Силин, Александр Юрьевич Терехов,  
Марина Владиленовна Андреевская, Александр Тимурович Марьянович

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

**Контактная информация:** Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.  
E-mail: atm52@mail.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

**Резюме.** Твердость зубных тканей является результатом биоминерализации внеклеточного матрикса: аморфное внеклеточное вещество становится микроструктурированным и постепенно насыщается соединениями кальция и фосфора до степени, позволяющей выдерживать высокие механические нагрузки. В этом процессе участвуют гидроксиапатит (HAP), образующий в матриксе громоздкие кристаллические структуры, и многочисленные белки, вырабатываемые специализированными клетками. Белки внеклеточного матрикса играют ключевую роль, как формирующую, так и регулирующую. Современная стоматология уверенно переходит на молекулярно-генетический уровень. В данном обзоре рассматриваются основные матричные белки минерализованных тканей зубов — белки эмали, дентина и цемента. Они являются уникальными агентами, задающими характер минерализации и специфическую функцию этих тканей в составе зуба. Большое внимание уделено роли генетических нарушений в стоматологической патологии. Обзор включает данные о нарушении развития зубов у лабораторных животных с искусственно нарушенной генетической регуляцией белков минерализованных тканей зуба. Среди протеаз матрикса дентина особое внимание уделено матриксным металлопротеиназам, которые представляют собой группу кальцийзависимых цинксодержащих эндопептидаз, участвующих в основном в развитии и ремоделировании внеклеточного матрикса благодаря своей способности расщеплять органические молекулы. Обзор будет способствовать более глубокому пониманию врачами-стоматологами сути процессов, протекающих в матриксе зуба при его минерализации, и роли специфических белков в этих процессах.

**Ключевые слова:** белки; эмаль; дентин; цемент; кариес.

## PROTEINS OF MINERALIZED DENTAL TISSUES

© Alexey V. Silin, Alexander Yu. Terekhov, Marina V. Andreevskaya, Alexander T. Maryanovich

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41.  
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

**Contact information:** Alexander T. Maryanovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology.  
E-mail: atm52@mail.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

**Abstract.** The hardness of dental tissues is a result of the extracellular matrix biomineralization; the amorphous extracellular substance becomes microstructured and gradually saturated with calcium and phosphorous compounds to the extent that allows withstanding high mechanical loads. This process involves hydroxyapatite (HAP), which forms bulky crystalline structures in the matrix, and numerous proteins produced by specialized cells. Proteins of the extracellular matrix play a pivotal role, both formative and regulatory. Modern stomatology is confidently passing on to the molecular genetic level. This review addresses the major matrix proteins of mineralized dental tissues — enamel, dentin and cementum proteins. They are unique agents that set the mineralization pattern and specific function of these tissues within a tooth. Much attention is paid to the role of genetic disorders in dental pathology. The review includes data on impaired dental development in laboratory animals with artificially disrupted genetic regulation of mineralized

dental tissue proteins. The review will promote deeper insight into the core of the processes proceeding in the dental matrix during its mineralization and the role of tooth-specific proteins in these processes in health and disease. Among dentin matrix proteases, special attention has been paid to matrix metalloproteases, that compose a group of calcium-dependent zinc-containing endopeptidases involved mainly in the development and remodeling of the extracellular matrix due to their ability to break down organic molecules.

**Key words:** proteins; enamel; dentin; cementum; caries.

## INTRODUCTION

Teeth are regularly exposed to mechanochemical effects of dense substances during the initial, mechanical, stage of digestion — grinding food in the oral cavity. The hardness of dental tissues is a result of biomineralization of the extracellular matrix: the amorphous extracellular substance becomes microstructured and gradually saturated with calcium and phosphorous compounds to the extent that allows withstanding high mechanical loads. This process involves hydroxyapatite (HAP), which forms bulky crystalline structures in the matrix, and numerous proteins produced by specialized cells. Proteins of the extracellular matrix play a pivotal role, both formative and regulatory.

Human teeth are composed of three types of hard, i.e. mineralized tissues — enamel, dentin and cementum. The fourth type — pulp — a composite soft, i.e. non-mineralized, tissue is beyond the scope of this review. Enamel covers the crown of a tooth and is the hardest tissue in a human body. It is this tissue that forms a cutting edge which is the first to confront yet unground food. Cementum is an outer layer of the root of a tooth. Its structure (mineralization pattern) shares a considerable similarity with bone tissue. Together with the fibers of the periodontal ligament, cementum holds a tooth in the alveolar socket and prevents both an expansion of surrounding tissues and penetration of pathogenic microorganisms into a tooth. Dentin makes up the bulk of a tooth and separates enamel in the crown and cementum in the root from the pulp chamber and root canals. This dynamic calcified tissue also has a mineralization pattern which determines its density, elasticity, width, permeability for chemical substances, and regenerative ability.

This review addresses the major matrix proteins of mineralized dental tissues — unique agents that determine the mineralization pattern and specific function of these tissues. It is the authors' hope that their efforts will promote deeper insight into the processes that occur in the tissue matrix during its biomineralization and the role of proteins in these processes both in normal and pathological conditions. The most studied of these proteins are listed in Table 1.

## ENAMEL PROTEINS

Enamel is a dense outermost sheath that covers the crown of a tooth. Structurally, like dentin, it is a mineralized framework of organic molecules, although much stronger and harder. About 96% of the MM of mature enamel is composed of HAP crystals,

while the remaining 4% fall on water and organic compounds. Such a solid structure of enamel ensures its protective properties, as well as its major function in the digestive system — primary (mechanical) food processing in the oral cavity [120].

**Enamel synthesis and formation.** Enamel formation results from biomineralization of the amorphous organic matrix which is produced by epithelioid cells — ameloblasts. These cells secrete matrix components from the Tomes's processes — projections situated on their basal (secretory) end — toward the enamel-dentin junction. During this process, ameloblasts move away from the enamel and thus always remain at the periphery of the growing tissue (amelocytes and odontocytes prove to be separated by the enamel and dentin layers, respectively).

Enamel consists of prisms and a surrounding inter-prismatic substance which differ in the direction of HAP crystallization: intra-prismatic crystals are oriented along the prism's longitudinal axis, while inter-prismatic crystals are oriented otherwise (mainly perpendicular) [120].

## Extracellular matrix proteins

ECM proteins include amelogenin, ameloblastin, and enamelin. On human chromosomes, the ameloblastin and enamelin genes are localized to h4q13, while the amelogenin genes (AMELX and AMELY) reside at Xp22 and Yp11, respectively. At the earlier stages of evolution, the genes of all three enamel matrix proteins were parts of the same gene which encoded a secretory calcium-binding phosphoprotein (SCPP) [110], i.e. the amelogenin gene got to sex chromosomes as a result of translocation, while the ameloblastin and enamelin genes retained their initial location thereon [53, 57, 108].

Our current knowledge of the function of the enamel matrix proteins is reduced to the following [2, 75, 76, 109]:

- 1) they are essential for the normal enamel formation and involved mainly in its maturation as being secreted by ameloblasts as part of the enamel amorphous substance and almost completely lacking in a fully mineralized matrix (i.e. in mature enamel);
- 2) amelogenin, ameloblastin and enamelin genes turned into pseudogenes in toothless (enamelless) mammals, indicating a specific role of these proteins in the enamel formation.

**Amelogenin** is the most common protein of the enamel ECM. In humans, 90% of the MM of amelogenin is transcribed from the X chromosome (PCR-based AMELY gene detection is used

Table 1

<b>Dental proteins</b>			
Protein	Characteristics	Function	Pathology*
<b>Extracellular matrix proteins</b>			
<b>Collagen I</b> <i>Type I Collagen</i>	<b>TL</b> — enamel, dentin, cementum <b>G</b> — ? <b>MM</b> — ?	Fibrillar collagen — scaffold for HAP crystals and noncollagenous proteins	Systemic connective tissue diseases
<b>DSP</b> <i>Dentin sialoprotein</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 52.5	Omnipresent localization. In small amounts increases while in large decreases HAP crystallization	Dentin mineralization density increase during gene knockout in mice
<b>DGP</b> <i>Dentin glycoprotein</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 19	Involved in dentin biomineralization	Undetermined
<b>DPP</b> <i>Dentin phosphoprotein</i>	<b>TL</b> — intratubular dentin at the mineralization <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 140	HAP nucleation. Association with collagen	Dentin undermineralization in mouse gene knockouts
<b>DMP-1</b> <i>Dentin matrix protein 1</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 53.5	High affinity for collagen. High ability to bind calcium. Regulation of gene DSPP transcription. Regulation of mineralization	Hypophosphatemic rickets. Dentin malformation due to pre-dentin <i>dentinogenesis imperfecta</i> type III
<b>BSP</b> <i>Bone sialoprotein</i>	<b>TL</b> — dentin, cementum <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 60-80	HAP nucleation. Crystal face bonding. Cell signaling, differentiation and aggregation	Cementum thinning. Atypical mineralization sites in mouse gene knockouts
<b>OPN</b> <i>Osteopontin</i>	<b>TL</b> — dentin, cementum <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 34	HAP nucleation. Crystal face bonding. Cell signaling, differentiation and aggregation	Cementum thinning. Atypical mineralization sites in mouse gene knockouts
<b>MEPE</b> <i>Matrix extracellular phosphoglycoprotein</i>	<b>TL</b> — dentin, cementum <b>G</b> — 4q22.1 <b>MM</b> — 57	Inhibition of mineralization. Regulation of cell differentiation	X-associated hypophosphatemic rickets
<b>Amelogenin</b>	<b>TL</b> — enamel <b>G</b> — Xp22 и Yp11 <b>MM</b> — 24	HAP crystal growth regulation during enamel matrix maturation	Enamel malformation: <i>amelogenesis imperfecta</i> , soft enamel, poor enamel-dentin bonding → chipping
<b>Ameloblastin</b>	<b>TL</b> — enamel <b>G</b> — 4q13 <b>MM</b> — 48	Enamel prism formation at initial stages of amelogenesis	Enamel malformation in mouse gene knockouts
<b>Enamelin</b>	<b>TL</b> — enamel <b>G</b> — 4q13 <b>MM</b> — 65	Enamel matrix formation. Induction of biomineralization. KLK4 activation	<i>Amelogenesis imperfecta</i> (various phenotypes)
<b>ON</b> <i>Osteonectin</i>	<b>TL</b> — dentin, cementum <b>G</b> — 5q33.1 <b>MM</b> — 33	Inhibition of mineralization	
<b>Osteocalcin</b>	<b>TL</b> — dentin, cementum <b>G</b> — 1q25–q31 <b>MM</b> — 6	Inhibition of mineralization	
<b>MGP</b> <i>Matrix Gla protein</i>	<b>TL</b> — cementum <b>G</b> — 12p12.3 <b>MM</b> — 10	Inhibition of mineralization	

Ending of Table 1

Protein	Characteristics	Function	Pathology*
<b>TIMPs</b> <i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — TIMP1 — X11.3 <b>TIMP2</b> — 17q25.3, <b>TIMP3</b> — 22q12.3, <b>TIMP4</b> — 3p25.2 <b>MM</b> — ?	Inhibition of MMPs	
<b>Extracellular matrix proteases</b>			
<b>AP</b> <i>Alkaline phosphatase</i>	<b>TL</b> — cementum <b>G</b> — 2q37 <b>MM</b> — 140	Pyrophosphate hydrolysis. Proliferation of cementocytes	Thin acellular cementum. Sites of atypical structure
<b>KLK4</b> <i>Kallikrein 4</i>	<b>TL</b> — cementum <b>G</b> — 19q13.41 <b>MM</b> — 27	Substrates: amelogenin, ameloblastin, enamelin. Protein degradation during enamel maturation	<i>Amelogenesis imperfecta</i> (various phenotypes)
<b>Matrix metalloproteases</b>			
<b>MMP2</b> <i>Matrix metalloproteinase 2, Gelatinase A</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 16q12.2 <b>MM</b> — 72	Substrates: collagen, decorin	Underlie caries pathogenesis. Enzyme deficiency causes enamel malformation
<b>MMP3</b> <i>Matrix metalloproteinase 3, Stromelysin-1</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 11q22.2 <b>MM</b> — 54	Substrates: proteoglycans and noncollagenous proteins	
<b>MMP8</b> <i>Matrix metalloproteinase 8, Collagenase 8</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 11q22.2 <b>MM</b> — 53	Substrate: type I collagen helix	
<b>MMP9</b> <i>Matrix metalloproteinase 9, Gelatinase B</i>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — h20q13.12 <b>MM</b> — 92	Protease activity: C-terminal telopeptide, denatured collagen, decorin	
<b>MMP20</b> <i>Matrix metalloproteinase 20, Enamelysin</i>	<b>TL</b> — enamel <b>G</b> — 11q22.2 <b>MM</b> — 54	Substrates: amelogenin, DSPP. Activation of KLK4	
<b>Cathepsin B</b>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 8p23.1 <b>MM</b> — 43-46	Substrates: N- and C-terminal collagen telopeptides and proteoglycans	MMP-like role in caries pathogenesis
<b>Cathepsin D</b>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 11p15.5 <b>MM</b> — 10	Substrates: proteoglycans	
<b>Cathepsin K</b>	<b>TL</b> — dentin <b>G</b> — 1p23.1 <b>MM</b> — 23.5	Substrates: type I collagen, N- and C-terminal telopeptides, collagen helix. Fibrillar collagens	

**Notes:** Protein TL — localization in tissue; G — gene localization; MM — molecular mass, kDa. \*Mouse gene knockout phenotypes referred to when human dental pathologies are not yet documented.

in criminalistics for sex identification) [103]. In mouse amelogenin gene knockouts, enamel retains its structure during development but has smaller HAP crystals [132], while in mouse enamelin [48] and ameloblastin [28] gene knockouts mature enamel does not develop whatsoever, indicating a role of amelogenin in maturation, not formation, of the ECM.

More than ten AMELX gene mutations that cause *amelogenesis imperfecta* (AI) have been identified, accounting for about 5% of all occurrences of AI. The mutant phenotype in women includes vertical (craze) lines on teeth and alternate normal and

hypoplastic enamel regions. Men with such mutations exhibit a similar but more pronounced phenotype [11].

No occurrences of AI caused by a mutation in the AMELY gene are identified so far. Moreover, in two men with a detected mutation in this gene there were no AI manifestations [61]. In humans lacking the AMELX gene, like in mouse AMELX gene knockouts, enamel was found to be thin but well-formed [11].

**Ameloblastin** is the second most common protein of the enamel ECM [60]. Immunohistochemically, the ameloblastin breakdown products were localized to the sheath space which

surrounds each prism by a thin layer [12]. Full-length ameloblastin was detected in newly formed enamel where it accumulated on the surface of enamel prisms [48, 79]. From this, it can be inferred that the full-length molecule of the protein participates in the processes that occur in the depth of the mineralization front, while its breakdown products are involved in the formation of the sheath space [12].

Mutations in the ameloblastin (AMBN) gene that cause AI are not detected in humans. In mouse AMBN gene knockouts, dentin is covered by a thin layer of the aprismatic and crystalless substance, i.e. structurally differs from the normal enamel [28, 130]. Simultaneously, ameloblasts were observed to behave abnormally: during maturation, normal ameloblasts disrupted the underlying basement membrane and formed the Tomes's processes in its place. Instead, mutant cells, after the destruction of the basement membrane, came off, lost their polarity and, while clashing with each other, formed multilayered cell structures, indicative of a possible contribution of ameloblastin to cell adhesion [28].

**Enamelin** in humans is transcribed from the ENAM gene and in the form of a phosphorylated glycoprotein is secreted to the ECM, undergoing there several proteolytic treatments [26, 39, 44]. One of the enamel fragments (32 kDa) was established to accumulate in the deep enamel layers [102]. It is this enamel breakdown product that is most conserved in mammals [1], indicative of an important role of this domain in the enamel formation. Like the other enamel proteins, enamelin involved exclusively in the formation of the enamel matrix is not synthesized in toothless (enamelless) mammals, as indicated by the transformation of the gene into pseudogene [76]. This protein is not synthesized *in vitro* due to a great complexity caused by post-translational modification, as well as the presence of several glycosylation sites.

The function of enamelin was studied on mouse ENAM gene knockouts which exhibited multiple abnormalities of amelogenesis (up to its agenesis), indicative of a key role of enamelin in the crystallization and formation of the enamel matrix [48, 71, 104, 112]. In humans, damage to the ENAM gene (or its mutation) results in AI with different phenotypes:

- 1) after damage to a single allele, the phenotype either did not show up [56] or was characterized by enamel dysplasia with hollows and depressions [40], horizontal lines [70], thin enamel edge [98];
- 2) after damage to both alleles, enamel is extremely thin or absent at all [40].

In most of the registered occurrences, mutations in the ENAM gene caused autosomal dominant *amelogenesis imperfecta* [107].

### Extracellular matrix proteases

As said above, most of the ECM proteins are present at the formative and developmental stages of amelogenesis, while in mature enamel their level is far lower: 30% during matrix secretion and 2% after complete maturation. Such an obvious difference is achieved due to activity of two major proteases of the enamel matrix — matrix metalloprotease 20 (MMP20), also called

enamelysin, and a serine protease kallikrein 4 (KLK4), formerly called enamel matrix serine protease 1, (EMSP1) [10, 16, 22, 23, 47].

The maxima of MMP20 and KLK4 proteolytic activities are separated in time: MMP20 peaks at the earlier or secretory [10] and KLK4 at the later [21, 90, 110, 111, 118, 119] stages of amelogenesis.

**MMP20** is a tooth-specific member of the metalloprotease family. Genetic and cytological studies revealed traces of MMP20 gene expression in none of the normal (benign) cells except ameloblasts [7] and odontoblasts, although its expression was detected in some malignant cells [59, 116, 117, 125]. This suggests a normal catalytic activity of MMP20 during amelogenesis and dentinogenesis [18]. The suggestion is further supported by the detection of the MMP20 pseudogene in mammals with reduced teeth or enamel [76].

MMP20 exhibits enzymatic activity toward amelogenin and ameloblastin at the early stages of the enamel matrix formation [5, 27, 63, 65, 78, 82, 101]. It was established *in vivo* that the 32 kDa enamelin is implicated in activation of KLK4 by splitting off its propeptide amino acid sequence. Experiments on MMP20 knockout mice demonstrated a characteristic aplastic phenotype: disrupted prismatic crystallization pattern, thin, exfoliated and chipped enamel [17]. The enamel thickness was reduced by 7–16%, degree of mineralization by 50%, enamel strength by 37% [6].

Seven MMP20 gene mutations are identified that cause several types of AI, including hypomaturation AI [1, 26, 102, 104] and mixed hypoplastic and hypomaturation AI [92, 129]. Being both homozygous and heterozygous, these mutations can be inherited in an autosomal recessive manner. These mutations provide a phenotype with normal-sized teeth but an obscure dentin-enamel borderline (X-ray image) and a tendency toward detaching enamel from dentin [30, 58, 62, 91, 92, 129].

Both the phenotype and structural alterations in enamel of mouse MMP20 gene knockouts and humans with a mutated MMP20 gene, as well as the presence of a pseudogene in mammals with reduced teeth or enamel, demonstrate the necessity of MMP20 for normal amelogenesis.

**KLK4** is a glycosylated serine protease synthesized in ameloblasts at the stage of enamel matrix maturation [45–47]. KLK4 expression occurs in teeth only at the developmental stage [82, 102]. KLK4 is secreted as a proenzyme and activated after splitting off the propeptide sequence by metalloprotease 20 [45]. However this is not the only mechanism of KLK4 activation, as evidenced by KLK4 activity detected in MMP20 gene knockout mice [136]. Cathepsin C (CTSC) is considered to be the best candidate for the role of KLK4 activator *in vivo*. At least, its ability to activate KLK4 *in vitro* has been proved quite recently [123].

KLK4 was reported to exhibit proteolytic activity toward amelogenin [54], ameloblastin [18] and enamel [102]. The pattern of this activity (KLK4 splits the enamel matrix proteins into small fragments) indicates a role of KLK4 in the elimination of the protein matrix products as enamel hardens at the later stages of amelogenesis [18].

Studies on mice with both KLK4 gene alleles knocked out revealed that amelogenesis proceeded normally until the onset of the maturation stage. However, after that there were detected neither a breakdown of proteins nor their backward transport to ameloblasts. As a result, the enamel matrix retained proteins which caused its elevated softness and a tendency toward being destructed during food mastication. One of the plausible reasons may be concerned with a protein layer that separates prisms and the inter-prismatic matrix at the formative stage. The removal of this layer at the maturation stage precedes a tight contact between these structures. In KLK4 null mice, the prisms were separated from the inter-prismatic matrix, which could be due to the lack of KLK4 proteolytic activity [105, 106].

In humans, there were identified two types of KLK4 gene mutations causing AI:

- 1) the homozygous nonsense mutation near the sequence encoding the enzyme's catalytic domain that was detected in a twin couple and entailed the same phenotype in both twins: yellow or brown enamel, high dental sensitivity to temperature drops, chipped enamel on the chewing surfaces of teeth [39];
- 2) the single-nucleotide deletion in both alleles of the 9-year-old girl, sharing the same phenotype that was caused by the above mutation: yellow to brown enamel with multiple chips [129].

Similar phenotypes both in mice and humans imply a key role of KLK4 in the enamel maturation.

## DENTIN PROTEINS

Dentin is a dense dental tissue covered with enamel in the crown and cementum in the root. It encloses the dental pulp and makes up a major part of a tooth. Structurally, dentin represents a highly mineralized matrix.

**Synthesis of dentin.** Dentin derives from the amorphous extracellular substance (predentin) which is secreted by odontoblasts toward the dentin-enamel and dentin-cementum junctions. Due to an interaction between proteins and matrix proteases, the organic framework results, beginning to get covered with hydroxyapatite [HAP;  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ] crystals. By the end of odontogenesis, mature dense dentin occupies most of a tooth, while its amorphous precursor, predentin, is reduced to a thin layer. The proportion of crystalline HAP in the dentin molecular mass is ~70%, organic components amount ~20% and water ~10% [120].

**Extracellular matrix (ECM)** of dentin consists of two components: the dentinal canaliculi (tubules), which transverse the dentin layer, and spaces in between them [120]. The dentinal tubules are formed by odontocyte processes; the number and size of them decrease as the tubules move away from the pulp toward dentin-enamel or dentin-cementum junctions. The dentin ECM is subdivided into intratubular (ITD) and peritubular (PTD) dentin. ITD components are randomly distributed along the fibers of the tubule's inner surface and have a crystallization axis which is parallel to the tubule and perpendicular to the peridentin crystal-

lization axis. Demineralized ITD represents a network of collagen fibers (90% of the total MM) covered by noncollagenous proteins. Peridentin that completely ensheathes the tubules is also a mineralized framework, however it is thinner and has noncollagenous polypeptides and phospholipids instead of collagen fibers [35, 131].

## Dentin matrix proteins

**Type I collagen** is the major dentin protein that makes up 90% of the MM of matrix organic substances. The type I collagen molecule assembles from two  $\alpha_1$  and one  $\alpha_2$  chains that are released individually to the ECM in vesicles and then wind together to form a triple helical tropocollagen. This assembly occurs with the involvement of dentin proteases. Collagen fibrils serve as a scaffold for intratubular dentin, and their ability to self-organize underlies the formation of calcospherites — mineralized globules of collagen fibrils. Inside of this structure, on the surface of and even within fibrils, there are crystalline HAP flakes. Collagen structures retain up to 56% of the HAP MM [120]. In predentin, fibers that are parallel to the mineralization front make up about 88% (proximal third), 74% (middle third) and 62% (distal third) of all collagen fibers, indicating an expulsion of collagen fibers toward the biomineralization region [34].

**Noncollagenous dentin matrix proteins (NMPs)** are produced by odontoblasts and accumulate between collagen fibrils and at the periphery of dentinal tubules (in peritubular dentin). NMPs regulate intra-matrix processes, serving as crystallization nucleators, biomineralization stabilizers and inhibitors.

**DSPP (dentin sialophosphoprotein)** is a phosphorylated glycoprotein which is cleaved immediately upon secretion in odontocytes by matrix metalloproteases MMP2 and MMP20 into three daughter molecules [73, 134]:

- 1) DSP (dentin sialoprotein) — N-terminal DSPP fragment;
- 2) DGP (dentin glycoprotein) — central DSPP fragment;
- 3) DPP (dentin phosphoprotein or phosphophoryn) — C-terminal DSPP fragment.

Experiments on DSPP gene knockout mice demonstrated a close similarity between the associated pathology and *dentogenesis imperfecta* type III, thus indicating a role of DSPP and its daughter molecules in the formation and development of dentin [114].

**DSP (dentin sialoprotein)** is an N-terminal fragment of the DSPP molecule which is low-phosphorylated, rich in aspartic and glutamic amino acids, as well as serine and glycine. It contains 350 amino acid residues and makes up ~5–8% of the NMP MM [135].

It was proved *in vitro* that DSP increases the number of HAP crystals at low (>25  $\mu\text{g/ml}$ ) and inhibit their accumulation at high (50–100  $\mu\text{g/ml}$ ) concentrations [13].

Using *in vivo* immunohistochemical methods, it was established that DSP is present both in dentin tubules and peritubular dentin. Experiments on mice with the retained ability to secrete DSP and suppressed ability to produce DPP showed an increase

in the total dentin volume, in contrast to DSP null mice (i.e. DSP gene knockouts) that exhibited a higher mineralization density of the dentin substance per its unit volume. Apparently, DSP is involved in the regulation and formation of an ECM, while DPP participates in the ECM initiation and maturation during mineralization [119].

**DGP (dentin glycoprotein)** is a central fragment of the DSPP molecule and may also play a role in dentinogenesis, although being found so far not in all mammalian species [134].

**DPP (dentin phosphoprotein) and PP (phosphophorin)** are products of the C-terminal DSPP fragment. DPP is a protein with a high content of phosphoserine and aspartic acid. It makes up about 50% of the dentinal NMP MM. DPP has a completely dephosphorylated C-terminal fragment of 244 amino acid residues, called DMP-2 (dentinmatrix protein 2). The calcium-binding ability of this molecule is far lower than in PP. While PP folds into a compact globular structure, DMP2 remains an intrinsically disordered protein. PP shows the *in vitro* ability to nucleate crystalline HAP flakes and interact with collagen fibrils [9]. Supposedly, the PP fragment of DPP is a mediator of mineralization [43], while DMP2 is irrelevant to this process [77]. *In vivo* immunohistochemical localization of DPP in intratubular dentin at the mineralization front also indicates its role as a dentinogenesis nucleator and mediator [96].

**DMP1 (dentin matrix protein 1)** is a highly phosphorylated acidic NMP due to a high level of serine and threonine. As a result of protease activity, it breaks down in dentin into the N- and C-terminal fragments. By interacting with other molecules, DMP1 regulates DSPP gene transcription [85]. Its molecules are localized to odontoblasts, microtubules and ameloblasts, being revealed immunohistochemically mainly at the mineralization front. DMP1 participates in the regulation of mineralization, as supported by its high calcium-binding ability and affinity for collagen fibrils. *In vitro* experiments, DMP1 bound to collagen fibrils promotes precipitation of HAP crystal [30]. *In vivo* studies on DMP1 gene knockout mice also demonstrate a role of this molecule in biomineralization of the ECM [64]. DMP1 gene mutation is an important component of autosomal recessive hypophosphatemic rickets [95]. DMP1 ablation results in abnormal transformation of predentin into dentin, as well as hypomineralization, thus causing proliferation of the dental pulp and roots during postnatal development. The DMP1 mutant phenotype in mice strongly resembles dentinogenesis imperfect type III [137].

**BSP (bone sialoprotein)** is a glycoprotein in which carbohydrates make up about 50% of its MM, while the MM of the core protein is 33–34 kDa. The proportion of BSP in the MM of noncollagenous dentin proteins is ~1% [29]. BSP was shown to initiate *in vitro* crystallization, as achieved due to sufficient phosphorylation and the presence of sites bonding crystalline surfaces (faces) to each other [4].

**OPN (osteopontin)** is a partially phosphorylated ~34 kDa glycoprotein with a polyaspartate chain and phosphorylated Ser/Thr sites which mediate bonding of HAP crystals. OPN was demonstrated to be involved in inflammatory processes [113]. In OPN gene knockout mice, no changes in the dentin structure have

been revealed. Also, the role of OPN in dentinogenesis still remains understudied. In *in vitro* experiments, it was shown that OPN with different degree of phosphorylation can be both an inhibitor and promoter of biomineralization [31].

**MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein)**. Experiments on MEPE gene knockout mice demonstrated that suppression of MEPE molecule secretion leads to matrix hypermineralization. Apparently, MEPE is an inhibitor of biomineralization. In *in vivo* experiments, the central fragment of the MEPE molecule (dentoin) was shown to participate in differentiation of dental pulp cells into odontocytes [14]. MEPE gene mutation causes X-associated hypophosphatemic rickets. In MEPE mutant mice, dentin shows intraglobular cavities that accumulate ECM molecules, while under normal conditions these molecules are diffusely distributed throughout dentin [15].

### Dentin matrix proteases

**MMPs (matrix metalloproteases)** compose a group of calcium-dependent zinc-containing endopeptidases involved mainly in the development and remodeling of the ECM due to their ability to break down organic molecules. All known 23 forms of MMPs share the following structure [83]: they represent a signaling peptide containing a propeptide domain with a cysteine residue and a catalytic domain with a zinc-binding motif, as well as a C-terminal fragment resembling the hemopexin molecule. Dentin contains the following MMPs:

- 1) MMP2 (gelatinase A) — substrates: C-terminal telopeptide, denatured collagen, decorin;
- 2) MMP3 (stromelysin 1) — substrates: proteoglycans and other noncollagenous proteins;
- 3) MMP9 (gelatinase B) — substrates: C-terminal telopeptide, denatured collagen, decorin;
- 4) MMP8 (neutrophil collagenase) — substrate: helical portion of type I collagen;
- 5) MMP20 (enamelysin) — substrates: DSPP, amelogenin.

MMPs are synthesized in odontoblasts and secreted as proenzymes to the ECM where they are activated by other proteases, low pH [87], or some other agents, including reactive oxygen species. During odontogenesis, activity of MMPs is regulated by tissue inhibitors of metalloproteases (TIMPs), resulting in the attaining in the ECM an optimal balance between matrix biomineralization and matrix destruction [84]. Activity of MMPs is minimum during matrix assembly and increases when waste organic fragments of proteins and proteoglycans are to be eliminated from the ECM.

MMPs are involved in the pathogenesis of caries. After ultimate mineralization, the dentin ECM still harbors some residual inactive proforms of MMPs. Carious infection is accompanied by a decreasing pH which activates MMPs, including those disrupting type I collagen. This process leads to a slow destruction of dentin and deeper invasion of pathogenic microorganisms [72].

**TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteases)** are specific protein agents that are expressed at the formative and remodeling stages of the tissue genesis. In vertebrates, four types of TIMPs

are described (TIMP1–4). All of them contain the N- and C-terminal domains. The N-terminal fragment provides a substrate-specific interaction of the molecule with the MMP's active center, thus terminating the proteolytic activity [24, 80, 128].

**Cysteine cathepsins** make up another group of endopeptidases also responsible for disrupting and remodeling the ECM. The following types of cysteine cathepsins dominate in dentin:

- 1) cathepsin B — substrates: type I collagen, terminal N- and C-telopeptides, some fragments of collagen chains; carious teeth was shown to have elevated CTSB levels [86];
- 2) cathepsin D — substrate: proteoglycans;
- 3) cathepsin K — substrates: type I collagen, terminal N- and C-telopeptides and some fragments of collagen chains [3, 122].

## CEMENTUM PROTEINS

Cementum is a mineralized dental tissue structurally resembling bone tissue and covering dentin in the dental root. Together with the periodontium, cementum holds teeth in the alveolar bone and forms a protective layer separating root dentin from surrounding tissues.

Forty-five or fifty percent of the total MM of cementum are made up of HAP crystals, while the organic component (50%) is represented by type I collagen (90%) and noncollagenous matrix proteins. Other types of collagen are represented in smaller amounts, e.g., type III collagen is revealed at the odontogenetic stage or during reparative processes [33, 120].

Cementum protein fibers are subdivided into (a) the extrinsic or Sharpey's fibers deriving from the periodontium and arranged perpendicular to the root surface, and (b) the cementum's own fibers. Cementum is subdivided into cellular, acellular and intermediate. Acellular cementum covers the dental root as a thin layer. Cellular cementum contains cementocytes and covers exclusively root apices. Intermediate cementum is located in area of the cementum-enamel junction [37, 38].

**Osteopontin (OPN) and bone sialoprotein (BSP)** are non-collagenous proteins that perform similar functions in cementum. These highly phosphorylated proteins are nucleators and regulators of HAP crystal growth. Presumably, OPN and BSP are required for the initiation of crystallogenesis on mature type I collagen chains [100].

Both proteins contain acidic poly(amino acid) domains (polyaspartate in OPN and two polyglutamine domains in BSP) that promote calcium binding to crystal surfaces. Acidic arginine-glycine-aspartate sequences (RGD motifs) of these proteins serve as cell aggregation mediators [89, 113]. In *in vitro* experiments, it was proved that BSP can "stick together" growing HAP crystals, acting as a nucleator [52]. Localization of BSP and OPN on the surface of cementocytes during cementogenesis indicates their role in chemotaxis, cell-cell adhesion and differentiation of cementocytes [67–69].

Experiments on BSP gene shutdown in mice demonstrated a prime importance of this protein in the formation of acellular cementum. The mutant phenotype was characterized by multiple

defects of the cementum structure, low degree of mineralization, and considerable thinning of the acellular cementum layer up to its complete disappearance [25].

**Gla-containing proteins (or gamma-carboxyglutamate-containing proteins)** are represented in cementum mainly by a vitamin K-dependent matrix gamma-carboxyglutamic protein (MGP) and osteocalcin.

Both of these proteins are secreted by cells of dense tissues (bone, dentin, cementum) into the ECM where they regulate the process of crystallization, as supported in particular by morphological alterations in acellular cementum in mice with relevant gene knockouts [55].

Based on the observed hypercalcification of the aorta and cardiac valves, it can be inferred that osteocalcin and MGP function as crystallization inhibitors. Osteocalcin was shown to inhibit the transformation of a phosphate mineral brushite into HAP [41, 66, 81, 93].

**Osteonectin (ON)** is an acidic protein of mineralized tissues, including dentin and cementum. In the latter, ON is secreted by cementocytes [99]. Based on the decelerated growth of HAP crystals in the presence of ON, as observed *in vitro*, it was suggested that this protein plays an inhibitory role in biomineralization [74].

**Alkaline phosphatase (AP)** is a nonspecific tissue hydrolase enzyme transcribed from several genes, including h2q37 [97]. AP exhibits an enzymatic activity toward the phosphate groups at pH 8 and also inhibits pyrophosphatase and ATPase at neutral pH. As in other tissues, AP is involved in proliferation of cementocytes [51, 133], phosphate metabolism and cementogenesis [8, 9, 36]. A special role of AP in the latter process is indicated by the phenotype of AP gene knockout mice. The relevant morphological alterations include a reduced layer of acellular cementum with numerous spot-like inclusions of atypical cementum around the attachment sites of the extrinsic Sharpey's fibers. In humans, mutation in the AP gene is associated with hypophosphatasia, and its specific phenotype is distinguished from that of the knockout mice by aplasia of the entire cementum, not only its acellular layer [126, 127]. A considerable role of AP in cementogenesis may relate to pyrophosphate hydrolysis which inhibits HAP crystallization [42, 88, 121].

## ABBREVIATIONS

- AI — amelogenesis imperfecta
- AP — alkaline phosphatase
- BSP — bone sialoprotein
- CTSB — cysteine cathepsin B
- CTSC — cathepsin C
- CTSD — cysteine cathepsin D
- CTSK — cysteine cathepsin K
- CTSS — cysteine cathepsins (B, D and K)
- DGP — dentin glycoprotein (DSPP)
- DMP1 — dentin matrix protein 1
- DPP — dentin phosphoprotein, phosphophoryn (C-terminal DSPP fragment)



DSP — dentin sialoprotein (N-terminal DSPP fragment)  
 DSPP — dentin sialophosphoprotein (DSP, DGP and DPP precursor)  
 ECM — extracellular matrix  
 EMSP1 — enamel matrix serine protease 1 (current name: KLK4)  
 HAP — hydroxyapatite  
 ITD — intratubular dentin  
 KLK4 — kallikrein 4 (former name: EMSP1)  
 MEPE — matrix extracellular phosphoglycoprotein  
 MGP — matrix Gla protein  
 MM — molecular mass  
 MMP2 — matrix metalloprotease 2  
 MMP3 — matrix metalloprotease 3  
 MMP8 — matrix metalloprotease 8  
 MMP9 — matrix metalloprotease 9  
 MMP20 — matrix metalloprotease 20  
 MMPs — matrix metalloproteases (2, 3, 8, 9 and 20)  
 ON — osteonectin  
 OPN — osteopontin  
 PP — phosphoryn (product of C-terminal DSPP fragment)  
 PTD — peritubular dentin  
 SCPP — secretory Ca-binding phosphoprotein  
 SIBLINGs — small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins  
 TIMP1 — tissue inhibitor of metalloproteases 1  
 TIMP2 — tissue inhibitor of metalloproteases 2  
 TIMP3 — tissue inhibitor of metalloproteases 3  
 TIMP4 — tissue inhibitor of metalloproteases 4  
 TIMPs — tissue inhibitors of metalloproteases (1–4)

## ЛИТЕРАТУРА

- Al-Hashimi N., Sire J.-Y., Delgado S. Evolutionary analysis of mammalian enamelin, the largest enamel protein, supports a crucial role for the 32-kDa peptide and reveals selective adaptation in rodents and primates. *J Mol Evol.* 2009; 69(6): 635–56.
- Al-Hashimi N. Al, Lafont A.G., Delgado S. et al. Enamelin genes in lizard, crocodile, and frog and the pseudogene in the chicken provide new insights on enamelin evolution in tetrapods. *Mol Biol Evol.* 2010; 27(9): 2078–94.
- Altinci P., Seseogullari-Dirihan R., Can G. et al. Zinc inhibits collagenolysis by cathepsin K and matrix metalloproteases in demineralized dentin matrix. *Caries Res.* 2018; 51(6): 576–81.
- Baht G.S., O'Young J., Borovina A. et al. Phosphorylation of Ser136 is critical for potent bone sialoprotein-mediated nucleation of hydroxyapatite crystals. *Biochem J.* 2010; 428(3): 385–95.
- Bartlett J.D., Ryu O.H., Xue J. et al. Enamelysin mRNA displays a developmentally defined pattern of expression and encodes a protein which degrades amelogenin. *Connect Tissue Res.* 1998; 39(1–3): 101–9.
- Bartlett J.D., Beniash E., Lee D.H., Smith C.E. Decreased mineral content in MMP-20 null mouse enamel is prominent during the maturation stage. *J Dent Res.* 2004; 83(12): 909–13.
- Bartlett J.D. Matrix metalloprotease-20/enamelysin. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Rawlings ND, Salvesen GS (Eds). Acad Press, Oxford, UK, 2013: 835–40.
- Beertsen W., Everts V. Formation of acellular root cementum in relation to dental and non-dental hard tissues in the rat. *J Dent Res.* 1990; 69(10): 1669–73.
- Beertsen W., Van den Bos T., Everts V. The possible role of alkaline phosphatase in acellular cementum formation. *J Biol Buccale.* 1990; 18(3): 203–5.
- Begue-Kirn C., Krebsbach P.H., Bartlett J.D., Butler W.T. Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106(5): 963–70.
- Berkman M.D., Singer A. Demonstration of the lyon hypothesis in X-linked dominant hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971; 7(7): 204–9.
- Bortlettand J.D., Simmer J.P. Proteases in developing dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10(4): 425–41.
- Boskey A., Spevak L., Tan M. et al. Dentin sialoprotein (DSP) has limited effects on in vitro apatite formation and growth. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67(6): 472–8.
- Boskey A.L., Chiang P., Fermanis A. et al. MEPE's diverse effects on mineralization. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86(1): 42–6.
- Boukpepsi T., Septier D., Bagga S. et al. Dentin alteration of deciduous teeth in human hypophosphatemic rickets. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(5): 294–300.
- Burgess R.C., Maclaren C.M. Proteins in developing bovine enamel. In: *Tooth Enamel I.* Stack WFR (Ed). John Wright & Sons, Bristol, England. 1965: 74–82.
- Caterina J.J., Skobe Z., Shi J. et al. Enamelysin (matrix metalloprotease 20)-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem.* 2002; 277(51): 49598–604.
- Chun Y-HP., Yamakoshi Y., Yamakoshi F. et al. Cleavage site specificity of MMP-20 for secretory-stage ameloblastin. *J Dent Res.* 2010; 89(8): 785–90.
- Cocking-Johnson D., Sauk J.J. The interaction of bovine dentine phosphophoryn and collagen during fibrillogenesis of collagen in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1983; 742(1): 49–53.
- Debela M., Magdolen V., Grimminger V. et al. Crystal structures of human tissue kallikrein 4: activity modulation by a specific zinc binding site. *J Mol Biol.* 2006; 362(5): 1094–1107.
- DenBesten P.K., Heerman L.M. Separation by polyacrylamide gel electrophoresis of multiple proteases in rat and bovine enamel. *Arch Oral Biol.* 1989; 34(6): 399–404.
- Eastoe J.E. Organic matrix of tooth enamel. *Nature.* 1960; 187(4735): 411–2.
- Eastoe J.E. The amino acid composition of proteins from the oral tissues. II. The matrix proteins in dentine and enamel from developing human deciduous teeth. *Arch Oral Biol.* 1963; 8(5): 633–52.
- Fernandez-Catalan C., Bode W., Huber R. et al. Crystal structure of the complex formed by the membrane type 1-matrix metalloprotease with the tissue inhibitor of metalloproteases-2, the soluble progelatinase A receptor. *EMBO J.* 1998; 17(17): 5238–48.

25. Foster B.L., Soenjaya Y., Nociti F.H. et al. Deficiency in acellular cementum and periodontal attachment in bsp null mice. *J Dent Res.* 2013; 92(2): 166–72.
26. Fukae M., Tanabe T., Murakami C. et al. Primary structure of the porcine 89-kDa enamelin. *Adv Dental Res.* 1996; 10(2): 111–8.
27. Fukae M., Tanabe T., Uchida T. et al. Enamelysin (matrix metalloprotease-20): localization in the developing tooth and effects of pH and calcium on amelogenin hydrolysis. *J Dent Res.* 1998; 77(8): 1580–8.
28. Fukumoto S., Kiba T., Hall B. et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol.* 2004; 167(5): 973–83.
29. Ganss B., Kim R.H., Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10(1): 79–98.
30. Gasse B., Karayigit E., Mathieu E. et al. Homozygous and compound heterozygous MMP20 mutations in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2013; 92(7): 598–603.
31. Gericke A., Qin C., Spevak L. et al. Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77(1): 45–54.
32. Gericke A., Qin C., Sun Y. et al. Different forms of DMP1 play distinct roles in mineralization. *J Dent Res.* 2010; 89(4): 355–9.
33. Glimcher M.J. Mechanism of calcification: role of collagen fibrils and collagen-phosphoprotein complexes in vitro and in vivo. *Anat Rec.* 1989; 224(2): 139–53.
34. Goldberg M., Septier D., Escaig-Haye F. Glycoconjugates in dentinogenesis and dentine. In: *Progress in Histochemistry Cytochemistry.* Vol. 17/2. Stuttgart: G. Fischer Verlag. 1987: 1–113.
35. Gotliv B-A., Veis A. Peritubular dentin, a vertebrate apatitic mineralized tissue without collagen: role of a phospholipid-proteolipid complex. *Calcif Tissue Int.* 2007; 81(3): 191–205.
36. Groeneveld M.C., Everts V., Beertsen W. Formation of afibrillar acellular cementum-like layers induced by alkaline phosphatase activity from periodontal ligament explants maintained in vitro. *J Dent Res.* 1994; 73(10): 1588–92.
37. Hammarstrom L., Alatlil I., Fong C.D. Origins of cementum. *Oral Dis.* 1996; 2(1): 63–9.
38. Harrison J.W., Roda R.S. Intermediate cementum. Development, structure, composition, and potential functions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79(5): 624–33.
39. Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D. et al. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Gen.* 2004; 41(7): 545–9.
40. Hart T.C., Hart P.S., Gorry M.C. et al. Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Gen.* 2003; 40(12): 900–6.
41. Hauschka P.V., Lian J.B., Cole D.E., Gundberg C.M. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989; 69(3): 990–1047.
42. Hough T.A., Polewski M., Johnson K. et al. Novel mouse model of autosomal semidominant adult hypophosphatasia has a splice site mutation in the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene Akp2. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(9): 1397–1407.
43. He G., Ramachandran A., Dahl T. et al. Phosphorylation of phosphophoryn is crucial for its function as a mediator of biomineralization. *J Biol Chem.* 2005; 280(39): 33109–14.
44. Hu C-C., Fukae M., Uchida T. et al. Cloning and characterization of porcine enamelin mRNAs. *J Dent Res.* 1997; 76(11): 1720–9.
45. Hu J.C.-C., Zhang C., Sun X. et al. Characterization of the mouse and human PRSS17 genes, their relationship to other serine proteases, and the expression of PRSS17 in developing mouse incisors. *Gene.* 2000; 251(1): 1–8.
46. Hu J.C.-C., Ryu O.H., Chen J.J. et al. Localization of EMSP1 expression during tooth formation and cloning of mouse cDNA. *J Dent Res.* 2000; 79(1): 70–6.
47. Hu J.C.-C., Sun X., Zhang C. et al. Enamelysin and kallikrein-4 mRNA expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110(4): 307–15.
48. Hu J.C.-C., Hu Y., Smith C.E. et al. Enamel defects and ameloblast-specific expression in Enam knock-out/lacZ knock-in mice. *The J Biol Chem.* 2008; 283(16): 10858–71.
49. Hu J.C., Chan H.C., Simmer S.G. et al. Amelogenesis imperfecta in two families with deleted AMELX deletions in ARHGAP6. *PLoS One.* 2012; 7: art ID e52052.
50. Huang B., Sun Y., Maciejewska I. et al. Distribution of SIBLING proteins in the organic and inorganic phases of rat dentin and bone. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(2): 104–12.
51. Hui M., Tenenbaum H.C. New face of an old enzyme: alkaline phosphatase may contribute to human tissue aging by inducing tissue hardening and calcification. *Anat Rec.* 1998; 253(3): 91–4.
52. Hunter G.K., Goldberg H.A. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90(18): 8562–5.
53. Iwase M., Satta Y., Hirai Y. et al. Amelogenin loci span an ancient pseudoautosomal boundary in diverse mammalian species. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003; 100(9): 5258–63.
54. Iwata T., Yamakoshi Y., Hu J.C.-C. et al. Processing of ameloblastin by MMP-20. *J Dent Res.* 2007; 86(2): 153–7.
55. Kaipatur N.R., Murshed M., McKee M.D. *J Dent Res.* 2008; 87(9): 839–44.
56. Kang H-Y., Seymen F., Lee S-K. et al. Candidate gene strategy reveals ENAM mutations. *J Dent Res.* 2009; 88(3): 266–9.
57. Kawasaki K., Weiss K.M. Mineralized tissue and vertebrate evolution: the secretory calcium-binding phosphoprotein gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(7): 4060–5.
58. Kim J.W., Simmer J.P., Hart T.C. et al. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Gen.* 2005; 42(3): 271–5.
59. Kimura A., Kihara T., Ohkura R. et al. Localization of bradykinin B2 receptor in the follicles of porcine ovary and increased expression of matrix metalloprotease-3 and -20 in cultured granulosa cells by bradykinin treatment. *Biol Reprod.* 2001; 65(5): 1462–70.
60. Krebsbach P.H., Lee S.K., Matsuki Y. et al. Full-length sequence, localization, and chromosomal mapping of ameloblastin: a novel tooth-specific gene. *J Biol Chem.* 1996; 271(8): 4431–5.
61. Lattanzi W., Di Giacomo M.C., Lenato G.M. et al. A large interstitial deletion encompassing the amelogenin gene on the short arm of the Y chromosome. *Hum Gen.* 2005; 116(5): 395–401.

62. Lee S-K., Seymen F., Kang H-Y. et al. MMP20 hemopexin domain mutation in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2010; 89(1): 46–50.
63. Li W., Machule D., Gao C., DenBesten P.K. Activation of recombinant bovine matrix metalloprotease-20 and its hydrolysis of two amelogenin oligopeptides. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107(5): 352–9.
64. Ling Y., Rios H.F., Myers E.R. et al. DMP1 depletion decreases bone mineralization in vivo: An FTIR imaging analysis. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(12): 2169–77.
65. Llano E., Pendas A.M., Knauper et al. Identification and structural and functional characterization of human enamelysin (MMP-20). *Biochemistry.* 1997; 36(49): 15101–8.
66. Luo G., Ducey P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386: 78–81.
67. MacNeil R.L., Somerman M.J. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodontol Res.* 1993; 28(6 Pt 2): 550–9.
68. MacNeil R.L., Sheng N., Strayhorn C. et al. Bone sialoprotein is localized to the root surface during cementogenesis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(10): 1597–1606.
69. MacNeil R.L., Berry J., D'Errico J. et al. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. *Connect Tissue Res.* 1995; 33(1-3): 1–7.
70. Mardh C.K., Backman B., Holmgren G. et al. A nonsense mutation in the enamelin gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2). *Hum Mol Gen.* 2002; 11(9): 1069–74.
71. Masuya H., Shimizu K., Sezutsu H. et al. Enamelin is essential for amelogenesis: ENU-induced mouse mutants as models for different clinical subtypes of human amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Gen.* 2005; 14(5): 575–83.
72. Mazzoni A., Tjäderhane L., Checchi V. et al. Role of dentin mmps in caries progression and bond stability. *J Dent Res.* 2014; 94(2): 241–51.
73. McKnight D.A., Simmer J.P., Hart P.S. et al. Overlapping dspp mutations cause dentin dysplasia and dentinogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2008; 87(12): 1108–11.
74. Menanteau J., Neuman W.F., Neuman M.W. A study of bone proteins which can prevent hydroxyapatite formation. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1982; 4(2): 157–62.
75. Meredith R.W., Gatesy J., Murphy W.J. et al. Molecular decay of the tooth gene enamelin (ENAM) mirrors the loss of enamel in the fossil record of placental mammals. *PLoS Genetics.* 2009; 5(9): art ID e1000634.
76. Meredith R.W., Gatesy J., Cheng J., Springer M.S. Pseudogenization of the tooth gene enamelysin (MMP20) in the common ancestor of extant baleen whales. *Proc R Soc.* 2011; 278(1708): 993–1002.
77. Milan A.M., Sugars R.V., Embery G., Waddington R.J. Adsorption and interactions of dentine phosphoprotein with hydroxyapatite and collagen. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114(3): 223–31.
78. Moradian-Oldak J., Jimenez I., Maltby D., Fincham A.G. Controlled proteolysis of amelogenins reveals exposure of both carboxy- and amino-terminal regions. *Biopolymers.* 2001; 58(7): 606–16.
79. Murakami C., Dohi N., Fukae M. et al. Immunochemical and immunohistochemical study of the 27- and 29-kDa calcium-binding proteins and related proteins in the porcine tooth germ. *Histochem Cell Biol.* 1997; 107(6): 485–94.
80. Murphy G., Houbrechts A., Cockett M.I. et al. The N-terminal domain of tissue inhibitor of metalloproteases retains metalloprotease inhibitory activity. *Biochemistry.* 1991; 30(42): 8097–8102.
81. Murshed M., Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two Gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 2004; 165(5): 625–30.
82. Nagano T., Kakegawa A., Yamakoshi Y. et al. Mmp-20 and Klk4 cleavage site preferences for amelogenin sequences. *J Dent Res.* 2009; 88(9): 823–8.
83. Nagase H., Woessner J. Jr. Matrix metalloproteases. *J Biol Chem.* 1999; 30(274): 21491–4.
84. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(3): 562–73.
85. Narayanan K., Gajjeraman S., Ramachandran A. et al. Dentin matrix protein 1 regulates dentin sialophosphoprotein gene transcription during early odontoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2006; 281(28): 19064–71.
86. Nascimento F.D., Minciotti C.L., Geraldini S. et al. Cysteine cathepsins in human carious dentin. *J Dent Res.* 2011; 90(4): 506–11.
87. Nishitani Y., Yoshiyama M., Wadgaonkar B. et al. Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114(2): 160–6.
88. Nociti F.H. Jr., Berry J.E., Foster B.L. et al. Cementum: a phosphate-sensitive tissue. *J Dent Res.* 2002; 81(12): 817–21.
89. Oldberg A., Franzen A., Heinegard D. The primary structure of a cell-binding bone sialoprotein. *J Biol Chem.* 1988; 263(36): 19430–2.
90. Overall C.M., Limeback H. Identification and characterization of enamel proteases isolated from developing enamel. Amelogeninolytic serine proteases are associated with enamel maturation in pig. *Biochem J.* 1988; 256(3): 965–72.
91. Ozdemir D., Hart P.S., Ryu O.H. et al. MMP20 active-site mutation in hypomaturating amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2005; 84(11): 1031–5.
92. Papagerakis P., Lin H-K., Lee K.Y. et al. Premature stop codon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2008; 87(1): 56–9.
93. Price P.A. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989; 21(1-4): 51–7.
94. Puchacz E., Lian J.B., Stein G.S. et al. Chromosomal localization of the human osteocalcin gene. *Endocrinology.* 1989; 124(5): 2648–50.
95. Qin C., D'Souza R., Feng J.Q. Dentin matrix protein 1 (DMP1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis. *J Dent Res.* 2007; 86(12): 1134–41.
96. Rahima M., Tsay T.G., Andujar M., Veis A. Localization of phosphophoryn in rat incisor dentin using immunocytochemical techniques. *J Histochem Cytochem.* 1988; 36(2): 153–7.
97. Raimondi E., Talarico D., Moro L. et al. Regional mapping of the human placental alkaline phosphatase gene (ALPP) to 2q37 by in situ hybridization. *Cytogen Gen Res.* 1988; 47(1-2): 98–9.

98. Rajpar M.H., Harley K., Laing C. et al. Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Gen.* 2001; 10(16): 1673–7.
99. Reichert T., Storkel S., Becker K., Fisher L.W. The role of osteonectin in human tooth development: an immunohistological study. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50(5): 468–72.
100. Roach H.I. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bonesialoprotein in bone mineralization and resorption. *Cell Biol Int.* 1994; 18(6): 617–28.
101. Ryu O.H., Fincham A.G., Hu C-C. et al. Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. *J Dent Res.* 1999; 78(3): 743–50.
102. Ryu O., Hu J.C.C., Yamakoshi Y. et al. Porcine kallikrein-4 activation, glycosylation, activity, and expression in prokaryotic and eukaryotic hosts. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110(5): 358–65.
103. Salido E.C., Yen P.H., Koprivnikar K. et al. Hum enamel protein gene amelogenin is expressed from both the X and the Y chromosomes. *Am J Hum Gen.* 1992; 50(2): 303–16.
104. Seedorf H., Klaffen M., Eke F. et al. A mutation in the enamelin gene in a mouse model. *J Dental Res.* 2007; 86(8): 764–8.
105. Simmer J.P., Hu Y., Lertlam R. et al. Hypomaturation enamel defects in *Klk4* knockout/LacZ knock in mice. *J Biol Chem.* 2009; 284(28): 19110–21.
106. Simmer J.P., Richardson A.S., Hu Y.Y. et al. A post-classical theory of enamel biomineralization and why we need one. *Int J Oral Sci.* 2012; 4(3): 129–34.
107. Simmer S.G., Estrella N.M., Milkovich R.N., Hu J.C. Autosomal dominant amelogenesis imperfecta associated with ENAM frameshift mutation p.Asn361Ilefs56. *Clin Gen.* 2013; 83(2): 195–7.
108. Sire J-Y., Delgado S., Fromentin D., Girondot M. Amelogenin: lessons from evolution. *Arch Oral Biol.* 2005; 50(2): 205–12.
109. Sire J.Y., Delgado S.C., Girondot M. Hen's teeth with enamel cap: from dream to impossibility. *BMC Evol Biol.* 2008; 8(1): art 246.
110. Smith C.E., Borenstein S., Fazel A.A. Nanci, In vitro studies of the proteases which degrade amelogenins in developing rat incisor enamel. In: *Tooth Enamel V. Stack WFR*, Ed. Florence Publ, Yokohama, Japan. 1989: 286–93.
111. Smith C.E., Issid M., Margolis H.C., Moreno E.C. Developmental changes in the pH of enamel fluid and its acts on matrix-resident proteases. *Adv Dental Res.* 1996; 10(2): 159–69.
112. Smith C.E., Wazen R., Hu Y. et al. Consequences for enamel development and mineralization resulting from loss of function of ameloblastin or enamelin. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117(5): 485–97.
113. Sodek J., Ganss B., McKee M.D. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 279–303.
114. Sreenath T., Thyagarajan T., Hall B. et al. Dentin sialophosphoprotein knockout mouse teeth display widened predentin zone and develop defective dentin mineralization similar to human dentinogenesis imperfecta type III. *J Biol Chem.* 2003; 278(27): 24874–80.
115. Suzuki S., Sreenath T., Haruyama N. et al. Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization. *Matrix Biol.* 2009; 28(4): 221–9.
116. Takata T., Zhao M., Nikai H. et al. Ghost cells in calcifying odontogenic cyst express enamel-related proteins. *Histochem J.* 2000; 32(4): 223–9.
117. Takata T., Zhao M., Uchida T. et al. Immunohistochemical detection and distribution of enamelysin (MMP-20) in human odontogenic tumors. *J Dent Res.* 2000; 79(8): 1608–13.
118. Tanabe T., Fukae M., Uchida T., Shimizu M. Localization and characterization of proteases for the initial cleavage of porcine amelogenin. *Calcif Tissue Int.* 1992; 51(3): 213–7.
119. Tanabe T., Fukae M., Shimizu M. Degradation of enamelysin by proteases found in porcine secretory enamel in vitro. *Arch Oral Biol.* 1994; 39(4): 277–81.
120. Ten Cate's Oral Histology. Nanci, Elsevier. 2013: 190–214.
121. Terkeltaub R.A. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281(1): C1–C11.
122. Tersariol I.L., Geraldini S., Minciotti C.L. et al. Cysteine cathepsins in human dentin-pulp complex. *J Endod.* 2010; 36(3): 475–81.
123. Tye CEC., Pham T., Simmer J.P., Bartlett J.D. DPPI may activate *KLK4* during enamel formation. *J Dent Res.* 2009; 88(4): 323–7.
124. Uchida T., Murakami C., Dohi N. Synthesis, secretion, degradation, and fate of ameloblastin during the matrix formation stage of the rat incisor as shown by immunocytochemistry and immunochemistry using region-special antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1997; 45(10): 1329–40.
125. Vaananen A., Srinivas R., Parikka M. et al. Expression and regulation of MMP-20 in human tongue carcinoma cells. *J Dent Res.* 2001; 80(10): 1884–9.
126. Van den Bos T., Beertsen W. Alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament: age effect and relation to cementum growth rate. *J Periodontal Res.* 1999; 34(1): 1–6.
127. Van den Bos T., Handoko G., Niehof A. et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res.* 2005; 84(11): 1021–5.
128. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteases and tissue inhibitors of metalloproteases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003; 92(8): 827–39.
129. Wang S.K., Hu Y., Simmer J.P. et al. Novel *KLK4* and *MMP20* mutations discovered by whole-exome sequencing. *J Dent Res.* 2013; 92(3): 266–71.
130. Wazen R.M., Moffatt P., Zalzal S.F. et al. A mouse model expressing a truncated form of ameloblastin exhibits dental and junctional epithelium defects. *Matrix Biol.* 2009; 28(5): 292–303.
131. Weiner S., Veis A., Beniash E. et al. Peritubular dentin formation: crystal organization and the macromolecular constituents in human teeth. *J Struct Biol.* 1999; 126(1): 27–41.
132. Wright J.T., Li Y., Suggs C. et al. Role of amelogenin during enamel-crystallite growth and organization in vivo. *Europ J Oral Sci.* 2011; 119(suppl.1): 65–9.
133. Wuthier R.F. A review of the primary mechanism of endochondral calcification with special emphasis on the role of cells, mitochondria and matrix vesicles. *Clin Orthop.* 1982; 169: 219–42.
134. Yamakoshi Y., Hu J.C.C., Fukae M. et al. Dentin glycoprotein: the protein in the middle of the dentin sialophosphoprotein chimera. *J Biol Chem.* 2005; 280(17): 17472–9.



135. Yamakoshi Y., Hu JC-C., Fukae M. et al. Porcine dentin sialoprotein is a proteoglycan with glycosaminoglycan chains containing chondroitin 6-sulfate. *J Biol Chem.* 2005; 280(2): 1552–60.
136. Yamakoshi Y., Richardson A.S., Nunez S.M. et al. Enamel proteins and proteases in *Mmp20* and *Klk4* null and double-null mice. *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(1): 206–16.
137. Ye L., MacDougall M., Zhang S. et al. Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development. *J Biol Chem.* 2004; 279(18): 19141–8.

## REFERENCES

- Al-Hashimi N., Sire J-Y., Delgado S. Evolutionary analysis of mammalian enamelin, the largest enamel protein, supports a crucial role for the 32-kDa peptide and reveals selective adaptation in rodents and primates. *J Mol Evol.* 2009; 69(6): 635–56.
- Al-Hashimi N. Al, Lafont A.G., Delgado S. et al. Enamelin genes in lizard, crocodile, and frog and the pseudogene in the chicken provide new insights on enamelin evolution in tetrapods. *Mol Biol Evol.* 2010; 27(9): 2078–94.
- Altinci P., Seseogullari-Dirihan R., Can G. et al. Zinc inhibits collagenolysis by cathepsin K and matrix metalloproteases in demineralized dentin matrix. *Caries Res.* 2018; 51(6): 576–81.
- Baht G.S., O'Young J., Borovina A. et al. Phosphorylation of Ser136 is critical for potent bone sialoprotein-mediated nucleation of hydroxyapatite crystals. *Biochem J.* 2010; 428(3): 385–95.
- Bartlett J.D., Ryu O.H., Xue J. et al. Enamelysin mRNA displays a developmentally defined pattern of expression and encodes a protein which degrades amelogenin. *Connect Tissue Res.* 1998; 39(1–3): 101–9.
- Bartlett J.D., Beniash E., Lee D.H., Smith C.E. Decreased mineral content in MMP-20 null mouse enamel is prominent during the maturation stage. *J Dent Res.* 2004; 83(12): 909–13.
- Bartlett J.D. Matrix metalloprotease-20/enamelysin. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Rawlings ND, Salvesen GS (Eds). Acad Press, Oxford, UK, 2013: 835–40.
- Beertsen W., Everts V. Formation of acellular root cementum in relation to dental and non-dental hard tissues in the rat. *J Dent Res.* 1990; 69(10): 1669–73.
- Beertsen W., Van den Bos T., Everts V. The possible role of alkaline phosphatase in acellular cementum formation. *J Biol Buccale.* 1990; 18(3): 203–5.
- Begue-Kirn C., Krebsbach P.H., Bartlett J.D., Butler W.T. Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106(5): 963–70.
- Berkman M.D., Singer A. Demonstration of the lyon hypothesis in X-linked dominant hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971; 7(7): 204–9.
- Bortlettand J.D., Simmer J.P. Proteases in developing dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10(4): 425–41.
- Boskey A., Spevak L., Tan M. et al. Dentin sialoprotein (DSP) has limited effects on in vitro apatite formation and growth. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67(6): 472–8.
- Boskey A.L., Chiang P., Fermanis A. et al. MEPE's diverse effects on mineralization. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86(1): 42–6.
- Boukpepsi T., Septier D., Bagga S. et al. Dentin alteration of deciduous teeth in human hypophosphatemic rickets. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(5): 294–300.
- Burgess R.C., Maclaren C.M. Proteins in developing bovine enamel. In: *Tooth Enamel I.* Stack WFR (Ed). John Wright & Sons, Bristol, England. 1965: 74–82.
- Caterina J.J., Skobe Z., Shi J. et al. Enamelysin (matrix metalloprotease 20)-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem.* 2002; 277(51): 49598–604.
- Chun Y-HP., Yamakoshi Y., Yamakoshi F. et al. Cleavage site specificity of MMP-20 for secretory-stage ameloblastin. *J Dent Res.* 2010; 89(8): 785–90.
- Cocking-Johnson D., Sauk J.J. The interaction of bovine dentine phosphophoryn and collagen during fibrillogenesis of collagen in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1983; 742(1): 49–53.
- Debela M., Magdolen V., Grimminger V. et al. Crystal structures of human tissue kallikrein 4: activity modulation by a specific zinc binding site. *J Mol Biol.* 2006; 362(5): 1094–1107.
- DenBesten P.K., Heernan L.M. Separation by polyacrylamide gel electrophoresis of multiple proteases in rat and bovine enamel. *Arch Oral Biol.* 1989; 34(6): 399–404.
- Eastoe J.E. Organic matrix of tooth enamel. *Nature.* 1960; 187(4735): 411–2.
- Eastoe J.E. The amino acid composition of proteins from the oral tissues. II. The matrix proteins in dentine and enamel from developing human deciduous teeth. *Arch Oral Biol.* 1963; 8(5): 633–52.
- Fernandez-Catalan C., Bode W., Huber R. et al. Crystal structure of the complex formed by the membrane type 1-matrix metalloprotease with the tissue inhibitor of metalloproteases-2, the soluble progelatinase A receptor. *EMBO J.* 1998; 17(17): 5238–48.
- Foster B.L., Soenjaya Y., Nociti F.H. et al. Deficiency in acellular cementum and periodontal attachment in *bsp* null mice. *J Dent Res.* 2013; 92(2): 166–72.
- Fukae M., Tanabe T., Murakami C. et al. Primary structure of the porcine 89-kDa enamelin. *Adv Dental Res.* 1996; 10(2): 111–8.
- Fukae M., Tanabe T., Uchida T. et al. Enamelysin (matrix metalloprotease-20): localization in the developing tooth and effects of pH and calcium on amelogenin hydrolysis. *J Dent Res.* 1998; 77(8): 1580–8.
- Fukumoto S., Kiba T., Hall B. et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol.* 2004; 167(5): 973–83.
- Ganss B., Kim R.H., Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10(1): 79–98.
- Gasse B., Karayigit E., Mathieu E. et al. Homozygous and compound heterozygous MMP20 mutations in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2013; 92(7): 598–603.
- Gericke A., Qin C., Spevak L. et al. Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77(1): 45–54.

32. Gericke A., Qin C., Sun Y. et al. Different forms of DMP1 play distinct roles in mineralization. *J Dent Res.* 2010; 89(4): 355–9.
33. Glimcher M.J. Mechanism of calcification: role of collagen fibrils and collagen-phosphoprotein complexes in vitro and in vivo. *Anat Rec.* 1989; 224(2): 139–53.
34. Goldberg M., Septier D., Escaig-Haye F. Glycoconjugates in dentinogenesis and dentine. In: *Progress in Histochemistry Cytochemistry.* Vol. 17/2. Stuttgart: G. Fischer Verlag. 1987: 1–113.
35. Gotliv B-A., Veis A. Peritubular dentin, a vertebrate apatitic mineralized tissue without collagen: role of a phospholipid-proteolipid complex. *Calcif Tissue Int.* 2007; 81(3): 191–205.
36. Groeneveld M.C., Everts V., Beertsen W. Formation of afibrillar acellular cementum-like layers induced by alkaline phosphatase activity from periodontal ligament explants maintained in vitro. *J Dent Res.* 1994; 73(10): 1588–92.
37. Hammarstrom L., Alattli I., Fong C.D. Origins of cementum. *Oral Dis.* 1996; 2(1): 63–9.
38. Harrison J.W., Roda R.S. Intermediate cementum. Development, structure, composition, and potential functions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79(5): 624–33.
39. Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D. et al. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Gen.* 2004; 41(7): 545–9.
40. Hart T.C., Hart P.S., Gorry M.C. et al. Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Gen.* 2003; 40(12): 900–6.
41. Hauschka P.V., Lian J.B., Cole D.E., Gundberg C.M. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989; 69(3): 990–1047.
42. Hough T.A., Polewski M., Johnson K. et al. Novel mouse model of autosomal semidominant adult hypophosphatasia has a splice site mutation in the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene Akp2. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(9): 1397–1407.
43. He G., Ramachandran A., Dahl T. et al. Phosphorylation of phosphotyrosine is crucial for its function as a mediator of biomineralization. *J Biol Chem.* 2005; 280(39): 33109–14.
44. Hu C-C., Fukae M., Uchida T. et al. Cloning and characterization of porcine enamelin mRNAs. *J Dent Res.* 1997; 76(11): 1720–9.
45. Hu J.C., Zhang C., Sun X. et al. Characterization of the mouse and human PRSS17 genes, their relationship to other serine proteases, and the expression of PRSS17 in developing mouse incisors. *Gene.* 2000; 251(1): 1–8.
46. Hu J.C., Ryu O.H., Chen J.J. et al. Localization of EMSP1 expression during tooth formation and cloning of mouse cDNA. *J Dent Res.* 2000; 79(1): 70–6.
47. Hu J.C., Sun X., Zhang C. et al. Enamelysin and kallikrein-4 mRNA expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110(4): 307–15.
48. Hu J.C., Hu Y., Smith C.E. et al. Enamel defects and ameloblast-specific expression in Enam knock-out/lacZ knock-in mice. *The J Biol Chem.* 2008; 283(16): 10858–71.
49. Hu J.C., Chan H.C., Simmer S.G. et al. Amelogenesis imperfecta in two families with deleted AMELX deletions in ARHGAP6. *PLoS One.* 2012; 7: art ID e52052.
50. Huang B., Sun Y., Maciejewska I. et al. Distribution of SIBLING proteins in the organic and inorganic phases of rat dentin and bone. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(2): 104–12.
51. Hui M., Tenenbaum H.C. New face of an old enzyme: alkaline phosphatase may contribute to human tissue aging by inducing tissue hardening and calcification. *Anat Rec.* 1998; 253(3): 91–4.
52. Hunter G.K., Goldberg H.A. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90(18): 8562–5.
53. Iwase M., Satta Y., Hirai Y. et al. Amelogenin loci span an ancient pseudoautosomal boundary in diverse mammalian species. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003; 100(9): 5258–63.
54. Iwata T., Yamakoshi Y., Hu J.C. et al. Processing of ameloblastin by MMP-20. *J Dent Res.* 2007; 86(2): 153–7.
55. Kaipatur N.R., Murshed M., McKee M.D. *J Dent Res.* 2008; 87(9): 839–44.
56. Kang H-Y., Seymen F., Lee S-K. et al. Candidate gene strategy reveals ENAM mutations. *J Dent Res.* 2009; 88(3): 266–9.
57. Kawasaki K., Weiss K.M. Mineralized tissue and vertebrate evolution: the secretory calcium-binding phosphoprotein gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(7): 4060–5.
58. Kim J.W., Simmer J.P., Hart T.C. et al. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Gen.* 2005; 42(3): 271–5.
59. Kimura A., Kihara T., Ohkura R. et al. Localization of bradykinin B2 receptor in the follicles of porcine ovary and increased expression of matrix metalloproteinase-3 and -20 in cultured granulosa cells by bradykinin treatment. *Biol Repr.* 2001; 65(5): 1462–70.
60. Krebsbach P.H., Lee S.K., Matsuki Y. et al. Full-length sequence, localization, and chromosomal mapping of ameloblastin: a novel tooth-specific gene. *J Biol Chem.* 1996; 271(8): 4431–5.
61. Lattanzi W., Di Giacomo M.C., Lenato G.M. et al. A large interstitial deletion encompassing the amelogenin gene on the short arm of the Y chromosome. *Hum Gen.* 2005; 116(5): 395–401.
62. Lee S-K., Seymen F., Kang H-Y. et al. MMP20 hemopexin domain mutation in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2010; 89(1): 46–50.
63. Li W., Machule D., Gao C., DenBesten P.K. Activation of recombinant bovine matrix metalloproteinase-20 and its hydrolysis of two amelogenin oligopeptides. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107(5): 352–9.
64. Ling Y., Rios H.F., Myers E.R. et al. DMP1 depletion decreases bone mineralization in vivo: An FTIR imaging analysis. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(12): 2169–77.
65. Llano E., Pendas A.M., Knauperetal V. Identification and structural and functional characterization of human enamelysin (MMP-20). *Biochemistry.* 1997; 36(49): 15101–8.
66. Luo G., Ducy P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386: 78–81.
67. MacNeil R.L., Somerman M.J. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodontal Res.* 1993; 28(6 Pt 2): 550–9.
68. MacNeil R.L., Sheng N., Strayhorn C. et al. Bone sialoprotein is localized to the root surface during cementogenesis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(10): 1597–1606.



69. MacNeil R.L., Berry J., D'Errico J. et al. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. *Connect Tissue Res.* 1995; 33(1-3): 1–7.
70. Mardh C.K., Backman B., Holmgren G. et al. A nonsense mutation in the enamel gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2). *Hum Mol Gen.* 2002; 11(9): 1069–74.
71. Masuya H., Shimizu K., Sezutsu H. et al. Enamelin is essential for amelogenesis: ENU-induced mouse mutants as models for different clinical subtypes of human amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Gen.* 2005; 14(5): 575–83.
72. Mazzoni A., Tjäderhane L., Checchi V. et al. Role of dentin mmps in caries progression and bond stability. *J Dent Res.* 2014; 94(2): 241–51.
73. McKnight D.A., Simmer J.P., Hart P.S. et al. Overlapping dspp mutations cause dentin dysplasia and dentinogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2008; 87(12): 1108–11.
74. Menanteau J., Neuman W.F., Neuman M.W. A study of bone proteins which can prevent hydroxyapatite formation. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1982; 4(2): 157–62.
75. Meredith R.W., Gatesy J., Murphy W.J. et al. Molecular decay of the tooth gene enamel (ENAM) mirrors the loss of enamel in the fossil record of placental mammals. *PLoS Genetics.* 2009; 5(9): art ID e1000634.
76. Meredith R.W., Gatesy J., Cheng J., Springer M.S. Pseudogenization of the tooth gene enamelysin (MMP20) in the common ancestor of extant baleen whales. *Proc R Soc.* 2011; 278(1708): 993–1002.
77. Milan A.M., Sugars R.V., Embery G., Waddington R.J. Adsorption and interactions of dentine phosphoprotein with hydroxyapatite and collagen. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114(3): 223–31.
78. Moradian-Oldak J., Jimenez I., Maltby D., Fincham A.G. Controlled proteolysis of amelogenins reveals exposure of both carboxy- and amino-terminal regions. *Biopolymers.* 2001; 58(7): 606–16.
79. Murakami C., Dohi N., Fukae M. et al. Immunohistochemical and immunohistochemical study of the 27- and 29-kDa calcium-binding proteins and related proteins in the porcine tooth germ. *Histochem Cell Biol.* 1997; 107(6): 485–94.
80. Murphy G., Houbrechts A., Cockett M.I. et al. The N-terminal domain of tissue inhibitor of metalloproteases retains metalloprotease inhibitory activity. *Biochemistry.* 1991; 30(42): 8097–8102.
81. Murshed M., Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two Gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 2004; 165(5): 625–30.
82. Nagano T., Kakegawa A., Yamakoshi Y. et al. Mmp-20 and Klk4 cleavage site preferences for amelogenin sequences. *J Dent Res.* 2009; 88(9): 823–8.
83. Nagase H., Woessner J. Jr. Matrix metalloproteases. *J Biol Chem.* 1999; 30(274): 21491–4.
84. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(3): 562–73.
85. Narayanan K., Gajjeraman S., Ramachandran A. et al. Dentin matrix protein 1 regulates dentin sialophosphoprotein gene transcription during early odontoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2006; 281(28): 19064–71.
86. Nascimento F.D., Minciotti C.L., Geraldini S. et al. Cysteine cathepsins in human carious dentin. *J Dent Res.* 2011; 90(4): 506–11.
87. Nishitani Y., Yoshiyama M., Wadgaonkar B. et al. Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114(2): 160–6.
88. Nociti F.H. Jr., Berry J.E., Foster B.L. et al. Cementum: a phosphate-sensitive tissue. *J Dent Res.* 2002; 81(12): 817–21.
89. Oldberg A., Franzen A., Heinegard D. The primary structure of a cell-binding bone sialoprotein. *J Biol Chem.* 1988; 263(36): 19430–2.
90. Overall C.M., Limeback H. Identification and characterization of enamel proteases isolated from developing enamel. Amelogenolytic serine proteases are associated with enamel maturation in pig. *Biochem J.* 1988; 256(3): 965–72.
91. Ozdemir D., Hart P.S., Ryu O.H. et al. MMP20 active-site mutation in hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2005; 84(11): 1031–5.
92. Papagerakis P., Lin H.-K., Lee K.Y. et al. Premature stop codon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2008; 87(1): 56–9.
93. Price P.A. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989; 21(1-4): 51–7.
94. Puchacz E., Lian J.B., Stein G.S. et al. Chromosomal localization of the human osteocalcin gene. *Endocrinology.* 1989; 124(5): 2648–50.
95. Qin C., D'Souza R., Feng J.Q. Dentin matrix protein 1 (DMP1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis. *J Dent Res.* 2007; 86(12): 1134–41.
96. Rahima M., Tsay T.G., Andujar M., Veis A. Localization of phosphophoryn in rat incisor dentin using immunocytochemical techniques. *J Histochem Cytochem.* 1988; 36(2): 153–7.
97. Raimondi E., Talarico D., Moro L. et al. Regional mapping of the human placental alkaline phosphatase gene (ALPP) to 2q37 by in situ hybridization. *Cytogen Gen Res.* 1988; 47(1-2): 98–9.
98. Rajpar M.H., Harley K., Laing C. et al. Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamel, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Gen.* 2001; 10(16): 1673–7.
99. Reichert T., Storkel S., Becker K., Fisher L.W. The role of osteonectin in human tooth development: an immunohistological study. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50(5): 468–72.
100. Roach H.I. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bonesialoprotein in bone mineralization and resorption. *Cell Biol Int.* 1994; 18(6): 617–28.
101. Ryu O.H., Fincham A.G., Hu C.-C. et al. Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. *J Dent Res.* 1999; 78(3): 743–50.
102. Ryu O., Hu J.C.C., Yamakoshi Y. et al. Porcine kallikrein-4 activation, glycosylation, activity, and expression in prokaryotic and eukaryotic hosts. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110(5): 358–65.

103. Salido E.C., Yen P.H., Koprivnikar K. et al. Hum enamel protein gene amelogenin is expressed from both the X and the Y chromosomes. *Am J Hum Gen.* 1992; 50(2): 303–16.
104. Seedorf H., Klaffen M., Eke F. et al. A mutation in the amelogenin gene in a mouse model. *J Dental Res.* 2007; 86(8): 764–8.
105. Simmer J.P., Hu Y., Lertlam R. et al. Hypomaturation enamel defects in *Klk4* knockout/LacZ knock in mice. *J Biol Chem.* 2009; 284(28): 19110–21.
106. Simmer J.P., Richardson A.S., Hu Y.Y. et al. A post-classical theory of enamel biomineralization and why we need one. *Int J Oral Sci.* 2012; 4(3): 129–34.
107. Simmer S.G., Estrella N.M., Milkovich R.N., Hu J.C. Autosomal dominant amelogenesis imperfecta associated with ENAM frameshift mutation p.Asn361Ilefs56. *Clin Gen.* 2013; 83(2): 195–7.
108. Sire J-Y., Delgado S., Fromentin D., Girondot M. Amelogenin: lessons from evolution. *Arch Oral Biol.* 2005; 50(2): 205–12.
109. Sire J.Y., Delgado S.C., Girondot M. Hen's teeth with enamel cap: from dream to impossibility. *BMC Evol Biol.* 2008; 8(1): art 246.
110. Smith C.E., Borenstein S., Fazel A.A. Nanci, In vitro studies of the proteases which degrade amelogenin in developing rat incisor enamel. In: *Tooth Enamel V. Stack WFR, Ed. Florence Publ, Yokohama, Japan.* 1989: 286–93.
111. Smith C.E., Issid M., Margolis H.C., Moreno E.C. Developmental changes in the pH of enamel fluid and its acts on matrix-resident proteases. *Adv Dental Res.* 1996; 10(2): 159–69.
112. Smith C.E., Wazen R., Hu Y. et al. Consequences for enamel development and mineralization resulting from loss of function of ameloblastin or amelogenin. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117(5): 485–97.
113. Sodek J., Ganss B., McKee M.D. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 279–303.
114. Sreenath T., Thyagarajan T., Hall B. et al. Dentin sialophosphoprotein knockout mouse teeth display widened predentin zone and develop defective dentin mineralization similar to human dentinogenesis imperfecta type III. *J Biol Chem.* 2003; 278(27): 24874–80.
115. Suzuki S., Sreenath T., Haruyama N. et al. Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization. *Matrix Biol.* 2009; 28(4): 221–9.
116. Takata T., Zhao M., Nikai H. et al. Ghost cells in calcifying odontogenic cyst express enamel-related proteins. *Histochem J.* 2000; 32(4): 223–9.
117. Takata T., Zhao M., Uchida T. et al. Immunohistochemical detection and distribution of enamelysin (MMP-20) in human odontogenic tumors. *J Dent Res.* 2000; 79(8): 1608–13.
118. Tanabe T., Fukae M., Uchida T., Shimizu M. Localization and characterization of proteases for the initial cleavage of porcine amelogenin. *Calcif Tissue Int.* 1992; 51(3): 213–7.
119. Tanabe T., Fukae M., Shimizu M. Degradation of enamelyns by proteases found in porcine secretory enamel in vitro. *Arch Oral Biol.* 1994; 39(4): 277–81.
120. Ten Cate's Oral Histology. Nanci, Elsevier. 2013: 190–214.
121. Terkeltaub R.A. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281(1): C1–C11.
122. Tersariol I.L., Geraldini S., Minciotti C.L. et al. Cysteine cathepsins in human dentin-pulp complex. *J Endod.* 2010; 36(3): 475–81.
123. Tye CEC., Pham T., Simmer J.P., Bartlett J.D. DPPI may activate *KLK4* during enamel formation. *J Dent Res.* 2009; 88(4): 323–7.
124. Uchida T., Murakami C., Dohi N. Synthesis, secretion, degradation, and fate of ameloblastin during the matrix formation stage of the rat incisor as shown by immunocytochemistry and immunohistochemistry using region-specific antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1997; 45(10): 1329–40.
125. Vaananen A., Srinivas R., Parikka M. et al. Expression and regulation of MMP-20 in human tongue carcinoma cells. *J Dent Res.* 2001; 80(10): 1884–9.
126. Van den Bos T., Beertsen W. Alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament: age effect and relation to cementum growth rate. *J Periodontal Res.* 1999; 34(1): 1–6.
127. Van den Bos T., Handoko G., Niehof A. et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res.* 2005; 84(11): 1021–5.
128. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteases and tissue inhibitors of metalloproteases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003; 92(8): 827–39.
129. Wang S.K., Hu Y., Simmer J.P. et al. Novel *KLK4* and *MMP20* mutations discovered by whole-exome sequencing. *J Dent Res.* 2013; 92(3): 266–71.
130. Wazen R.M., Moffatt P., Zalzal S.F. et al. A mouse model expressing a truncated form of ameloblastin exhibits dental and junctional epithelium defects. *Matrix Biol.* 2009; 28(5): 292–303.
131. Weiner S., Veis A., Beniash E. et al. Peritubular dentin formation: crystal organization and the macromolecular constituents in human teeth. *J Struct Biol.* 1999; 126(1): 27–41.
132. Wright J.T., Li Y., Suggs C. et al. Role of amelogenin during enamel-crystallite growth and organization in vivo. *Europ J Oral Sci.* 2011; 119(suppl.1): 65–9.
133. Wuthier R.F. A review of the primary mechanism of endochondral calcification with special emphasis on the role of cells, mitochondria and matrix vesicles. *Clin Orthop.* 1982; 169: 219–42.
134. Yamakoshi Y., Hu J.C., Fukae M. et al. Dentin glycoprotein: the protein in the middle of the dentin sialophosphoprotein chimera. *J Biol Chem.* 2005; 280(17): 17472–9.
135. Yamakoshi Y., Hu J.C., Fukae M. et al. Porcine dentin sialoprotein is a proteoglycan with glycosaminoglycan chains containing chondroitin 6-sulfate. *J Biol Chem.* 2005; 280(2): 1552–60.
136. Yamakoshi Y., Richardson A.S., Nunez S.M. et al. Enamel proteins and proteases in *Mmp20* and *Klk4* null and double-null mice. *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(1): 206–16.
137. Ye L., MacDougall M., Zhang S. et al. Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development. *J Biol Chem.* 2004; 279(18): 19141–8.



УДК 616.441-002-008.64-098+616.43+574.23+57.04+577.118+504.75+616.323-007.61  
DOI: 10.56871/2889.2022.10.83.006

## МЕДИЦИНСКАЯ ГЕОГРАФИЯ И ЭКОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА ХАСИМОТО И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Юрий Иванович Строев<sup>1</sup>, Павел Владимирович Агафонов<sup>2</sup>, Александр Евгеньевич Коровин<sup>1, 2</sup>, Варвара Александровна Рябкова<sup>1, 3</sup>, Полина Анатольевна Соболевская<sup>1</sup>, Тамара Викторовна Федоткина<sup>4</sup>, Леонид Павлович Чурилов<sup>1, 5</sup>, Иегуда Шенфельд<sup>1, 6, 7</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

<sup>6</sup> Центр аутоиммунных заболеваний им. П. Заблудовича, Медицинский центр им. Х. Шебы, Университет Тель-Авива, Тель-Хашомер; Израиль, Тель-Авив, ул. А-Барзель, 11

<sup>7</sup> Университет Ариэля, 40700, Израиль, Ариэль, ул. Рамат ХаГолан, 65

**Контактная информация:** Леонид Павлович Чурилов — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.  
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.02.2022

Принята к печати: 18.05.2022

**Резюме.** В статье рассматриваются региональные географические особенности эпидемиологии хронического аутоиммунного тиреоидита Хасимото, болезни фон Базедова–Грейвса, гипотироза и энцефалопатии Хасимото. Обсуждается связь с доступностью ряда микроэлементов, витаминов, влияние климата, антропогенных поллютантов, а также местных особенностей питания, образа жизни, распространенности гельминтозов, специфики местных медико-профилактических программ на медицинскую географию самого распространенного аутоиммунного и эндокринного заболевания современности. В настоящее время убедительно показаны в отношении аутоиммунного тиреоидита: провоцирующая роль избытка йода и фтора, недостатков селена, железа, цинка, меди и магния, патогенность некоторых загрязнений (соединениями ртути, свинца, кадмия, алюминия, ванадия, полихлорбифенолами, производными диоксида, радионуклидами), неоднозначное влияние гельминтозов, а также защитное действие витаминов D и A. Авторы на основании анализа литературных и собственных данных высказываются против слепой йодной профилактики гипотироза, за ее районирование и контролирование, а также отдают предпочтение фотопериодизму и сезонным колебаниям освещенности перед температурными колебаниями в долгосрочной регуляции функций щитовидной железы. Специально рассматривается адаптация тиреоидной функции к экологическим условиям заполярных регионов — Арктики и Антарктиды.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит; биоритмы; высокоширотная адаптация; гипотироз; йод; селен; микроэлементы; поллютанты; освещенность; климат; энцефалопатия Хасимото.

## MEDICAL GEOGRAPHY AND ECOLOGY OF AUTOIMMUNE HASHIMOTO THYROIDITIS AND RELATED DISORDERS

© Yuri I. Stroeve<sup>1</sup>, Pavel V. Agafonov<sup>2</sup>, Aleksandr E. Korovin<sup>1, 2</sup>, Varvara A. Ryabkova<sup>1, 3</sup>, Polina A. Sobolevskaia<sup>1</sup>, Tamara V. Fedotkina<sup>4</sup>, Leonid P. Churilov<sup>1, 5</sup>, Yehuda Shoenfeld<sup>1, 6, 7</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

<sup>3</sup> First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>5</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Phthiisopulmonology. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2–4

<sup>6</sup> Shlomo and Pola Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases at Haim Sheba Medical Center, Tel Hashomer; Israel, Tel Aviv, st. A-Barzel, 11

<sup>7</sup> Ariel University, 40700 Ariel, Israel, Ramat HaGolan St., 65

**Contact information:** Leonid P. Churilov — M.D., Ph.D. Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.  
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

**Abstract.** The article deals with the regional medical-geographical features of the epidemiology of chronic autoimmune Hashimoto thyroiditis, von Basedow–Graves' disease, hypothyroidism and Hashimoto's encephalopathy. The authors discuss the impact of several factors on the medical geography of the most common autoimmune and endocrine disease of nowadays, including: connection with the availability of a number of trace elements, and few vitamins; the influences of climate, anthropogenic pollutants, as well as local dietary habits, and lifestyle; the prevalence of helminthiasis; the specifics of local medical and preventive programmes. In relation to autoimmune thyroiditis few aspects have been clearly demonstrated: the provoking role of iodine excess and fluoride redundancy, as well as of selenium, iron, copper, magnesium and zinc deficiencies; the pathogenicity of some contaminants (compounds of mercury, lead, cadmium, aluminum, vanadium, polychlorobiphenols, dioxin derivatives, and radionuclides), the ambiguous effect of helminthiasis, as well as the protective effect of vitamins D and A. The authors, based on the analysis of literature and their own data, speak out against blind iodine prevention of hypothyroidism, for its zoning and control, and also state the predominance of photoperiodism and seasonal fluctuations in insolation over temperature fluctuations — in the long-term regulation of thyroid function. Special consideration is given to the adaptation of the thyroid function to the ecological conditions of the polar regions — the Arctic and Antarctica.

**Key words:** autoimmune thyroiditis; biorhythms; high-latitude adaptation; hypothyroidism; iodine; selenium; trace elements; pollutants; insolation; climate; Hashimoto's encephalopathy.

Вопросы влияния климата на здоровье всегда привлекали внимание патологов и клиницистов. В 1801 г. основатель первого в России курса патологии московский терапевт Фома Иванович Барсук-Моисеев (1768–1811) издал первый в отечественной литературе труд на эту тему: «О влиянии воздуха, времен года и метеоров на здоровье человеческое» [1]. Естественнонаучной основой антропоэкологии и медицинской географии во второй половине XIX и начале XX в. послужили взгляды И.М. Сеченова, С.П. Боткина и А.И. Полунина, а также учение профессора Санкт-Петербургского университета В.И. Вернадского о биогенной миграции атомов и биогеоценозах. Позже появились представления о биогеохимических провинциях и связанной с ними эндемической патологии (в том числе щитовидной железы (ЩЖ)), берущие начало в работах выпускника Санкт-Петербургского университета академика А.П. Виноградова [2].

В этой статье будут представлены данные о влиянии климато-географических факторов на развитие и течение хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или тиреоидита Хасимото, который является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием современности и лидирующей причиной гипотироза в регионах, не относящихся к йододефицитным [3].

#### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА: СОПОСТАВИМЫ ЛИ ДАННЫЕ?

Истинную распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку, несмотря на наличие общепризнанных критериев диагностики его явной, гипотиреоидной фазы [4], в

эутиреоидной фазе он не имеет согласованных консенсусом диагностических критериев [5, 6]. Точно оценивать пораженность и заболеваемость АИТ трудно еще и в связи с длительностью эутиреоидной и субклинической фаз заболевания, поэтому значения данных показателей могут сильно варьировать [7]. Сопоставлению результатов эпидемиологических исследований авторов из разных стран могут препятствовать еще несколько факторов [8]. Во-первых, лабораторные методы определения тиреоидных гормонов и значения, принимаемые за критерий гипотироза, могут различаться в этих исследованиях. Во-вторых, группы в исследованиях разных авторов редко сопоставимы по полу, возрасту и другим показателям. Несмотря на эти объективные препятствия, имеющиеся данные, обобщенные в работах [8–11], позволяют сделать несколько заключений по геоэпидемиологии АИТ.

Нужно отметить, что в большинстве работ критерием АИТ служил повышенный сывороточный уровень аутоантител к тиропероксидазе (АТ-ТПО) и тироглобулину (АТ-ТГ), плюс особенности диффузно-неоднородного ультрасонографического изображения ЩЖ, а не сам синдром гипотироза, в данном случае — следствия аутоиммунного заболевания ЩЖ.

Вместе с тем следует помнить, что в патогенезе АИТ Т-клеточный аутоиммунитет играет намного более важную роль, чем аутоантитела, поэтому иногда встречаются лица с АИТ, но без антитиреоидных аутоантител. По нашим данным, у 10 (3,5%) лиц в возрасте  $30,3 \pm 4,9$  года с АИТ, подтвержденным ультрасонографически и даже цитологически, АТ-ТПО и АТ к ТГ могут вообще отсутствовать. В свете мечниковского подхода к естественному аутоиммунитету не удивительно и то, что до 5% доноров без признаков аутоиммунного забо-



левания ЩЖ даже в молодом возрасте имеют АТ-ТПО и/или АТ-ТГ. В Москве и на Орловщине носительство аутоантител к ЩЖ увеличивается с возрастом, достигая у пожилых женщин 15–30%. Обнаружение у индивида проявлений аутоиммунитета к ЩЖ, даже если придерживаться разделяемых нами представлений о существовании естественного регуляторного аутоиммунитета [12], не следует, тем не менее, оставлять без тактических медицинских последствий, так как подобные аутоантитела, даже сами не будучи патогенными, могут быть свидетелями начавшихся и еще не дошедших до стадии явной болезни иммунопатологических процессов [13]. Таких лиц (особенно пожилых женщин) важно наблюдать с определением сывороточного уровня тиротропного гормона (ТТГ) хотя бы раз в год. За рубежом предпринимаются попытки скрининга на носительство аутоантител к ЩЖ у всех лиц старше 60 лет [14, 15].

### ГЕОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА

По данным D.S.A. McLeod, D.S. Cooper [8], в публикации которых наиболее подробно рассмотрены имеющиеся исследования распространенности АИТ в разных странах мира:

- 1) риск АИТ повсеместно выше у женщин по сравнению с мужчинами;
- 2) риск развития гипотироза, вызванного АИТ, положительно связан с возрастом пациентов;
- 3) существует географическая неоднородность в распространенности АИТ;
- 4) распространенность АИТ выше в регионах, достаточных по йоду, по сравнению с йододефицитными;
- 5) распространенность носительства анти tiroидных аутоантител отличается у представителей разных рас (максимальная у представителей европеоидной расы и минимальная — негроидной), увеличивается с возрастом и несколько ниже при курении.

Е.А. Трошиной и соавт. [16] проведен анализ заболеваемости и пораженности заболеваниями ЩЖ у населения РФ за 2009–2018 гг. с использованием данных официальной государственной статистики. В отношении АИТ был выявлен статистически значимый прирост пораженности и заболеваемости, что, по мнению авторов, может быть связано с общим ростом частоты аутоиммунной патологии, помимо таких причин, как совершенствование уровня диагностики и, в некоторых случаях, гипердиагностика (например, при установлении диагноза АИТ у лиц с бессимптомным носительством анти tiroидных аутоантител). Схожая тенденция роста распространенности АИТ обнаружена и при проведении эпидемиологических исследований в других популяциях [8, 17].

Самые свежие данные по распространенности латентного АИТ в разных странах приведены в обзоре Y. Rodríguez и соавт. [18], показавших, что встречаемость повышенных титров аутоантител к ЩЖ в разных странах сильно отличается. Например, в Великобритании и Германии она заметно выше, чем в Норвегии и Японии. Имеющиеся данные позволяют

предположить, что первую роль здесь может играть содержание йода в воде и продуктах питания в конкретных регионах, хотя значим и этнический состав населения.

### ЙОД КАК ПРОВОКАТОР АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА

Содержание йода в земной коре составляет всего несколько сотых тысяч процента, но это не редкий элемент — он вездесущ, так как его атомы находятся в состоянии рассеяния. В.И. Вернадский назвал йод «микrokосмической смесью» [19, 20]. «Нет ничего в окружающем нас мире, где тончайшие методы анализа, в конце концов, не открыли бы несколько атомов йода», — писал его ученик академик А.Е. Ферсман [21]. Участник открытия десяти элементов таблицы Д.И. Менделеева нобелевский лауреат американский ученый Гленн Теодор Сиборг (1912–1999) писал: «Трудно даже представить, какую форму приняла бы жизнь позвоночного животного, если бы в природе отсутствовал йод» [22]. И даже шире того: «Жизнь, какой мы ее знаем, вероятно, не зародилась бы, не будь йода» [23]. Поистине космическую роль йода в развитии и сохранении (а возможно, и зарождении) жизни на Земле не мог и не может взять на себя никакой другой элемент [24, 25].

В настоящее время одним из наиболее распространенных эндокринных синдромов является первичный гипотироз. По данным крупного популяционного исследования, распространенность первичного гипотироза составила 4,76% (из этого числа 0,65% — явный гипотироз, 4,11% — субклинический). В Европе она оценивается разными авторами от 2 до 5%, а в Северной Америке — от 3 до 7% популяции [26, 27]. В среднем мировая частота новых случаев спонтанного гипотироза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а ятрогенного гипотироза — 0,6 случая на 1000 человек в год. Вторичный гипотироз одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин; но его распространенность в популяции мала и варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [6]. Обращает на себя внимание, что заболеваемость спонтанным гипотирозом (причиной которого в большинстве случаев является именно АИТ) в йододефицитной Дании примерно на 50% ниже, чем в соседней Швеции, где в окружающей среде в большинстве районов содержится достаточное количество йода. Уровень заболеваемости АИТ, оцененный условно по спонтанному гипотирозу в Швеции среди женщин 38–66 лет, составляет 156:100 000, в то время как в Дании этот показатель среди женщин 40–69 ниже в два раза — 68,6:100 000 [28, 29]. Помимо полового и возрастного фактора, а также генетических особенностей индивидов, существенную роль в предрасположенности к АИТ играют факторы внешней среды, которые могут «запустить» аутоиммунный процесс у генетически предрасположенных лиц. Показано, что в тех странах, где отсутствует дефицит йода, относительная частота АИТ выше [5].

О роли избытка йода в провокации аутоиммунных тиропатий имеется немало экспериментальных и клинико-эпидемиологических исследований, начиная с первых доказательств

его патогенности, полученных школой Ноэля Р. Роуза [30]. Намечены и основные патогенетические звенья такого эффекта, включая адъювантоподобное действие йода на иммунную систему и влияние его избытка на альтернативный процессинг ряда белков щитовидной железы с адаптивно-переменной структурой, когда в ходе приспособления к избытку йода формируются антигенные варианты ТПО и ТГ, к которым не толеризованы лимфоциты [31].

Влияние содержания йода в окружающей среде на распространенность заболеваний ЩЖ было убедительно продемонстрировано в крупных китайских геоэпидемиологических исследованиях. Так, W. Teng и соавт. [32] сравнивали три региона: 1) где население испытывало дефицит йода; 2) где поступление йода в организм человека было достаточным; 3) где население подвергалось избыточному поступлению йода в организм, причем оценивалось оно по суточной экскреции йода с мочой. Наблюдение проводилось на протяжении пяти лет (1999–2004 гг.). Как заболеваемость, так и пораженность АИТ (определяемого авторами как наличие анти-ТПО >100 мЕд/л + субклинически/клинически выраженных признаков гипотироза) и латентной стадии заболевания (согласно авторам, изолированное повышение уровней анти-ТПО и анти-ТГ аутоантител) были значимо ниже на территориях с небольшим дефицитом йода по сравнению с регионами с достаточным и избыточным поступлением йода. Другие исследования, проведенные в Китае и иных странах за последующие 10 лет, подтвердили полученные ранее результаты [33–35].

### **СЕЛЕН КАК ФАКТОР АДАПТАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЗАЩИТЫ ОТ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА**

Но не только йод может оказывать влияние на распространенность АИТ. На сегодняшний день большое внимание в тироидологии уделяется содержанию в окружающей среде селена [36]. Селен — незаменимый микроэлемент, значение которого связано с его ключевой ролью в редокс-системах клеток. Уровень селена в крови поддерживается в пределах 1,90–3,17 мкг/л. Потребность в селене — 50–200 мкг в сутки, причем она зависит от доступности других антиоксидантов (в частности, витамина Е) и микроэлементов (например, молибдена). Селен содержится в повышенных количествах в морепродуктах и чесноке, овощах семейства Капустных, а рекордным его содержанием отличаются плоды бразильского ореха (*Bertholletia excelsa*) [37]. Селенофосфатсинтетаза превращает цистеин в селеноцистеин, для которого есть специальная т-РНК, вставляющая его в селенопротеины. В организме человека действуют не менее 25 селенопротеинов, среди которых важные элементы системы антиоксидантов, в частности, глутатион-пероксидазы, фосфолипид-глутатион-пероксидаза, тиоредоксин-редуктазы и другие окислительно-восстановительные ферменты. Йодотиронин-дейодиназы I (почечно-печеночная), II (представленная в сердце, мышцах, ЦНС, гипофизе и самой ЩЖ) и III (фетально-плацентарная,

представленная также и в головном мозге), превращающие тироксин в активный либо малоактивный трийодтиронин, также являются селенопротеинами. Неферментативный селенопротеин К — это трансмембранный регулятор кальциевого тока в клетках иммунной системы, причем при выпадении его биосинтеза нокаутные мыши характеризуются нарушением продукции Т-лимфоцитов [38]. Существенное значение имеет селен и для эндокриноцитов [39]. Селенопротеиновые дейодиназы важны для регуляции тироидной функции. Вообще говоря, активация дейодиназ-I и, особенно, -II способствует генерации активного  $T_3$ , в то время как активация дейодиназы-III понижает биоэффективность тироидных воздействий. Это используется организмом для тонкой периферической настройки тиростата и, в особенности, для адаптации тироидной функции к экологическим условиям, а именно средне-срочным колебаниям освещенности и краткосрочным — температуры. При удлинении фотопериода весной и летом у млекопитающих активность дейодиназ гипоталамуса изменяется в направлении усиления центрального эффекта тироидных гормонов, что способствует сезонной реакции пробуждения, метаболической активации и, в конечном итоге, готовит животное к брачно-репродуктивному периоду [40]. Эти эффекты связаны с колебанием уровня мелатонина и наиболее выражены у зимнеящих животных, например, хомячков [41]. Но и у человека они имеют некоторое значение, хотя и с оговорками (см. ниже). Дополнительным регулятором фотопериодических колебаний тироидной функции могут быть вегетативные нервные воздействия со стороны супрахиазматических ядер непосредственно на ЩЖ [42]. Так или иначе, сезонная адаптация функций ЩЖ зависит от селенопротеинов.

В провинции Шаньси (Китай) была изучена взаимосвязь между селеновым балансом организма, диетическими факторами и поражениями ЩЖ. В уезде с адекватным содержанием селена распространенность заболеваний ЩЖ (субклинический и явный гипотироз, гиперплазия ЩЖ с аутоантителами к ней) была значительно меньше, чем в уезде с низким содержанием селена (18,0% против 30,5%;  $P < 0,001$ ). Повышенный сывороточный уровень селена был связан со сниженным отношением шансов (95% доверительный интервал для наличия субклинического гипотироза — 0,68 (0,58–0,93), гипотироза — 0,75 (0,63, 0,90), АИТ — 0,47 (0,35, 0,65) и гиперплазии ЩЖ — 0,75 (0,59, 0,97)) [43]. Как в эксперименте, у мышей со спонтанной аутоиммунной тиропатией и крыс с йод-индуцированным тироидитом, так и в клинике у больных АИТ, которым давали селеносодержащие нутриенты, было показано, что селен в адекватных дозах препятствует развитию АИТ [44–46]. Согласно анализу литературы, представленному польскими авторами, в Европе за последние годы благодаря политике мелиорации почв с применением селеносодержащих добавок Финляндия перешла из статуса территории с самой низкой обеспеченностью населения селеном (в Западной Карелии) в разряд стран с достаточным его потреблением, как и Норвегия. В большинстве же европейских государств (за исключением Италии и стран Пиренейского полуострова) естест-

венное поступление селена в организм людей оценивается как субдостаточное или даже низкое, особенно в Восточной Европе. Вместе с тем, подчеркивая, что и избыток селена вызывает нарушения здоровья (селеноз), авторы настаивают на необходимости контролируемой, а не «слепой» селенопрофилактики с отслеживанием обеспеченности индивида селеном по объективному показателю — плазменному уровню селенопротеина Р [47]. При превышении над оптимумом избыток селена, например, способен повышать риск сахарного диабета 2-го типа [48].

### **АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ДРУГИЕ БИОЭЛЕМЕНТЫ**

Известно, что ТПО, играющая решающую роль в организации йода тироцитами, — железосодержащий фермент. Железодефицит — самое распространенное метаболическое расстройство на планете, вовлекающее не менее двух миллиардов людей [49]. Вполне естественным будет предположение о связи обмена этого биоэлемента и тироидной функции. И действительно, железодефицит, даже не достигший стадии железодефицитной анемии, сказывается на тироидной функции негативно [50]. Играет роль не только участие железа в структуре активного центра ТПО, но и его взаимодействие с системой селенопротеинов, что выражается при дефиците железа в нарушении конверсии  $T_4$  в  $T_3$  [51].

Микроэлементы и витамины действуют в ансамбле — их влияния взаимно перmissивны. Тироидная функция — не исключение. Нарушать функцию ЩЖ и физиологическую конверсию  $T_4$  в  $T_3$  могут также дефициты меди или цинка (ввиду участия их в поддержании редокс-потенциала тироцитов и превращении  $T_4$  в  $T_3$ , а для цинка также в продукции транскрипта, сдерживании дифференцировки Th17-лимфоцитов, способствующих развитию АИТ, и в рецепции тироидных гормонов) [52–55]. Ввиду доказанного участия свободнорадикальных процессов в патогенезе АИТ, некоторые авторы подчеркивают роль не только вышеназванных биоэлементов, но также и магния как компонента системы окислительного фосфорилирования в осуществлении тироидной функции [56]. Марганец — компонент супероксиддисмутазы, активность которой в тироцитах повышается при гипертирозе, а также в аденомах и карциномах ЩЖ. Ряд исследований обнаружил относительную гипоманганию при латентном и явном гипотирозе, в том числе на почве АИТ, хотя есть и противоречащие этому наблюдения [55, 57]. Относительно хрома также имеются противоречивые сообщения, как о повышении его уровня при гипотирозе, так и о гиперхромемии при гипертирозе [55]. Избыток фтора способствует гипотирозу [58].

### **АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ В ПРИМОРЬЕ И В ГЛУБИНЕ КОНТИНЕНТА**

Невдалеке от моря почвы содержат наиболее полный естественный набор микроэлементов. Конечно, с поправкой на образ жизни, питания и локальные геологические осо-

бенности местности. Так, остров Кюсю, где хирург Хакару Хасимото (1881–1934) и описал впервые в 1912 г. «лимфоматозный зоб», то есть АИТ, отличается богатейшими залежами йодистых руд и пристрастием коренного населения к насыщенной йодом пище [59]. Более 75 лет спустя, на фоне относительной вестернизации образа жизни и питания в Японии, при сплошном обследовании населения поселка Хисаяма, что находится на этом острове близ г. Фукуока, наследники Х. Хасимото нашли, тем не менее, носительство анти tiroидных аутоантител у 7,7% мужчин и у 15% женщин, а у 5,4% обследованных были диагностированы заболевания ЩЖ [60]. По запасам йодистых минералов эта местность уступает только Чили, где обследование здоровых лиц без АИТ в анамнезе выявило уже 43% носительства аутоантител к ТПО по сравнению с многократно более низким процентом в популяциях, проживающих в других районах мира [61]. На распространенность АИТ может, таким образом, оказывать влияние и такой географический фактор, как расположение населенных пунктов на побережье, особенно в предгорьях, задерживающих осадки, идущие с океана с летними муссонами, или в глубине континента.

Но дело не только в естественном поступлении микроэлементов, но и в региональной политике органов здравоохранения. X. Wang и соавт. показали, что распространенность АИТ на китайской территории в глубине континента была выше, чем на побережье. На полученные результаты могло оказывать влияние различие в потреблении населением йода. Несмотря на то что оцененное по содержанию йода в моче потребление этого микроэлемента в обеих группах соответствовало нормальным значениям (по критериям ВОЗ), оно было несколько выше в группе проживающих в глубине континента, что объясняется предпочтением населением побережья соли, производимой местными соевыми заводами (нейодированной), в то время как в период исследования вглубь континента в КНР поставлялась только йодированная соль согласно программе тотальной «слепой» профилактики йодного дефицита [62]. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что даже в отсутствие превышения потребления йода согласно установленным нормам, избыточное поступление йода в организм ассоциировано с риском развития АИТ. Отметим, что это — очередное доказательство парадоксального двойственного влияния сплошной йодной профилактики на тироидную патологию: при снижении частоты йододефицитного зоба происходит повышение частоты АИТ. Аналогичные данные по итогам национальных программ сплошной йодной профилактики получены в мире повсюду: в Греции [63], Аргентине (где отмечено также учащение при повышении потребления йода подострого лимфоцитарного тироидита) [64], Дании [65], Бразилии [66] и Италии [67], а на острове Цейлон (Демократическая Социалистическая Республика Шри-Ланка) после проведения программы йодизации соли обнаружился не только прирост пораженности АИТ, но и выявилась корреляция между экскрецией йода с мочой и уровнем маркерных для АИТ сывороточных аутоантител

к ТПО [68]. Четверть века наблюдений за здоровьем населения китайского города Гуйян, расположенного в умеренно йододефицитном регионе, где проводилась программа йодизации соли, позволили заключить, что это привело к повышению у жителей частоты субклинического и явного гипотироза и АИТ, особенно среди женщин [69]. В провинции Шаньдун, большая часть территории которой — это полуостров, омываемый водами Жёлтого и Восточно-Китайского морей, через 25 лет применения йодизации соли получены аналогичные данные: как частота АИТ, так и распространенность позитивности по аутоантителам к ЩЖ были наивысшими в районах, где, судя по экскреции йода с мочой, его поступление было избыточным [70]. Одно дело, когда незаменимые нутриенты поступают в организм жителей приморских районов комплексно, всем ансамблем, в составе этнически привычных продуктов питания, по отношению к которым местные жители адаптировались поколениями. И совсем другое дело — декретированное введение искусственной «фортификации» по какому-то нутриенту без изменений всего сложного комплекса факторов региональной экологии человека.

В недавнем обзоре, подытоживающем развитие исследований по этой теме, итальянские авторы заключают, что создания избытка йода при йодной профилактике зоба следует избегать, а для этого процесс йодопрфилактики должен строго районироваться и контролироваться [67].

Впрочем, есть также сообщения, не отметившие в больших когортах населения за время введения йодизации соли значимого прироста числа лиц, положительных по аутоантителам к ЩЖ или статистически значимой связи уровней сывороточных антитиреоидных аутоантител и экскреции йода с мочой (остров Тасмания, Австралийский Союз, 18 лет йодизации) [71], северо-восточная Германия (5 лет йодизации) [72] и Индия (10 лет йодизации, девочки-подростки) [73].

Эль-Хассан Сидибэ [74] впервые комплексно рассмотрел эпидемиологию заболеваний ЩЖ в Африке и отметил высокую частоту нарушений, связанных с дефицитом йода и селена в ряде стран, особенно — в субсахарской, тропической части континента. Он указывает на то, что это районы с низкой степенью урбанизации и развития профилактических программ, а природные и связанные с особенностями местного сельского хозяйства факторы сильно сказываются тут на тиреодологической заболеваемости. В частности, пищевые цианиды, роданиды и другие струмогенные вещества из маниоки, арахиса и других местных продуктов, составляющих основу питания обитателей этих мест, способствуют здесь весьма высокой частоте неаутоиммунного гипотироза, в то время как распространенность АИТ в этом регионе ниже, чем в индустриально развитых частях мира. Автор указывает на насыщенность струмогенными флавоноидами в этих аридных зонах с богатой растительностью — не только местных продуктов питания, но и воздуха, в частности, отмечая богатое содержание апигенина и лютеолина. Последние, впрочем, известны в этнофармакологии (в частности, в традиционной китайской медицине) и нутрициологии как антиоксиданты

(собирающее название — «витамин Р») и лекарственные средства, применяемые при раке ЩЖ и гипертирозе [75], способные понижать захват йода тироцитами [76].

Тем не менее и в Африке в XXI в. отмечена тенденция к учащению аутоиммунных тиропатий, особенно в мегаполисах [74].

Образ жизни отличается в разных частях мира, что отражается на частоте метаболического синдрома и инсулинорезистентности, которые больше распространены в странах «золотого миллиарда» и недавно разбогатевших государствах, например, нефтегазовых экспортерах Ближнего Востока. В этой связи отмечено, что инсулинорезистентность и метаболический синдром, включая гиперлептинемическое ожирение, увеличивают риск развития не только рака ЩЖ, но и АИТ [77]. Однако, и АИТ, в свою очередь, — это существенный фактор риска раннего осложненного метаболического синдрома [31].

#### **АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ИНФЕКЦИИ: ПАЗАРТЫ, БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ**

Ввиду многочисленных данных о реципрокной эпидемиологии аутоиммунных заболеваний и гельминтозов и об эффективности продуктов гельминтов в экспериментальной терапии первых [78], можно полагать, что и этот фактор сказывается на относительно более благополучной локальной ситуации с АИТ в Африке, где пораженность гельминтозами весьма велика. Действительно, есть данные (в том числе экспериментальные), что гельминтозы препятствуют развитию болезни фон Базедова–Грейвса [79, 80]. Но взаимоотношения гельминтозов как природно-очаговых болезней с аутоиммунными тиропатиями не так однозначны, как в отношении многих других аутоиммунных недугов, при которых их секреторно-экскреторные продукты обладают защитным действием. Многие гельминты сами могут поражать ЩЖ. В ветеринарии известно, что фасциолез, например, сопровождается у скота подострым лимфоцитарным тиреоидитом [81], а у человека описан стронгилоидоз, осложненный гипотирозом [82]. Паразитические простейшие, в первую очередь, при висцеральном лейшманиозе и трипаносомозе (заболеваниях, характеризующихся природной очаговостью) могут вызывать лимфоцитарный тиреоидит и способствовать АИТ [83]. Наконец, токсоплазмоз, пораженность которым зависит от микробиологии жилищ и контактов с животными, издавна подозревали в этиологической связи с тиропатиями [84], в основном из-за того, что поражение ЦНС при этом протозоозе вовлекает гипоталамо-гипофизарную систему и сказывается на продукции ТТГ, как это показано на мышах [85]. Но новыми клинико-патологическими исследованиями связь токсоплазмоза и тиропатий, в том числе аутоиммунных, не была подтверждена [86, 87].

Микроорганизмы и вирусы — важнейшая часть биосферы. В этой связи нельзя игнорировать данные о роли различных инфекций как причинных факторов АИТ. Живые патогены могут участвовать в этиологии АИТ у генетически предрасположенных индивидов в силу явлений молекулярной мимикрии,



поликлональной иммуностимуляции, адьювантоподобного действия и суперантигенного эффекта. Соответственно, регионы, где те или иные инфекции встречаются существенно чаще и/или имеют природные очаги, могут характеризоваться особенностями геоэпидемиологии АИТ.

Различные авторы сообщали о роли aberrантного ответа на *Yersinia enterocolytica* в этиологии АИТ и, в еще большей степени — болезни фон Базедова–Грейвса [88]. Распространение иерсиниозов связано с экологическими взаимоотношениями человека и мышевидных грызунов. Соответственно, природные и антропогенные очаги иерсиниоза и псевдотуберкулеза (а к ним в РФ принадлежат ряд областей Сибири, особенно Томская, Новосибирская и Тюменская), регионы Дальнего Востока (полуостров Чукотка, Камчатский край, остров Сахалин), а также г. Санкт-Петербург [89], возможно, характеризуются повышенной напряженностью в отношении воздействия данного этиологического фактора аутоиммунных тиропатий. Кроме иерсинии, среди бактерий связаны с этиологией АИТ *Borrelia burgdorferi* и *Helicobacter pylori*. Есть данные о связи АИТ и вирусных заболеваний: парвовирусов B19 [90] и энтеровирусов Coxsackie [91], а также некоторых ретровирусов (HLTV-1) и вирусов группы герпеса. Но особенно значимой считается при АИТ этиологическая роль вируса гепатита С [92]. Последний обуславливает развитие АИТ, который обостряется и тяготеет в результате коронавирусной суперинфекции SARS-CoV-2 [93]. Новая коронавирусная инфекция и сама по себе была описана в нескольких случаях (в Турции, Бразилии, Сингапуре, Египте и др.) как провокатор АИТ и болезни фон Базедова–Грейвса [94–97].

Туберкулез — наиболее распространенная в мире хроническая инфекция. Существует антигенная мимикрия между антигенами микобактерий и органов человека, в том числе ЩЖ. По этой причине некоторые микобактериозы, в частности, вызванные *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis*, ассоциируются с провокацией АИТ, имеются общие полиморфизмы генов, предрасполагающие как к микобактериозу, так и к АИТ. Вакцинация БЦЖ понижает не только заболеваемость микобактериозами, но и рядом аутоиммунных болезней [98].

COVID-19 приобрел характер пандемии и распространен повсеместно. Но многие возбудители, упоминавшиеся выше как возможные причинные факторы АИТ, распространены неравномерно и имеют природные очаги. Это относится к широко распространенным в Центральном и Южном Китае и Юго-Восточной Азии энтеровирусной [99] и некоторым коронавирусным инфекциям. Вирусному гепатиту С свойственна максимальная распространенность в тропической Африке, особенно центральной ее части (Камерун, Бурунди, Габон) и восточной (Буркина-Фасо, Гвинея-Бисау), очень высока она на Тайване и в некоторых частях Гуандуна, а также в Южной Азии [100].

Вопрос о роли микроорганизмов в экологии АИТ имеет и еще одну сторону. Микробиота человека — важнейший компонент его эндозоологии. Имеется много данных об особенностях микробиоты при АИТ, в частности, показано, что при этом заболевании микрофлора ЖКТ отличается повы-

шением представительства *Actinobacteria* и снижением долей *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*, а также *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Вместе с тем при АИТ *Enterobacteriaceae* и *Alcaligenaceae* были представлены обильнее [101].

Вопросы связи между особенностями микробиоты и заболеваниями ЩЖ подробно рассмотрены в недавнем обзоре [102].

## АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ПОЛЛЮТАНТЫ

Современный обитатель урбанизированных регионов мира живет в городской среде, где влияние локальных геохимических аномалий и биологических факторов, сказывающихся очень сильно при самообеспечении пищей, нивелировано, так как универсамы торгуют продуктами, произведенными в различных регионах, а зачастую — и на разных континентах. Но, с другой стороны, в большей, нежели в сельских районах, мере сказываются антропогенные экологические влияния, в частности, промышленное загрязнение окружающей среды.

Ущажение АИТ и носительства антитиреоидных аутоантител у населения в окрестностях нефтехимического предприятия, по сравнению с аналогичной по половозрастному составу контрольной группой, проживающей на удалении от источника загрязнений, было показано, в частности, в бразильском исследовании [103]. Токсикант-дефолиант 2,3,7,8-тетрахлордифенилпарадиоксин (применявшийся агрессорами во время вьетнамо-американской войны) вызывает, влияя на арилгидрокарбоновые рецепторы, такие же изменения субпопуляции лимфоцитов, которые характерны для аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АИТ и болезни фон Базедова–Грейвса), в связи с чем их частота у контактировавших с ним ветеранов этой войны в США увеличилась, по сравнению с контрольными группами, в 2,5–3 раза [104].

Химические соединения, нарушающие биосинтез тиреоидных гормонов, широко используются промышленностью и агроиндустрией. Это полихлорбифенилы, полибромдифениловые эфиры, гипохлорит, бифенол-А, фталаты, другие пестициды, перфторалкильные соединения. Они способны провоцировать свободнорадикальные и аутоиммунные поражения. Обзор исследований на эту тему применительно к заболеваниям ЩЖ выполнен недавно греческими авторами [105]. Они указывают, что бифенол А, широко применяемый при упаковке, способен взаимодействовать с рецепторами половых гормонов и нарушать их регулирующее действие на иммунную систему. По данным суммированных ими исследований, экскреция бифенола А организмом детей обратно коррелирует с уровнем сывороточного ТТГ. При повышенной экскреции бифенола А объем ЩЖ был меньше. Хотя нет доказательств статистически значимой связи между уровнем бифенола А в моче и АТ-ТПО в сыворотке, а концентрации бифенола А в моче у здоровых и у больных АИТ не отличались, но установлена отрицательная значимая корреляция средней силы между уровнем экскреции бифенола А с мочой и содержанием  $T_4$  в крови.

Река Св. Лаврентия в Канаде, несущая водосброс индустриального района Великих Озер и мегаполиса Монреаля, и, несмотря на свою полноводность, крайне загрязненная, в том числе и вышеозначенными соединениями, выносит свои воды к западному и южному побережью Ньюфаундленда. В то же время северо-восточное побережье этого полуострова (его субарктическая часть) смотрит в открытый океан и не имеет существенных локальных источников подобных загрязнений. Как следствие и количество этих токсикантов в местных рыбе и морепродуктах, и заболеваемость аутоиммунными поражениями ЩЖ на этих берегах Ньюфаундленда кардинально различаются. Население более загрязненных побережий полуострова страдает гипотирозом почти в два раза чаще [106]. Помимо галоген-органических пестицидов, полихлорбифенолов и диоксинов, отходы алюминиевого производства и алюминиевая пыль также способствуют аутоиммуннопатиям, ввиду адъювантного действия алюминия на иммунную систему. В профпатологии роль ртути как провокатора антитироидного аутоиммунитета доказана. Наконец, известный своими противодиабетическими потенциями микроэлемент ванадий способен, увы, усиливать воспаление ЩЖ [107]. Сопоставляя содержание ртути, йода и алюминия в волосах детей разных регионов России и региональную заболеваемость болезнью фон Базедова–Грейвса, а также гипотирозом, мы установили выраженную положительную корреляцию заболеваемости с содержанием в волосах ртути, умеренную — с содержанием йода, но не подтвердили корреляции с уровнем алюминия [108]. Интересно, что и другие экспериментальные и клинико-эпидемиологические исследования не содержат убедительных непротиворечивых данных о связи АИТ и перегрузки алюминием. Давно известно, что алюмосодержащий адъювант эффективно провоцирует развитие аутоиммунитета у мышей линии BALB/c при иммунизации рецепторами ТТГ [109]. У алюминия в эксперименте найдена способность понижать захват йода ЩЖ и концентрации общих (но не свободных)  $T_3$  и  $T_4$  в крови крыс Вистар, хотя и эти изменения компенсируются тиростатом, в связи с чем автор делает вывод об отсутствии у алюминия свойств эндокринного дизраптора функций ЩЖ [110].

Клинико-эпидемиологическое проспективное исследование британок 9–25 лет, получавших вакцину AS04-HPV-16/18 с алюмосодержащим адъювантом, не продемонстрировало какой-либо статистически значимой корреляции этого воздействия с повышением риска АИТ [111].

Турецкие авторы сопоставили неврологическое здоровье и уровень ТТГ в крови у жителей сельского района Киразли на северо-западе страны, характеризующегося вулканическими почвами и многократным избытком алюминия в локальных водоисточниках, с показателями жителей контрольного сельского региона, где вода и почва не обогащены алюминием. Неврологические нарушения в регионе с избытком алюминия встречались чаще, но уровни в группах ТТГ не отличались [112]. В то же время на Северном Кипре обнаружена положительная корреляция АИТ у матерей и применения ими

алюмосодержащих антацидов, с одной стороны, и риска расстройств аутистического спектра у их детей — с другой [113].

В московской агломерации С.А. Рустембекова обнаружила у больных АИТ (в состоянии как гипотироза, так и эутириоза), особенно в средней и старшей возрастных группах, многократное увеличение содержания кадмия и свинца в волосах и некоторое увеличение содержания алюминия, по сравнению со здоровыми добровольцами тех же возрастов [114]. В отношении повышения концентрации свинца в крови и в ЩЖ при АИТ и при гипертирозе (который, чаще всего, служит следствием аутоиммунной тиропатии) эти данные нашли многократное подтверждение [55], в том числе в исследовании [115], которое также выявило накопление мышьяка при АИТ. Тиротоксический эффект кадмия, его избирательное накопление в тироцитах и повышенное содержание в ЩЖ и крови при АИТ подтверждены рядом исследований [55]. Среди экологических факторов риска заболеваний ЩЖ не исключается и роль еще неидентифицированных химических промышленных, природных и бытовых поллютантов. Так, колумбийский ученый Эдуардо Гайтан в своем фундаментальном труде на эту тему [116] указывает на тиростатические и струмогенные свойства тиоцианата, изотиоцианатов, флавоноидов и полигидроксифенолов, пиридинов, фталатных эфиров и их метаболитов, ДДТ, а также полигалогенированных бифенилов.

Показана определенная связь между радионуклидными загрязнениями и частотой АИТ и рака ЩЖ, а также между медицинским применением радиации (особенно при облучении шеи и головы), медицинским использованием радиоактивного йода и возникновением этих заболеваний [117]. Антитироидный аутоиммунитет сильнее выражен у обитателей районов, загрязненных радионуклидами, в частности, при ядерных авариях [118, 119]. При этом корреляции с мутационной нагрузкой на тироциты нет, но есть положительная корреляция между степенью радионуклидного загрязнения и выраженностью аутоиммунитета к ЩЖ, а также частотой АИТ в катамнезе. Это было прослежено и нами у лиц, пребывавших в первые недели в зоне аварии на ЧАЭС, на протяжении последующих 15–20 лет после аварии [120].

Важный фактор после подобных техногенных экологических катастроф с выбросом радионуклидов — массивированная и не всегда медицински контролируемая йодная профилактика и самопрофилактика нерадиоактивным йодом радиационных поражений ЩЖ у лиц, попавших в зоны радионуклидного загрязнения, которая тоже способна за счет огромной йодной нагрузки увеличивать риск АИТ [121]. Впрочем, и здесь играют роль спектр и степень радионуклидного загрязнения: так, при изучении последствий радионуклидной аварии близ Ханфорда не было отмечено роста заболеваемости АИТ [122].

## КЛИМАТИЧЕСКИЕ И СЕЗОННЫЕ ФАКТОРЫ В ТИРОИДОЛОГИИ

Перейдем от влияния климатогеографических и антропогенных экологических факторов на риск *развития* АИТ к их



воздействию на *течение* этого заболевания. На основании клинических наблюдений, Ю.И. Строев и Л.П. Чурилов [123] сформулировали гипотезу о том, что помимо хорошо известной зависимости функции ЩЖ от температуры окружающей среды (в большей степени выраженной при кратковременных ответах на быстрые существенные изменения последней), основным тоническим и долгосрочным фактором регуляции ее активности является, во-видимому, продолжительность светового дня, то есть инсоляция. Так, в Санкт-Петербурге и на территории всей Европы зима 2006–2007 гг. отличалась уникально высокой за последние 150 лет среднесуточной температурой воздуха. В связи с этим авторы упомянутой статьи отметили, что у многих лиц с АИТ — жителей Санкт-Петербурга, получавших до этого адекватные дозы тироидных гормонов, появились признаки гипертироза, подтверждаемого результатами исследования уровней тироидных гормонов и ТТГ. Был сделан вывод, что организм больных неадекватно отреагировал на резкое потепление, сохранив заложенную в нем реакцию, предусматривающую увеличение продукции тироидных гормонов зимой (даже теплой!) и снижение их продукции летом. Сделанный вывод подтвердился во время последующей за необычно теплой зимой 2006–2007 гг. холодной Санкт-петербургской весны, когда в апреле и даже в мае выпадал снег, и мороз достигал  $-5...-10$  °С. На этом фоне в клинику, на базе которой выполнялась цитируемая работа, стали обращаться больные АИТ с жалобами, свидетельствующими о нарастании симптомов гипотироза: вялость, сонливость, зябкость, отеки, сухость и гиперкератоз кожи локтей и пяток, выпадение волос и другие симптомы, обусловленные свойственной гипотирозу гипокальциемией (судороги, положительный симптом Хвостека, фобии и др.). По-видимому, реакция на похолодание должна была бы быть иной, скорее тиростимулирующей, но фотопериодический стереотип преобладал. Авторы высказывают мысль о том, что, поскольку человечество исторически сформировалось близ экватора, где нет выраженных сезонных изменений длины светового дня, для ЩЖ само обитание в приполярных и полярных регионах — дополнительный фактор риска дисрегуляции тиростатического баланса. Не случайно и АИТ, и гипотироз, и повышенный уровень ТТГ чаще отмечают у европеоидов, чем у негроидов, даже если представители этих рас живут бок о бок в единых условиях мегаполиса [124].

Для больных АИТ, как и при многих аутоиммунных болезнях, типична тенденция к нехватке витамина D в организме [125]. Влияние продолжительности светового дня на уровень гормонов ЩЖ может быть связано с сезонными колебаниями уровней 25-гидроксивитамина D в организме. Поскольку существует обратная зависимость между уровнем 25-гидроксивитамина D ( $D_3$ ) и уровнем ТТГ в сыворотке крови, то закономерно, что сезонные колебания уровней  $D_3$  (с максимумом в весенне-летний период) будут отражаться на продукции ТТГ [126].

Обеспеченность витамином А тоже сказывается на тироидной функции, поскольку ретиноиды нужны для захвата

йода тироцитами, синтеза тироглобулина и даже регуляции продукции ТТГ [127–129].

Высказываемая нами позиция относительно решающей роли освещенности (но не температуры окружающей среды) среди климато-экологических детерминант тироидной функции перекликается с таковой швейцарского физиолога А.Г. Бергера, который при определении сезонных вариаций тироидной функции отдавал предпочтение механизму фотопериодических «внутренних часов» по сравнению с колебаниями внешней температуры [130].

## ЦИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ПОЛЯРНАЯ АДАПТАЦИЯ

Высокоширотный стресс при адаптации в полярных районах предъявляет особые требования к иммунонейроэндокринному аппарату организма, что, в первую очередь, актуально для лиц, ранее не живших в Заполярье. В холодный сезон возникает нечастая ситуация параллельного напряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового и гипоталамо-гипофизарно-тироидного приборов. Во время полярного лета и полярной зимы ранее устоявшиеся циркадианные фотопериодические стереотипы подвергаются сбоям [131]. Близость магнитного полюса Земли создает возмущения геомагнитного фона. Условия проживания в высоких широтах оказывают существенное влияние на функциональное состояние тиростата. Это объясняется той ролью, которую гормоны ЩЖ играют в термогенезе, контроле потребления кислорода тканями, биоэлектрических процессах, иммуномодуляции и других регуляторных эффектах.

Большое значение для исследования климатического и сезонного аспектов высокоширотной экологической адаптации ЩЖ у человека имели работы американских военных врачей и физиологов Аэромедицинской арктической лаборатории ВВС и Военно-морской медицинской лаборатории ВМФ США на Аляске в конце 50-х годов прошлого века, впрочем, биоэтически далеко не безупречные. Так, в ходе этих исследований коренные жители Аляски, в частности, эскимосы-иннуиты и индейцы-атапаски, а также приезжие военнослужащие получали внутрь препараты радиоактивного йода, в том числе без информированного согласия испытуемых. К сожалению, адекватных представлений об опасности таких опытов в то время еще не существовало. В первых работах начала 1957 г. не было обнаружено различий в поглощении  $^{131}I$  у коренных и приезжих жителей и у одних и тех же испытуемых в разные сезоны. Не уловили авторы и существенных изменений в поглощении и содержании радиойода в крови при зимних маневрах у военнослужащих, а повышенное поглощение радиойода у эскимосов наиболее холодных районов Аляски, по сравнению с горными индейцами-атапасками, они приписали этническим различиям в диете и в обеспеченности геохимическим йодом [132]. Первоначально у исследователей сложилось впечатление, что функция ЩЖ при климатической адаптации в Арктике менялась у испытуемых незначительно. С появлением более чувствительных методов исследования, особенно радиоиммуноопределения гормонов, эти данные

были уточнены. В том же 1957 г. было зафиксировано снижение экскреции радиоiodа в зимние месяцы, свидетельствующее о более эффективной продукции тиреоидных гормонов в холодный сезон [133]. Многолетние исследования на антарктической станции Мак-Мёрдо (1986–2004) показали [134], что ответ ТТГ гипофиза на тиролиберин гипоталамуса значительно сильнее в разгар антарктической зимы, чем в летнее время, и этот эффект ярче в полярной среде, чем в умеренных широтах. Уровень ТТГ в ноябре оказался выше, чем в марте, а продолжительное пребывание в Антарктике с ноября по март привело к возрастанию уровня тироглобулина в крови, однако концентрации  $T_4$  и  $T_3$  понижались. Интерпретируя эти данные, не следует забывать, что, в отличие от Арктики, в Антарктиде, где зимой так же холодно или даже холоднее, ноябрь-март, наоборот, период полярного дня, а не полярной ночи, как в Арктике!

Отечественные исследователи, сравнив активность системы гипофиз–ЩЖ у здоровых мужчин — коренных жителей своих населенных пунктов в умеренной и арктической зонах в одни и те же сезоны, выяснили, что она выше у обитателей Заполярья как у русских, так и у представителей коренных народов Севера [135]. Вместе с тем у 20% здоровых россиян — обитателей Арктики обнаруживались аутоантитела к ЩЖ, причем наивысшим процент положительных проб был у женщин среднего и старшего возрастов (до 33%) [136]. У антителоположительных эутироидных доноров, по сравнению с антителоотрицательными, отмечались снижение дейодирования  $T_4$  в  $T_3$  и понижение ответа гормонов ЩЖ на единицу концентрации ТТГ в крови [137]. При наличии аутоантител к ЩЖ уровни ТТГ были выше. Доля антителоположительных по отношению к ЩЖ доноров была одинакова среди русских и ненцев (17,3%), но существенно ниже среди коми (4,3%) [138]. Авторы отметили и сезонную фотопериодическую реакцию иммуноэндокринных параметров ЩЖ: в осенне-зимний период концентрации общих фракций тиреоидных гормонов уменьшались, а уровень АТ-ТПО возрастал [139].

Приоритетность фотопериодизма в контроле функций ЩЖ у северян подтвердила А.Э. Аленикова. Но по ее данным в период минимальной продолжительности светового дня происходило как раз усиление продукции тиреоидных гормонов, причем как у местных жителей, так и у приезжих, а в период удлинения светового периода — ее ослабление, причем у приезжих эта фаза наступала с задержкой, а уровень  $T_3$  держался и в летний период на более высоких цифрах, чем у аборигенов [140]. Показано и влияние других климато-географических факторов Крайнего Севера на ЩЖ. Так, температурные воздействия оказались существенными для уровня ТТГ, только если выходили за рамки диапазона  $-5^{\circ} \dots +20^{\circ} \text{C}$ . Но высокая влажность (а значит, и теплопроводность) воздуха (как при низких, так и при высоких его температурах) усиливала продукцию  $T_3$ . Что касается колебаний напряженности магнитного поля, которые в полярных и приполярных районах бывают весьма значительными, то у коренных северян и, в еще большей степени, у приезжих происходило снижение уровня гормонов ЩЖ при нарастании напряженности, по

сравнению со спокойной геомагнитной обстановкой. Повышение атмосферного давления сопровождалось у молодых мужчин снижением продукции  $T_3$  [141, 142]. По результатам исследований лиц, переехавших в условия Крайнего Севера, было показано, что в течение первых трех лет у них отмечался повышенный, в сравнении с аборигенным населением, уровень ТТГ и  $T_3$ , а содержание  $T_4$  у вновь прибывших было несколько снижено. По мере увеличения северного стажа происходила постепенная нормализация показателей ТТГ в периферической крови [143].

Наши исследования тиреоидологических аспектов полярной адаптации у военнослужащих, проходящих службу в высоких арктических широтах по призыву либо по контракту, показали, что у первых через 6 месяцев пребывания в Арктике отмечается снижение уровня  $T_4$  с компенсаторной активацией продукции ТТГ, а к 12 месяцам службы показатели тиреоидной функции возвращаются к исходным. У военнослужащих-контрактников (при аналогичных по направлению сдвигам показателей тиреоидной функции в первые 6 месяцев службы в Заполярье) степень изменений оказалась существенно меньше, и эти изменения не достигали статистической значимости, а тенденция к восстановлению исходного уровня тиреоидных гормонов и ТТГ к 12 месяцам службы была более выражена, чем у служащих по призыву [144]. Полученные результаты свидетельствовали о большей цене адаптации системы «гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа» к суровым условиям Арктики у военнослужащих по призыву, для которых этот фактор оказался, по-видимому, более значимым стрессором, чем для контрактников.

Исследование тиреоидной функции у мигрантов, находящихся на архипелаге Шпицберген, показало, что колебания ее уровня в первые 2 года проживания в высоких широтах были связаны в большей степени с сезонными факторами и стажем пребывания в высоких широтах. В темное время года уровень  $T_4$  возрастал, причем в большей мере у лиц, которые провели на архипелаге более полугода [145].

В целом имеются основания полагать, что жизнь в высоких широтах увеличивает нагрузку на тиростат и, по-видимому, также риск развития АИТ. Во всяком случае, частота носительства соответствующих аутоантител в исследованиях северян оказалась высокой.

## МЕДИЦИНСКАЯ ГЕОГРАФИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ХАСИМОТО

Психоневрологический симптомокомплекс неясного патогенеза, предположительно, связанный с аутоиммунитетом против ЦНС, порой наблюдающийся при АИТ, вне зависимости от собственно тиреоидного статуса, чувствительный к противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии, называют энцефалопатией Хасимото (ЭХ) [146]. Всего в медицинской литературе за период с 1966 г., когда было введено это понятие и впервые описан в Великобритании такой больной, рассмотрено порядка 800 случаев ЭХ [147].

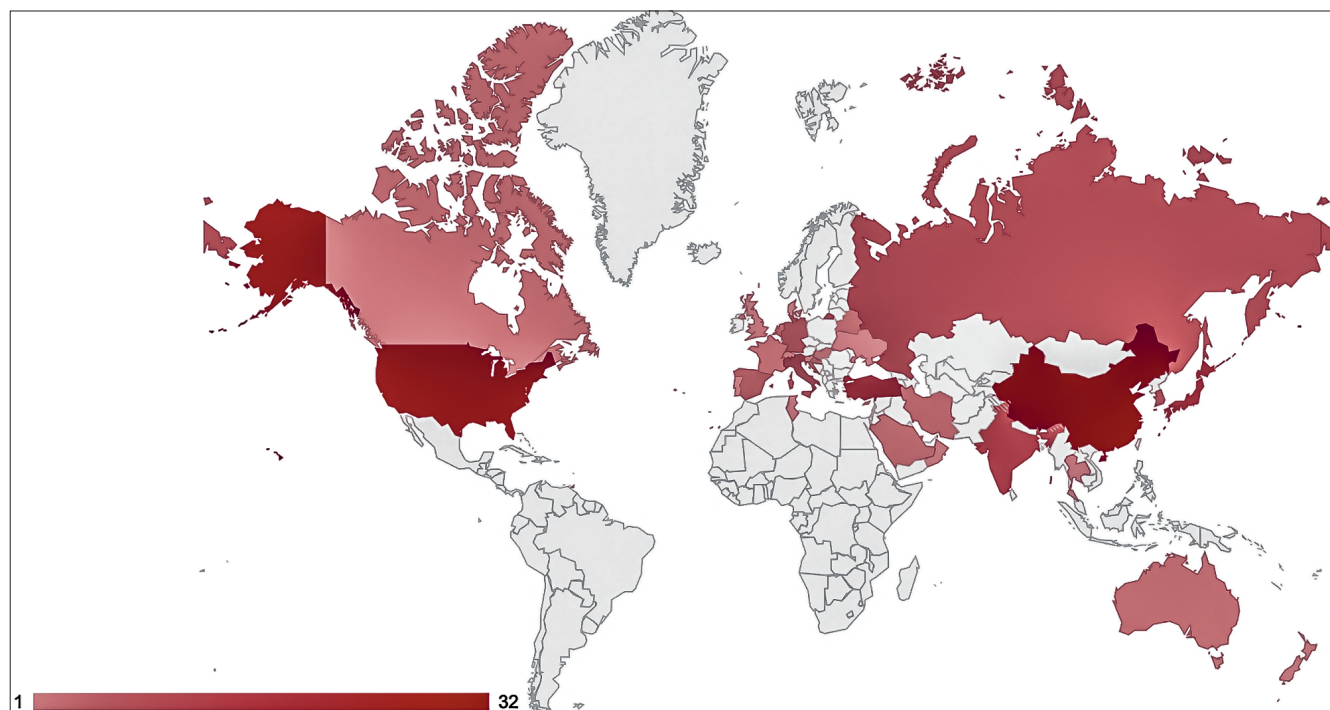


Рис. 1. Распространенность описанных случаев энцефалопатии Хасимото по странам

Таблица 1

**Распространенность описанных случаев энцефалопатии Хасимото по странам**

Окончание табл. 1

Страна	Количество случаев	% от общего количества
Китай	32	19,63
США	25	15,33
Япония	16	9,82
Турция	13	7,98
Индия	11	6,75
Россия	8	4,91
Италия	7	4,29
Южная Корея	6	3,68
Германия	5	3,07
Испания	4	2,45
Канада	3	1,84
Хорватия	3	1,84
Нидерланды	3	1,84
Иран	3	1,84
Беларусь	3	1,84
Австралия	2	1,23
Франция	2	1,23

Страна	Количество случаев	% от общего количества
Венгрия	2	1,23
Саудовская Аравия	2	1,23
Украина	1	0,61
Португалия	1	0,61
Кипр	1	0,61
Дания	1	0,61
Новая Зеландия	1	0,61
Оман	1	0,61
Катар	1	0,61
Словения	1	0,61
Швейцария	1	0,61
Таиланд	1	0,61
Тринидад и Тобаго	1	0,61
Тунис	1	0,61
Великобритания	1	0,61
<b>Всего</b>	<b>163</b>	<b>100,00</b>

Таблица 2

**Сравнительный анализ описанных клинических случаев энцефалопатии Хасимото относительно возраста и пола пациентов**

Возрастная группа	Количество случаев у лиц мужского пола	Количество случаев у лиц женского пола
До 1 года	0	0
1–4 года	1	0
5–9 лет	1	2
10–14 лет	9	14
15–17 лет	2	9
18–29 лет	4	15
30–39 лет	5	10
40–49 лет	7	18
50–59 лет	4	23
60–69 лет	10	11
Старше 70 лет	6	12
<b>Всего в группе</b>	<b>49</b>	<b>114</b>

Нас заинтересовала медицинская география описанных случаев ЭХ. Было проанализировано 133 публикации из баз данных PubMed (121) и РИНЦ (12), в которых суммарно представлено за последнее десятилетие 163 клинических случая ЭХ. Распространенность описаний ЭХ по странам отражена на рисунке 1 и в таблице 1.

Среди проанализированных клинических случаев ЭХ 38 педиатрических (средний возраст  $12,6 \pm 3,1$  года) и 125 случаев среди взрослых (средний возраст  $50,5 \pm 17,2$  года), у пациентов мужского пола — 49, а женского — 114 наблюдений (табл. 2).

Согласно проведенному анализу, наибольшей частотой описаний данного симптомокомплекса при АИТ отличается практика врачей в странах Дальнего Востока и Северной Америки, а также Южной Азии. Среди европейских государств наибольшее число наблюдений было из России и Италии. По-видимому, играют роль не только этнические особенности реактивности пациентов с АИТ, не только различия по линии юг–север, но и степень внимания врачей разных национальных школ к психоневрологическим аспектам эндокринной патологии, глубина их осведомленности об ЭХ, а также общая численность проходящих через систему здравоохранения пациентов с АИТ. Последние три социально-медицинских обстоятельства в разных странах существенно отличаются.

*Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, договор 14.W03.31.0009.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Барсук-Моисеев Ф.И. О влиянии воздуха, времён года и метеоров на здоровье человеческое. М.: Изд. Императорского Моск. ун-та; 1801.
- Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. 2-е изд. М.: Изд-во АН СССР; 1957.
- Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33. doi:10.1016/J.BEEM.2019.101367.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 391–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении (лекция). *Проблемы эндокринологии.* 1997; 43(4): 30–3.
- Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
- Kravchenko V.I., Tovkay O.A., Rakov O.V., Tronko M.D. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2021; 17: 136–44. DOI:10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
- McLeod D.S.A., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42: 252–65. DOI:10.1007/S12020-012-9703-2.
- McGrogan A., Seaman H., Wright J.W., De Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 2008; 69: 687–96. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99: 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
- Endocrine Society. Endocrine facts and figures: Thyroid. Available at: <https://www.endocrine.org/topics/thyroid-disorders-and-cancer/facts-and-figures2015> (accessed: 16.02.2022).
- Amendt T., Juma H. Adaptive tolerance: Protection through self-recognition. *Bioessays.* 2022; Jan 4:e2100236. DOI: 10.1002/bies.202100236.
- Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9.
- Агапов М.М., Артамонова И.Н., Ахметгареева А.Р. и др. 125 лет после «физиологического воспаления» по И.И. Мечникову и наши 15 лет изучения парадоксов антитироидного аутоиммунитета. *Клин. патофизиол.* 2016; 22(4): 42–61.
- Ахметгареева А.Р., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яковенко А.О. Особенности антитироидного аутоиммунитета при болезни Хасимото. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2016; 11: 501–10.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у

- населения Российской Федерации за период 2009–2018 г. Проблемы эндокринологии. 2021; 67: 10–9. DOI: 10.14341/PROBL12433-9915.
17. Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenega S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One*. 2013; 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0055450.
  18. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D.M. et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun*. 2020; 3. DOI: 10.1016/J.JTAUTO.2020.100038.
  19. Вернадский В.И. Геохимия йода и брома. М.: Наука; 1967.
  20. Вернадский В.И. Химические элементы, их классификация и формы нахождения в земной коре. Избр. соч. Т. 1. М.: Изд-во АН СССР; 1954.
  21. Ферсман А.Е. Очерки по минералогии и геохимии. Изд-е 2-е. М.: Наука; 1972.
  22. Перлмен А., Сиборг Г.Т. Синтетические элементы. Новая химия. М.: 1959.
  23. Crockford S.J. Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell-cell signaling. *Integrat. Compar. Biol.* 2009; (49): 155–66.
  24. Мохнач В.О. Йод и проблемы жизни. Л.: Наука; 1974.
  25. Kobayashi K., Ponnampetuma C. Trace elements in chemical evolution. *J. Origins Life Evol.* 1985; (16): 41–55.
  26. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390: 1550–62.
  27. Mendes D., Alves C., Silverio N., Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid J.* 2019; 8: 130–43.
  28. Sundbeck G., Lundberg P.-A., Lindstedt G. et al. Incidence and Prevalence of Thyroid Disease in Elderly Women: Results from the Longitudinal Population Study of Elderly People in Göteborg, Sweden. *Age Ageing*. 1991; 20: 291–8. DOI:10.1093/AGEING/20.4.291.
  29. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. 2006; 39: 497–503. DOI: 10.1080/08916930600907913.
  30. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(1-2): 97–103. DOI: 10.1016/S1568-9972(01)00016-7.
  31. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. В кн.: Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017: 298–325.
  32. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2783–93. DOI: 10.1056/NEJM0A054022.
  33. Teng X., Shan Z., Chen Y. et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164: 943–50. DOI:10.1530/EJE-10-1041.
  34. Shan Z., Chen L., Lian X. et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders after Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid*. 2016; 26: 1125–30. DOI: 10.1089/THY.2015.0613.
  35. Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173722. DOI: 10.1371/journal.pone.0173722.
  36. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47 (10): 721–6.
  37. Чурилов Л.П. Незаменимые факторы питания и здоровье. XIII. Таблица Менделеева в организме: металлы и неметаллы. *Диабет. Образ жизни*. 2017; 4: 13–6.
  38. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
  39. Köhrle J. Selenium in Endocrinology-Selenoprotein-Related Diseases, Population Studies, and Epidemiological Evidence. *Endocrinology*. 2021; 162(2): bqaa228. DOI: 10.1210/endo/bqaa228.
  40. Barrett P., Ebling F.J., Schuhler S. et al. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology*. 2007; 148(8): 3608–17. DOI: 10.1210/en.2007-0316.
  41. Bao R., Onishi K.G., Tolla E. et al. Genome sequencing and transcriptome analyses of the Siberian hamster hypothalamus identify mechanisms for seasonal energy balance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(26): 13116–21. DOI: 10.1073/pnas.1902896116.
  42. Kalsbeek A., Fliers E., Franke A.N. et al. connections between the suprachiasmatic nucleus and the thyroid gland as revealed by lesioning and viral tracing techniques in the rat. *Endocrinology*. 2000; 141(10): 3832–41. DOI: 10.1210/endo.141.10.7709.
  43. Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab Press*. 2015; 1. DOI: 10.1210/jc.2015-2222.
  44. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016; 26: 1681–92.
  45. Vasiliu I., Ciobanu-Apostol D.G., Armasu I. et al. Protective role of selenium on thyroid morphology in iodine-induced autoimmune thyroiditis in Wistar rats. *Exp Ther Med*. 2020; 20(4): 3425–37. DOI: 10.3892/etm.2020.9029.
  46. McLachlan S.M., Aliesky H., Banuelos B. et al. Variable Effects of Dietary Selenium in Mice That Spontaneously Develop a Spectrum of Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology*. 2017; 158: 3754–64.
  47. Filipowicz D., Majewska K., Kalantarova A. et al. The rationale for selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis, according to the current state of knowledge. *Endokrynol Pol.* 2021; 72(2): 153–62. DOI: 10.5603/EP.a2021.0017.
  48. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1256–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
  49. Zimmermann M.B., Hurrell R.F. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007; 370: 511–20.
  50. Zimmermann M.B., Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid*. 2002; 12: 867–78.

51. O'Kane M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2018; 76: 418–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008].
52. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function. *Br Med Bull.* 1999; 55: 658–68.
53. Olin K.L., Walter R.M., Keen C.L. Copper deficiency affects seleno-glutathione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 654–8.
54. Chen M.D., Lin P.Y., Lin W.H. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 61: 89–96.
55. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyńska-Dziduszko K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism-A Literature Review (2001–2021). *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10147. DOI: 10.3390/ijms221810147.
56. Khan S.Z.A., Lungba R.M., Ajibawo-Aganbi U. et al. Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism? *Cureus.* 2020; 12(10): e11008. DOI: 10.7759/cureus.11008. PMID: 33094039; PMCID: PMC7574993.
57. Soldin O.P., Aschner M. Effects of Manganese on Thyroid Hormone Homeostasis: Potential Links. *NeuroToxicology.* 2007; 28: 951–6.
58. Kherad-Pisheh Z., Mirzaei M., Mahvi A.H. et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case-Control Study. *Sci. Rep.* 2018; 8: 2674.
59. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatosen Veränderungen der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219–48.
60. Okamura K., Nakashima T., Ueda K. et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol.* 1987; 16(4): 545–9. DOI: 10.1093/ije/16.4.545.
61. Lanas A., Letelier C., Caamaño E. et al. Alta frecuencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2010; 138(1): 15–21.
62. Wang X., Mo Z., Mao G. et al. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study. *Sci Reports.* 2021; 11: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-020-80248-7.
63. Fountoulakis S., Philippou G., Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens).* 2007; 6(1): 25–35.
64. Harach H.R., Ceballos G.A. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008; 19(4): 209–20. DOI: 10.1007/s12022-008-9038-y.
65. Laurberg P., Andersen S., Pedersen I.B. et al. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. *Hormones (Athens).* 2013; 12(1): 30–8. DOI: 10.1007/BF03401284.
66. Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(3): 293–9. DOI: 10.1530/EJE-08-0192.
67. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodoprohylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38. DOI: 10.1007/s12026-021-09192-6.
68. Fernando R.F., Chandrasinghe P.C., Pathmeswaran A.A. The prevalence of autoimmune thyroiditis after universal salt iodisation in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2012; 57(3): 116–9. DOI: 10.4038/cmj.v57i3.4702.
69. Peng N.C., Shi L.X., Zhang Q. et al. An epidemiological survey of the prevalence of thyroid diseases in mild iodine deficiency city after salt iodization. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52(1): 16–20. [Chinese].
70. Wan S., Qu M., Wu H. et al. Autoimmune thyroid diseases after 25 years of universal salt iodisation: an epidemiological study of Chinese adults in areas with different water iodine levels. *Br J Nutr.* 2020; 124(8): 853–64. DOI: 10.1017/S0007114520001786.
71. Hong A., Stokes B., Otahal P. et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clin Endocrinol (Oxford).* 2017; 87(4): 386–93.
72. Khattak R.M., Ittermann T., Nauck M. et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016; 14: 39.
73. Marwaha R.K., Tandon N., Karak A.K. et al. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10): 3798–802. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6924.
74. Sidibé el H. Thyroéopathies en Afrique subsaharienne. *Sante.* 2007; 17(1): 33–9.
75. Xia N., Chen G., Liu M. et al. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6): 4049–54. DOI: 10.3892/etm.2016.38546.
76. Schröder-van der Elst J.P., Smit J.W., Romijn H.A., van der Heide D. Dietary flavonoids and iodine metabolism. *Biofactors.* 2003; 19(3-4): 171–6. DOI: 10.1002/biof.5520190310.
77. Malaguarnera R., Vella V., Nicolosi M.L., Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 314. DOI: 10.3389/fendo.2017.00314.
78. Blank M., Shoenfeld Y. Helminth-Related Tuftsin-Phosphorylcholine Compound and its Interplay with Autoimmune Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(3): 158–62.
79. Raizada N. Helminths and Endocrinology. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. (Eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
80. Nagayama Y., McLachlan S.M., Rapoport B., Oishi K. Graves' hyperthyroidism and the hygiene hypothesis in a mouse model. *Endocrinology.* 2004; 145(11): 5075–9. DOI: 10.1210/en.2004-0683.
81. Ganga G., Varshney J.P., Sharma R.L., Varshney V.P. Kalicharan null. Effect of *Fasciola gigantica* infection on adrenal and thyroid glands of riverine buffaloes. *Res. Vet. Sci.* 2007; 82(1): 61–7.
82. Yue S., Min L. *Strongyloides stercoralis* infection with hypothyroidism: one case report. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2017; 29(3): 393–4 (in Chinese).



83. Ogbera A.O., Anaba E. Protozoa and Endocrine Dysfunction. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.: 2021.
84. Hoyl C., Niedmann G., Parada J. Toxoplasmosis y afecciones tiroideas. *Rev Med Chil.* 1963; 91: 646–9.
85. Stahl W., Kaneda Y. Impaired thyroid function in murine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1998; 117 (Pt 3): 217–22. DOI: 10.1017/s003118209800300x.
86. Alvarado-Esquivel C., Ramos-Nevarez A., Guido-Arreola C.A. et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and thyroid dysfunction: a case-control seroprevalence study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 826. DOI: 10.1186/s12879-019-4450-0.
87. Kaňková Š., Procházková L., Flegr J. et al. Effects of latent toxoplasmosis on autoimmune thyroid diseases in pregnancy. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110878. DOI: 10.1371/journal.pone.0110878.
88. Zangiabadian M., Mirsaedi M., Pooyafar M.H. et al. Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21(4): 682–7. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
89. Чеснокова М.В., Климов В.Т., Никитин А.Я. и др. Анализ эпидемиологической ситуации по псевдотуберкулезу и кишечному иерсиниозу в России и прогноз заболеваемости на среднесрочную перспективу. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНICO.* 2018; 9(306): 59–64.
90. Heidari Z., Jami M. Parvovirus B19 Infection Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Adults. *Int J Endocrinol Metab.* 2021; 19(4): e115592. DOI: 10.5812/ijem.115592.
91. Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(5): 418–24. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.
92. Shukla S.K., Singh G., Ahmad S., Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog.* 2018; 116: 279–88. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
93. Cristinel Badiu D., Popescu G.C., Zgura A. et al. A Prospective Observational Study of 42 Patients with COVID-19 Infection and a History of Hepatitis C Virus Infection and Thyroid Disease with Follow-Up Thyroid Function and Autoantibody Testing. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e935075. DOI: 10.12659/MSM.935075.
94. Varol A.C., Hatice U., Gorgun S. COVID-19 and Hashimoto's Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021; 67(5): 640. DOI: 10.1590/1806-9282.20210242.
95. Knack R.S., Hanada T., Knack R.S., Mayr K. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(8): e244909. DOI: 10.1136/bcr-2021-244909.
96. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021; 62(5): 265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
97. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Aly Abdelhamid M. Thyroid disease and COVID-19 infection: Case series. *Clin Case Rep.* 2021; 9(6): e04225. DOI: 10.1002/ccr3.4225.
98. Dow C.T. Proposing BCG Vaccination for *Mycobacterium avium* ss. paratuberculosis (MAP) Associated Autoimmune Diseases. *Microorganisms.* 2020; 8(2): 212. DOI: 10.3390/microorganisms8020212.
99. Hassel C., Mirand A., Farkas A. et al. HFMD French Study Network. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup. *J Virol.* 2017; 91(18): e00630-17. DOI: 10.1128/JVI.00630-17.
100. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7824–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
101. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *BioMed Pharmacother* 2017; 95: 865–74. 10.1016/j.biopha.2017.08.101.
102. Docimo G., Cangiano A., Romano R.M. et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529.
103. de Freitas C.U., Grimaldi Campos R.A., Rodrigues Silva M.A. et al. Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ Res.* 2010; 110(1): 112–7. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.009.
104. Spaulding S.W. The possible roles of environmental factors and the aryl hydrocarbon receptor in the prevalence of thyroid diseases in Vietnam era veterans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(5): 315–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834a8764.
105. Koutaki D., Paltoglou G., Vourdoumpa A., Charmandari E. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients.* 2021; 14(1): 168. DOI: 10.3390/nu14010168.
106. Sarkar A., Knight J.C., Babichuk N.A., Mulay S. Skewed distribution of hypothyroidism in the coastal communities of Newfoundland, Canada. *Environ Int.* 2015; 83: 171–5. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.017.
107. Benvenega S., Elia G., Ragusa F. et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 101377. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101377.
108. Сопрун Л.А., Акулин И.М., Гвоздецкий А.Н. и др. Микроэлементы и региональная частота аутоиммунного заболевания щитовидной железы среди детей России. *Биосфера.* 2019; 11(4): 201–10.
109. Costagliola S., Many M.C., Stalmans-Falys M. et al. Recombinant thyrotropin receptor and the induction of autoimmune thyroid disease in BALB/c mice: a new animal model. *Endocrinology.* 1994; 135(5): 2150–9. DOI: 10.1210/endo.135.5.7956939.
110. Orihuela D. Aluminium effects on thyroid gland function: iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorg Biochem.* 2011; 105(11): 1464–8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.08.004.
111. Willame C., Rosillon D., Zima J. et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(11): 2862–71. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199308.

112. Bakar C., Karaman H.I., Baba A., Sengünel F. Effect of high aluminum concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2010; 58(4): 935–44. DOI: 10.1007/s00244-009-9435-3.
113. Qutranji L., Alkayyali T., Alkhateeb W. et al. Evaluation of the Relationship Between Environmental Factors, Nutrition, and Metabolic Changes in Children Diagnosed with Autism in North Cyprus: A Case-Control Study. *Cureus.* 2021; 13(8): e17016. DOI: 10.7759/cureus.17016.
114. Рустембекова С.А. Полимикроэлементоз в патогенезе, диагностике и лечении аутоиммунного тиреоидита у больных разных возрастных групп. Дисс. ... д.м.н. М.: РГМУ; 2012.
115. Stojšavljević A., Rovčanin B., Jagodić J., Radojković D.D. et al. Significance of Arsenic and Lead in Hashimoto's Thyroiditis Demonstrated on Thyroid Tissue, Blood, and Urine Samples. *Environ. Res.* 2020; 186: 109538.
116. Gaitan E. Environmental Goitrogens. In: Braverman L.E. (Ed.) *Diseases of the Thyroid. Contemporary Endocrinology, vol 2. Humana Press: Totowa.* 1997; 331. DOI.org/10.1007/978-1-4757-2594-0\_16.
117. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013: 965212. DOI: 10.1155/2013/965212.
118. Шинкаркина А.П., Жлоба А.А., Подгородниченко В.К. и др. Сравнительное изучение иммунологических (антимикросомальные антитела) и цитогенетических показателей у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях Брянской области. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1997; 37(3): 404.
119. Чернишов В.П., Вихованець І.В., Антипкін Ю.Г., Клименко О.П. Взаємозв'язок між фенотипом лімфоцитів периферичної крові та даними ультразвукового дослідження щитовидної залози у дітей та підлітків, які зазнали проміння внаслідок аварії на ЧАЕС. *Лік. справа.* 2001; (1): 23–7.
120. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В. и др. Аутоиммунный тиреоидит — актуальная проблема современной эндокринологии. *Вестн. С.-Петербургск. ун-та. Сер. 11. Медицина.* 2006; 2: 3–25.
121. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопрофилактики и йодотерапии. *Чернобыль: 25 лет спустя. Материалы Всерос. научн.-практич. конф. с междунар. участием 8 апреля 2011 г. СПб.: ВиТ-принт; 2011: 320–2.*
122. HTDS Management Team. *Hanford thyroid disease study final report.* Seattle, WA: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 2002.
123. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и климат (клинико-патофизиологические размышления). *Медицина — XXI век.* 2007; 9: 72–8.
124. Bagchi N. Brown T-R., Parish P. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US Community. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 785–7.
125. Starchl C., Scherkl M., Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1755. DOI: 10.3390/nu13061755.
126. Das G., Taylor P.N., Javadi H. et al. Seasonal variation of vitamin D and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population. *Endocr Pract.* 2018; 24: 53–9. DOI: 10.4158/EP-2017-0058.
127. Strum J.M. Alterations within the rat thyroid gland during vitamin A deficiency. *Am J Anat.* 1979; 156: 169–81.
128. Oba K., Kimura S. Effects of vitamin A deficiency on thyroid function and serum thyroxine levels in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1980; 26: 327–34.
129. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev.* 2002; 60: 374–7.
130. Burger A.G. Environment and thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2004; 89(4): 1526–8.
131. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека.* 2012; 1: 3–11.
132. Rodahl K., Bang G. Thyroid Activity in Men Exposed to Cold. *Arctic Aeromedical Laboratory, Ladd Air Force Base. Alaska. Technical Report 57-36.* 1957.
133. Rodahl K. Human Acclimatization to Cold. *Ladd Air Force Base: Arctic Aeromedical Laboratory. Technical Report 57-21.* 1957.
134. Do N., Mino L., Merriam G.R. et al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3' — Triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1529–33.
135. Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Горенко И.Н., Попкова В.А. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания. *Экология человека.* 2016; 2: 36–41.
136. Горенко И.Н. Уровни антител к тканям щитовидной железы у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей арктической зоны Российской Федерации. *Клин. лаб. диагност.* 2019; 64(9): 541–5.
137. Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области. *Экология человека.* 2018; 9: 36–41.
138. Горенко И.Н. Тиреоидные гормоны и аутоантитела у представителей различных национальностей арктической зоны Российской Федерации. *Журнал медико-биологических исследований.* 2020; 8(1): 14–22.
139. Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А. и др. Фотопериодическая вариация гормонов щитовидной железы и аутоантител у мужчин Европейского Севера. *Якутский медицинский журнал.* 2020; 2(70): 77–80.
140. Аленикова А.Э. Эндокринный профиль местных и приезжих мужчин — жителей г. Архангельска в различные световые периоды года. *Экология человека.* 2009; 7: 56–60.
141. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Реактивность системы гипоталамо-щитовидная железа с учетом изменения температуры воздуха. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2009; 2(25): 129–30.
142. Аленикова А.Э. Реактивность эндокринной системы мужчин при различных погодных и геофизических факторах Европейского

- Севера. Дисс. ... к.б.н. Архангельск: С(А)ФУ им. М.В. Ломоносова; 2014.
143. Типисова Е.В., Киприянова К.Е., Горенко И.Н. и др. Содержание дофамина и гормонов системы гипофиз–щитовидная железа в крови у кочующего, оседлого и местного населения Арктики. *Клин. лаб. диагност.* 2017; 62(5): 291–6.
  144. Коровин А.Е. Нарушения и расстройства адаптации у военнослужащих в условиях Арктики. Отчет по НИР-2, шифр «Кольксит-2». СПб.: ВМедА; 2017.
  145. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике. *Арктика: экология и экономика.* 2015; 1(17): 70–5.
  146. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101364. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101364.
  147. Соболевская П.А., Строев Ю.И., Утехин В.И. и др. Энцефалопатия Хасимото: этиоэпидемиологическая и клинико-патофизиологическая характеристики. *Клин. патофизиол.* 2021; 27(3): 20–32.
  10. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99: 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
  11. Endocrine Society. Endocrine facts and figures: Thyroid. Available at: <https://www.endocrine.org/topics/thyroid-disorders-and-cancer/facts-and-figures2015> (accessed: 16.02.2022).
  12. Amendt T., Jumaa H. Adaptive tolerance: Protection through self-recognition. *Bioessays.* 2022; Jan 4:e2100236. DOI: 10.1002/bies.202100236.
  13. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9.
  14. Agapov M.M., Artamonova I.N., Ahmetgareeva A.R. et al. 125 let posle «fiziologicheskogo vospaleniya» po I. I. Mechnikovu i nashi 15 let izucheniya paradoksov antitiroidnogo autoimmuniteta. [125 years after «physiological inflammation» by I. I. Mechnikov and our 15 years of studying the paradoxes of antithyroid autoimmunity]. *Clin. Pathophysiol.* 2016; 22(4): 42–61. (in Russian)
  15. Ahmetgareeva A.R., Stroev Y.I., Churilov L.P., Yakovenko A.O. Osobennosti antitiroidnogo autoimmuniteta pri bolezni Hasimoto. [Features of antithyroid autoimmunity in Hashimoto's disease]. *Health — Basis of Human Potential. Problems and Ways to Solve Them.* 2016; 11: 501–10. (in Russian)
  16. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Analiticheskij obzor rezul'tatov monitoringa osnovnykh epidemiologicheskikh harakteristik jododeficitnykh zabolevanij u naseleniya Rossijskoj Federacii za period 2009–2018 gg. [Analytical review of the results of monitoring the main epidemiological characteristics of iodine deficiency diseases in the population of the Russian Federation for the period 2009–2018]. *Probl. endokrinol. Moscow.* 2021; 67: 10–9. DOI: 10.14341/PROBL12433-9915. (in Russian)
  17. Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenuto S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One.* 2013; 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0055450.
  18. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D.M. et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun.* 2020; 3. DOI: 10.1016/J.JTAUTO.2020.100038.
  19. Vernadsky V.I. Geokhimiya joda i broma [Geochemistry of iodine and bromine]. Moscow: Nauka Publ.; 1967. (in Russian)
  20. Vernadsky V.I. Himicheskie elementy, ih klassifikaciya i formy nahozhdeniya v zemnoj kore [Chemical elements, their classification and forms of presence in the earth's crust]. Omnibus Edition. V. 1 Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publishers; 1954. (in Russian)
  21. Fersman A.E. Oчерки po mineralogii i geohimii [Essays on Mineralogy and Geochemistry]. 2<sup>nd</sup> Ed. Moscow: Nauka Publishers; 1972. (in Russian)
  22. Pearlmans A., Seaborg G.T. Sinteticheskie elementy [Synthetic Elements. Transl. from English]. Novaya himiya Publ.: Moscow, 1959. (in Russian)
  23. Crockford S.J. Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell-cell signaling. *Integrat. Compar. Biol.* 2009; 49: 155–66.

## REFERENCES

1. Barsuk-Moiseev F.I. O vliyaniy vozduha, vremyon goda i meteorov na zdorov'e chelovecheskoe. [On the influence of air, seasons and meteors on human health]. Moscow: Emperor's Moscow University Publishers; 1801. (in Russian)
2. Vinogradov A.P. Geokhimiya redkih i rasseyannykh himicheskikh elementov v pochvah [Geochemistry of rare and trace chemical elements in soils]. 2<sup>nd</sup> Ed. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publishers; 1957. (in Russian)
3. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33. DOI: 10.1016/J.BEEM.2019.101367.
4. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 391–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
5. Petunina N.A., Gerasimov G.A. Autoimmunnyj tireoidit: sovremennye predstavleniya ob etiologii, patogeneze, diagnostike i lechenii (lekciya) [Autoimmune thyroiditis: Current concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (lecture)]. *Probl. endokrinol. Moscow.* 1997; 43(4): 30–3. (in Russian)
6. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology: National guidelines]. Eds: I. I. Dedov, G. A. Mel'nichenko. 2<sup>nd</sup> Ed., improved. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2021. (in Russian)
7. Kravchenko V.I., Tovkay O.A., Rakov O.V., Tronko M.D. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2021; 17: 136–44. DOI: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
8. McLeod D.S.A., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42: 252–65. DOI: 10.1007/S12020-012-9703-2.
9. McGrogan A., Seaman H., Wright J.W., De Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 2008; 69: 687–96. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.

24. Mohnach V.O. Jod i problemy zhizni [Iodine and problems of life]. Leningrad: Nauka Publ.; 1974. (in Russian)
25. Kobayashi K., Ponnampertuma C. Trace elements in chemical evolution. *J. Origins Life Evol.* 1985; (16): 41–55.
26. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390: 1550–62.
27. Mendes D., Alves C., Silverio N., Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid J.* 2019; 8: 130–43.
28. Sundbeck G., Lundberg P-A., Lindstedt G. et al. Incidence and Prevalence of Thyroid Disease in Elderly Women: Results from the Longitudinal Population Study of Elderly People in Göteborg, Sweden. *Age Ageing.* 1991; 20: 291–8. DOI: 10.1093/AGEING/20.4.291.
29. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity.* 2006; 39: 497–503. DOI: 10.1080/08916930600907913.
30. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(1-2): 97–103. DOI: 10.1016/s1568-9972(01)00016-7.
31. Stroev Y.I., Churilov L.P. Autoimmunnyj tiroidit Hasimoto, ego posledstviya i komorbidnost' [Autoimmune Hashimoto's thyroiditis, its consequences and comorbidity]. In: Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachej obshchej praktiki [Guide in Autoimmune Diseases for General Medical Practice]. Eds: Shoenfeld Y., Meroni P.L., Churilov L.P. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI Publ.; 2017: 298–325. (in Russian)
32. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2783–93. DOI: 10.1056/NEJM0A054022.
33. Teng X., Shan Z., Chen Y. et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164: 943–50. DOI: 10.1530/EJE-10-1041.
34. Shan Z., Chen L., Lian X. et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders after Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid.* 2016; 26: 1125–30. DOI: 10.1089/THY.2015.0613.
35. Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173722. DOI: 10.1371/journal.pone.0173722.
36. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47 (10): 721–6.
37. Churilov L.P. Nezamenimye faktory pitaniya i zdorov'e. XIII. Tablitsa Mendeleeva v organizme: metally i nemetally [Essential Nutrients and Health. XIII. Mendeleev's Table in the Body: Metals and Non-metals]. *Diabet. Obraz zhizni.* 2017; 4: 13–6. (in Russian)
38. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018; 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
39. Köhrle J. Selenium in Endocrinology-Selenoprotein-Related Diseases, Population Studies, and Epidemiological Evidence. *Endocrinology.* 2021; 162(2): bqaa228. DOI: 10.1210/endo/bqaa228.
40. Barrett P., Ebling F.J., Schuhler S. et al. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology.* 2007; 148(8): 3608–17. DOI: 10.1210/en.2007-0316.
41. Bao R., Onishi K.G., Tolla E. et al. Genome sequencing and transcriptome analyses of the Siberian hamster hypothalamus identify mechanisms for seasonal energy balance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(26): 13116–21. DOI: 10.1073/pnas.1902896116.
42. Kalsbeek A., Fliers E., Franke A.N. et al. Connections between the suprachiasmatic nucleus and the thyroid gland as revealed by lesioning and viral tracing techniques in the rat. *Endocrinology.* 2000; 141(10): 3832–41. DOI: 10.1210/endo.141.10.7709.
43. Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab Press.* 2015; 1. DOI: 10.1210/jc.2015-2222.
44. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016; 26: 1681–92.
45. Vasiliu I., Ciobanu-Apostol D.G., Armasu I. et al. Protective role of selenium on thyroid morphology in iodine-induced autoimmune thyroiditis in Wistar rats. *Exp Ther Med.* 2020; 20(4): 3425–37. DOI: 10.3892/etm.2020.9029.
46. McLachlan S.M., Aliesky H., Banuelos B. et al. Variable Effects of Dietary Selenium in Mice That Spontaneously Develop a Spectrum of Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology.* 2017; 158: 3754–64.
47. Filipowicz D., Majewska K., Kalantarova A. et al. The rationale for selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis, according to the current state of knowledge. *Endokrynol Pol.* 2021; 72(2): 153–62. DOI: 10.5603/EP.a2021.0017.
48. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1256–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
49. Zimmermann M.B., Hurrell R.F. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007; 370: 511–20.
50. Zimmermann M.B., Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid.* 2002; 12: 867–78.
51. O'Kane M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2018; 76: 418–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008.
52. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function. *Br Med Bull.* 1999; 55: 658–68.
53. Olin K.L., Walter R.M., Keen C.L. Copper deficiency affects selenogluthathione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 654–8.
54. Chen M.D., Lin P.Y., Lin W.H. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 61: 89–96.
55. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyńska-Dziduszko K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism-A Literature Review (2001–2021). *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10147. DOI: 10.3390/ijms221810147.



56. Khan S.Z.A., Lungba R.M., Ajibawo-Aganbi U. et al. Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism? *Cureus*. 2020; 12(10): e11008. DOI: 10.7759/cureus.11008. PMID: 33094039; PMCID: PMC7574993.
57. Soldin O.P., Aschner M. Effects of Manganese on Thyroid Hormone Homeostasis: Potential Links. *NeuroToxicology*. 2007; 28: 951–6.
58. Kherad-Pisheh Z., Mirzaei M., Mahvi A.H. et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case-Control Study. *Sci. Rep.* 2018; 8: 2674.
59. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219–48.
60. Okamura K., Nakashima T., Ueda K. et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol.* 1987; 16(4): 545–9. DOI: 10.1093/ije/16.4.545.
61. Lanas A., Letelier C., Caamaño E. et al. Alta frecuencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2010; 138(1): 15–21.
62. Wang X., Mo Z., Mao G. et al. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study. *Sci Reports*. 2021; 11: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-020-80248-7.
63. Fountoulakis S., Philippou G., Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)*. 2007; 6(1): 25–35.
64. Harach H.R., Ceballos G.A. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008; 19(4): 209–20. DOI: 10.1007/s12022-008-9038-y.
65. Laurberg P., Andersen S., Pedersen I.B. et al. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. *Hormones (Athens)*. 2013; 12(1): 30–8. DOI: 10.1007/BF03401284.
66. Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(3): 293–9. DOI: 10.1530/EJE-08-0192.
67. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38. DOI: 10.1007/s12026-021-09192-6.
68. Fernando R.F., Chandrasinghe P.C., Pathmeswaran A.A. The prevalence of autoimmune thyroiditis after universal salt iodisation in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2012; 57(3): 116–9. DOI: 10.4038/cmj.v57i3.4702.
69. Peng N.C., Shi L.X., Zhang Q. et al. An epidemiological survey of the prevalence of thyroid diseases in mild iodine deficiency city after salt iodization. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52(1): 16–20. [Chinese].
70. Wan S., Qu M., Wu H. et al. Autoimmune thyroid diseases after 25 years of universal salt iodisation: an epidemiological study of Chinese adults in areas with different water iodine levels. *Br J Nutr.* 2020; 124(8): 853–64. DOI: 10.1017/S0007114520001786.
71. Hong A., Stokes B., Otahal P. et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2017; 87(4): 386–93.
72. Khattak R.M., Ittermann T., Nauck M. et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016; 14: 39.
73. Marwaha R.K., Tandon N., Karak A.K. et al. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10): 3798–802. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6924.
74. Sidibé el H. Thyroéopathies en Afrique subsaharienne. *Sante*. 2007; 17(1): 33–9.
75. Xia N., Chen G., Liu M. et al. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6): 4049–54. DOI: 10.3892/etm.2016.38546.
76. Schröder-van der Elst J.P., Smit J.W., Romijn H.A., van der Heide D. Dietary flavonoids and iodine metabolism. *Biofactors*. 2003; 19(3-4): 171–6. DOI: 10.1002/biof.5520190310.
77. Malaguarrera R., Vella V., Nicolosi M.L., Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 314. DOI: 10.3389/fendo.2017.00314.
78. Blank M., Shoenfeld Y. Helminth-Related Tuftsin-Phosphorylcholine Compound and its Interplay with Autoimmune Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(3): 158–62.
79. Raizada N. Helminths and Endocrinology. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. (Eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
80. Nagayama Y., McLachlan S.M., Rapoport B., Oishi K. Graves' hyperthyroidism and the hygiene hypothesis in a mouse model. *Endocrinology*. 2004; 145(11): 5075–9. DOI: 10.1210/en.2004-0683.
81. Ganga G., Varshney J.P., Sharma R.L., Varshney V.P. Kalicharan null. Effect of *Fasciola gigantica* infection on adrenal and thyroid glands of riverine buffaloes. *Res. Vet. Sci.* 2007; 82(1): 61–7.
82. Yue S., Min L. *Strongyloides stercoralis* infection with hypothyroidism: one case report. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2017; 29(3): 393–4 (in Chinese).
83. Ogbera A.O., Anaba E. Protozoa and Endocrine Dysfunction. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
84. Hoyl C., Niedmann G., Parada J. Toxoplasmosis y afecciones tiroideas. *Rev Med Chil.* 1963; 91: 646–9.
85. Stahl W., Kaneda Y. Impaired thyroid function in murine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1998; 117 (Pt 3): 217–22. DOI: 10.1017/s003118209800300x.
86. Alvarado-Esquivel C., Ramos-Nevarez A., Guido-Arreola C.A. et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and thyroid dysfunction: a case-control seroprevalence study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 826. DOI: 10.1186/s12879-019-4450-0.
87. Kaňková Š., Procházková L., Flegr J. et al. Effects of latent toxoplasmosis on autoimmune thyroid diseases in pregnancy. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110878. DOI: 10.1371/journal.pone.0110878.

88. Zangiabadian M., Mirsaedi M., Pooyafar M.H. et al. Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(4): 682–7. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
89. Chesnokova M.V., Klimov V.T., Nikitin A.Ya. et al. Analiz epidemiologicheskoy situatsii po psevdotuberkulezu i kischechnomu iersiniozu v rossii i prognoz zabolevaemosti na srednesrochnuyu perspektivu [Analysis of the epidemiological situation of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis in Russia and the forecast of incidence in the medium term]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO*. 2018; 9 (306): 59–64. (in Russian)
90. Heidari Z., Jami M. Parvovirus B19 Infection Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Adults. *Int J Endocrinol Metab*. 2021; 19(4): e115592. DOI: 10.5812/ijem.115592.
91. Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(5): 418–24. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.
92. Shukla S.K., Singh G., Ahmad S., Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog*. 2018; 116: 279–88. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
93. Cristinel Badiu D., Popescu G.C., Zgura A. et al. A Prospective Observational Study of 42 Patients with COVID-19 infection and a History of Hepatitis C Virus Infection and Thyroid Disease with Follow-Up Thyroid Function and Autoantibody Testing. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e935075. DOI: 10.12659/MSM.935075.
94. Varol A.C., Hatice U., Gorgun S. COVID-19 and Hashimoto's Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021; 67(5): 640. DOI: 10.1590/1806-9282.20210242.
95. Knack R.S., Hanada T., Knack R.S., Mayr K. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(8): e244909. DOI: 10.1136/bcr-2021-244909.
96. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021; 62(5): 265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
97. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Aly Abdelhamid M. Thyroid disease and COVID-19 infection: Case series. *Clin Case Rep*. 2021; 9(6): e04225. DOI: 10.1002/ccr3.4225.
98. Dow C.T. Proposing BCG Vaccination for *Mycobacterium avium* ss. paratuberculosis (MAP) Associated Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2020; 8(2): 212. DOI: 10.3390/microorganisms8020212.
99. Hassel C., Mirand A., Farkas A. et al. HFMD French Study Network. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup. *J Virol*. 2017; 91(18): e00630-17. DOI: 10.1128/JVI.00630-17.
100. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7824–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
101. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *BioMed Pharmacother* 2017; 95: 865–74. 10.1016/j.biopha.2017.08.101.
102. Docimo G., Cangiano A., Romano R.M. et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529.
103. de Freitas C.U., Grimaldi Campos R.A., Rodrigues Silva M.A. et al. Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ Res*. 2010; 110(1): 112–7. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.009.
104. Spaulding S.W. The possible roles of environmental factors and the aryl hydrocarbon receptor in the prevalence of thyroid diseases in Vietnam era veterans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(5): 315–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834a8764.
105. Koutaki D., Paltoglou G., Vourdoumpa A., Charmandari E. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients*. 2021; 14(1): 168. DOI: 10.3390/nu14010168.
106. Sarkar A., Knight J.C., Babichuk N.A., Muly S. Skewed distribution of hypothyroidism in the coastal communities of Newfoundland, Canada. *Environ Int*. 2015; 83: 171–5. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.017.
107. Benvenega S., Elia G., Ragusa F. et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(1): 101377. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101377.
108. Soprun L.A., Akulin I.M., Gvozdeckii A.N. et al. Mikroelementy i regional'naya chastota autoimmunnogo zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy sredi detej Rossii [Trace elements and regional frequency of autoimmune thyroid disease among children in Russia]. *Biosfera*. 2019; 11(4): 201–10. (in Russian).
109. Costagliola S., Many M.C., Stalmans-Falys M. et al. Recombinant thyrotropin receptor and the induction of autoimmune thyroid disease in BALB/c mice: a new animal model. *Endocrinology*. 1994; 135(5): 2150–9. DOI: 10.1210/endo.135.5.7956939.
110. Orihuela D. Aluminium effects on thyroid gland function: iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorg Biochem*. 2011; 105(11): 1464–8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.08.004.
111. Willame C., Rosillon D., Zima J. et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(11): 2862–71. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199308.
112. Bakar C., Karaman H.I., Baba A., Sengünalp F. Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010; 58(4): 935–44. DOI: 10.1007/s00244-009-9435-3.
113. Qutranji L., Alkayyali T., Alkhateeb W. et al. Evaluation of the Relationship Between Environmental Factors, Nutrition, and Metabolic Changes in Children Diagnosed with Autism in North Cyprus: A Case-Control Study. *Cureus*. 2021; 13(8): e17016. DOI: 10.7759/cureus.17016.
114. Rustembekova S.A. Polimikroelementoz v patogeneze, diagnostike i lechenii autoimmunnogo tireoidita u bol'nyh raznyh vozrastnyh grupp. D. Sci. Thesis (Medicine). [Polymicroelementosis in the pathogen-

- esis, diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in patients of different age groups]. Moscow: RGMU Publ.; 2012. (in Russian)
115. Stojasavljević A., Rovčanin B., Jagodić J., Radojković D.D. et al. Significance of Arsenic and Lead in Hashimoto's Thyroiditis Demonstrated on Thyroid Tissue, Blood, and Urine Samples. *Environ. Res.* 2020; 186: 109538.
  116. Gaitan E. Environmental Goitrogens. In: Braverman L.E. (Ed.) *Diseases of the Thyroid. Contemporary Endocrinology*, vol 2. Humana Press: Totowa. 1997; 331. DOI.org/10.1007/978-1-4757-2594-0\_16.
  117. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013: 965212. DOI: 10.1155/2013/965212.
  118. Shinkarkina A.P., Zhloba A.A., Podgorodnichewko V.K. et al. Sravnitel'noe izuchenie immunologicheskikh (antimikrosomal'nykh antitel) i tsitogeneticheskikh pokazatelei u detei, prozhivaiushchikh na radioaktivno zagriaznennykh territoriakh Brianskoj oblasti [Comparative study of the immunological (regarding antimicrobial antibodies) and cytogenetic parameters in children residing at the territories of Bryanskaya region polluted with radionuclides]. *Radiats Biol Radioecol.* 1997; 37(3): 404–7. (in Russian)
  119. Chernyshov V.P., Vykhoanets' Ie.V., Antypkin Iu.H., Klimenko O.P. Vzaiemoz'iazok mizh fenotipom limfotsytiv peryferichnoji krovi ta danymy ul'trazvukovoho doslidzhennia shchytovodnoji zalozy u ditei ta pidlitkiv, iaki zaznali oprominennia vnaslidok avarii na ChAES [Interrelations of the peripheral blood lymphocytes' phenotype and data of ultrasound thyroid monitoring in children and adolescents exposed to irradiation after ChAES disaster]. *Lik Sprava.* 2001; (1): 23–7. (in Ukrainian)
  120. Churilov L.P., Stroeve Y.I., Smirnov V.V. et al. Autoimmunnyj tiroidit — aktual'naya problema sovremennoj endokrinologii [Autoimmune thyroiditis — an actual problem of current endocrinology]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine.* 2006; 2: 3–25. (in Russian)
  121. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Ekho Chernobylya v Rossii: problemy jodoprofilaktiki i jodoterapii. Chernobyl': 25 let spustya [Echo of Chernobyl in Russia: Problems of iodine prophylaxis and iodine therapy. Chernobyl': 25 years later]. *Proceedings of the All-Russia's Scientific and Practical Conference with International Contribution.* 8 April, 2011. Saint Petersburg: ViT-print Agency Publ.; 2011: 320–2. (in Russian)
  122. HTDS Management Team. Hanford thyroid disease study final report. Seattle, WA: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 2002.
  123. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Shchitovidnaya zheleza i klimat (kliniko-patofiziologicheskie razmyshleniya) [The Thyroid and Climate (Clinico-pathophysiological Reflections)]. *Med.-XXI.* 2007; 9:72–8. (in Russian)
  124. Bagchi N., Brown T-R., Parish P. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US Community. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 785–7.
  125. Starchl C., Scherkl M., Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1755. DOI: 10.3390/nu13061755.
  126. Das G., Taylor P.N., Javaid H. et al. Seasonal variation of vitamin D and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population. *Endocr Pract.* 2018; 24: 53–9. DOI: 10.4158/EP-2017-0058.
  127. Strum J.M. Alterations within the rat thyroid gland during vitamin A deficiency. *Am J Anat.* 1979; 156: 169–81.
  128. Oba K., Kimura S. Effects of vitamin A deficiency on thyroid function and serum thyroxine levels in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1980; 26: 327–34.
  129. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev.* 2002; 60: 374–7.
  130. Burger A.G. Environment and thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2004; 89(4): 1526–8.
  131. Hasnulin V.I., Hasnulin P.V. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmah formirovaniya severnogo stressa u cheloveka v vysokih shirotah [Current ideas about the mechanisms of formation of Northern stress in humans at high latitudes]. *Ekologiya cheloveka.* 2012; 1: 3–11. (in Russian)
  132. Rodahl K., Bang G. Thyroid Activity in Men Exposed to Cold. Arctic Aeromedical Laboratory, Ladd Air Force Base. Alaska. Technical Report 57-36. 1957.
  133. Rodahl. K. Human Acclimatization to Cold. Ladd Air Force Base: Arctic Aeromedical Laboratory. Technical Report 57-21. 1957.
  134. Do N., Mino L., Merriam G.R. et al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3' – Triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1529–33.
  135. Tipisova E.V., Elfimova A.E., Gorenko I.N., Popkova V.A. Endokrinnyj profil' muzhskogo naseleniya Rossii v zavisimosti ot geograficheskoi shiroti prozhivaniya [Endocrine profile of the male population of Russia depending on the geographical latitude of residence]. *Ekologiya cheloveka.* 2016; 2: 36–41. (in Russian)
  136. Gorenko I.N. Urovni antitel k tkanyam shchitovidnoj zhelezy u eutireoidnyh muzhchin i zhenshchin, zhitelej arkticheskoi zony Rossijskoj Federacii [Levels of antibodies to thyroid tissues in euthyroid men and women, residents of the Arctic zone of the Russian Federation]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 2019; 64(9): 541–5. (in Russian)
  137. Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Tireoidnye gormony i uroven' antitel u zdorovyh zhitelej Arhangel'skoj oblasti [Thyroid hormones and antibody levels in healthy residents of the Arkhangelsk region]. *Ekologiya cheloveka.* 2018; 9: 36–41. (in Russian)
  138. Gorenko I.N. Tireoidnye gormony i autoantitela u predstavitelej razlichnyh nacional'nostej arkticheskoi zony Rossijskoj Federacii [Thyroid hormones and autoantibodies in representatives of various nationalities of the Arctic zone of the Russian Federation]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij.* 2020; 8(1): 14–22. (in Russian)
  139. Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Popkova V.A. et al. Fotoperiodicheskaya variaciya gormonov shchitovidnoj zhelezy i autoantitel u muzhchin Evropejskogo Severa [Photoperiodic variation of thyroid hormones and autoantibodies in men of the European

- North]. Yakutskij medicinskij zhurnal. 2020; 2 (70): 77–80. (in Russian)
140. Alenikova A.E. Endokrinniy profil' mestnyh i priezhzhih muzhchin — zhitelej g. Arhangel'ska v razlichnye svetovye periody goda. [Endocrine profile of local and visiting men — residents of the city of Arkhangelsk in different light periods of the year]. *Ekologiya cheloveka*. 2009; 7: 56–60. (in Russian)
141. Alenikova A.E., Tipisova E.V. Reaktivnost' sistemy gipofiz–shchitovidnaya zheleza s uchedom izmeneniya temperatury vozduha [Reactivity of the pituitary-thyroid gland system, taking into account changes in air temperature]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2009; 2 (25): 129–30. (in Russian)
142. Alenikova A.E. Reaktivnost' endokrinnoj sistemy muzhchin pri razlichnyh pogodnyh i geofizicheskikh faktorah Evropejskogo Severa. Ph. D. Thesis (Biology) [Reactivity of the endocrine system of men under various weather and geophysical factors of the European North] Arhangel'sk: MV Lomonosov S(A)FU Publ.; 2014. (in Russian)
143. Tipisova E.V., Kipriyanova K.E., Gorenko I.N. et al. Soderzhanie dofamina i gormonov sistemy gipofiz-shchitovidnaya zheleza v krovi u kochuyushchego, osedlogo i mestnogo naseleniya Arktiki [The content of dopamine and hormones of the pituitary-thyroid gland system in the blood of the nomadic, settled and local population of the Arctic]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(5): 291–6. (in Russian)
144. Korovin A.E. Narusheniya i rasstrojstva adaptacii u voennosluzhashchih v usloviyah Arktiki. Otchet po NIR-2, shifr «Kolksit-2». [Violations and disorders of adaptation in military personnel in the Arctic. Research Report-2, code: «Kolksit-2»]. Saint Petersburg: SM Kirov Military Medical Academy Publ.; 2017. (in Russian)
145. Solonin Yu.G., Bojko E.R. Mediko-fiziologicheskie aspekty zhiznedeyatel'nosti v Arktike. [Medical and physiological aspects of life in the Arctic]. *Arktika: ekologiya i ekonomika*. 2015; 1(17): 70–5. (in Russian)
146. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33(6): 101364. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101364.
147. Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I., Utekhin V.J. et al. Encefalopatiya Hasimoto: etioepidemiologicheskaya i kliniko-patofiziologicheskaya harakteristiki [Hashimoto's encephalopathy: etioepidemiological, clinical and pathophysiological characteristics]. *Clin. Pathophysiol*. 2021; 27(3): 20–32. (in Russian)

УДК 618.13+617.5+611.96+618.5-06-07-089.15  
DOI: 10.56871/2978.2022.82.99.007

## КЛЕТЧАТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА ЖЕНСКОГО МАЛОГО ТАЗА

© Наталья Рафаиловна Карелина, Алена Сергеевна Уварова, Аида Равильевна Хисамутдинова, Марина Аркадьевна Зимина, Линард Юрьевич Артюх

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Наталья Рафаиловна Карелина — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека.  
E-mail: karelina\_nr@mail.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.03.2022

Принята к печати: 18.05.2022

---

**Резюме.** В статье подробно рассмотрены топографо-анатомические соотношения между костями, мышцами, сосудами и нервами и их участие в формировании клетчаточных пространств малого таза женщин. Целостное понимание строения таза женщины, а также синтопии органов малого таза и иннервации с кровоснабжением помогает акушерам-гинекологам правильно и безопасно проводить манипуляции в данной топографической области. Их тесная взаимосвязь и четкое представление о содержимом предоставляют возможность для хирургической бригады добиться желаемого успеха даже при малоинвазивном доступе. Сложность изучения этой темы заключается в дефиците и неактуальности информации. Исходя из современных классификаций, полость малого таза разделяется на брюшинный, подбрюшинный и промежностный отделы. Соответственно каждому отделу рассмотрены клетчаточные пространства, которые в свою очередь разделяются на парие- тальные и висцеральные. Следует понимать, что каждое клетчаточное пространство имеет взаимосвязь не только с полостью таза, но и с другими топографическими областями (брюшная полость, передняя и задняя поверхности бедра). По итогам изучения литературных источников, а также оперативных вмешательств, был составлен план строения клетчаточных пространств малого таза женщины, представленный в статье.

**Ключевые слова:** женский малый таз; клетчаточные пространства; анатомия человека; лекция.

---

## CELLULAR SPACES OF THE FEMALE PELVIS

© Natalia R. Karelina, Alyona S. Uvarova, Aida R. Hisamutdinova, Marina A. Zimina, Linard Yu. Artyukh

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Natalia R. Karelina — MD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy. E-mail: karelina\_nr@mail.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

---

**Abstract.** The article discusses in detail the topographic and anatomical relationships between bones, muscles, vessels and nerves and their participation in the formation of the pelvis spaces of the women pelvis. A holistic understanding of the female pelvis and the pelvic synthopy and innervation with blood supply helps obstetricians to correctly and safely perform manipulations in this topographic area. Their close relationship and clear understanding of the contents provide an opportunity for the surgical team to achieve the desired success even with minimally invasive access. The difficulty in studying this topic consists in the scarcity and irrelevance of this information. Based on modern classifications, the pelvic cavity is divided into peritoneal, subperitoneal and perineal compartments. Accordingly, each section is views as a cellularityspace, which, in turn, is divided into parietal and visceral. It should be understood that each of the cervical spaces has a relationship not only with the pelvic cavity, but also with other topographic areas (abdominal cavity, anterior and posterior surfaces of the thigh). Based on the results of the study of the literature, as well as surgical interventions, we made a plan of the structure of the pelvic cellular spaces of a woman's pelvis, presented in the article.

**Key words:** pelvis; pelvic spaces; human anatomy; lecture.

---

**ВВЕДЕНИЕ**

Изучение топографо-анатомических соотношений клетчаточных пространств и фасций малого таза весьма значимо [2, 4, 9, 10, 18, 20, 22] для определения своеобразия течения забрюшинных тазовых абсцессов и флегмон, прогнозов распространения опухолевых процессов, а также необходимо для

проведения успешных лапароскопических операций, дренажа флегмон [1, 3, 6, 12, 26].

В полости малого таза традиционно выделяют брюшинный, подбрюшинный и промежностный (подкожный) отделы малого таза. Брюшинный отдел таза представляет собой нижнюю часть полости брюшины. В состав брюшинного этажа входят участки стенок таза и органов, покрытых брюшиной: ампула

**Female: superior view (peritoneum and loose areolar tissue removed)**

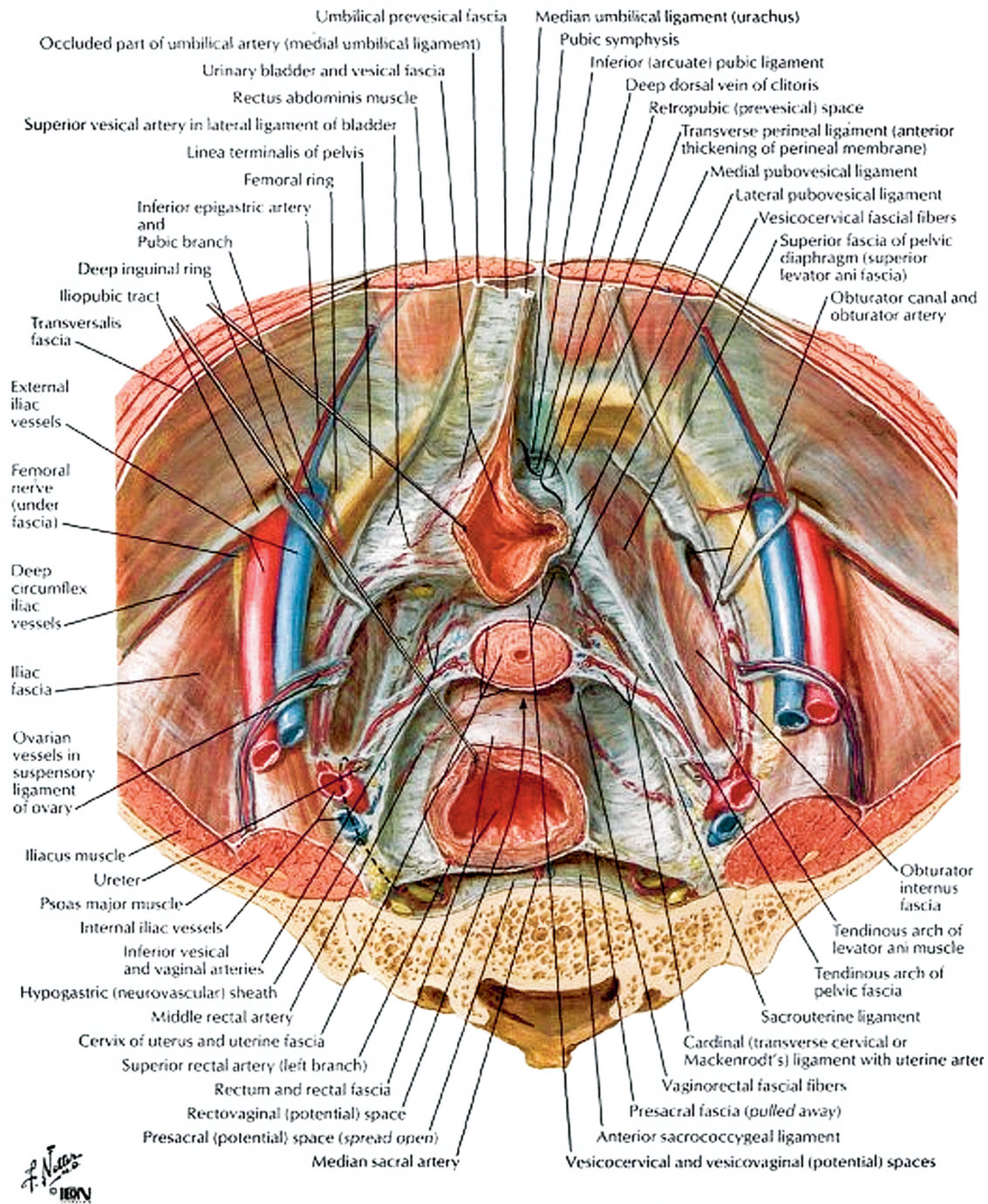


Рис. 1. Ход париетальной брюшины по стенкам и органам малого таза [16]

Fig. 1. The course of the parietal peritoneum along the walls and pelvic organs [16]

прямой кишки, дно мочевого пузыря, дно матки, маточные трубы, верхняя часть заднего свода влагалища. В брюшинную часть полости таза после опорожнения тазовых органов могут спускаться петли тонкой кишки, червеобразный отросток, большой сальник, иногда и поперечная или сигмовидная ободочная кишка [24].

В полости малого таза женщины брюшина переходит с передней стенки живота на мочевой пузырь, образуя поперечную складку, затем покрывает его верхнюю и заднюю стенки. После этого она переходит на переднюю поверхность матки, образуя неглубокое пузырно-маточное углубление, *excavatio vesicouterina* [9].

Покрыв переднюю стенку матки выше шейки, дно, тело и шейку матки сзади, брюшина спускается ниже шейки матки, покрывая задний свод влагалища, и переходит на прямую кишку; при этом образуется глубокое прямокишечно-маточное углубление, *excavatio rectouterina* (пространство Дугласа; Douglas). Прямокишечно-маточное углубление с боков ограничено складками брюшины — *plicae rectouterinae* (Douglas), которые продолжают до передней поверхности крестца. В основании складок заложены мышечно-фиброзные тяжи, *m. et lig. rectouterinum*, играющие важную роль в фиксации матки. Прямокишечно-маточные складки ограничивают латерально глубокие окологлазничные ямки [5, 19].

Благодаря тому, что в пространстве Дугласа [7] брюшина прилежит к заднему своду влагалища, через него можно пальпаторно определять позади-маточные скопления жидкости (кровь, гной, асцитическую жидкость и т.д.) в нижнем этаже полости брюшины. При этом проникновение происходит по правому и левому боковым каналам. Через задний свод влагалища производят пункцию прямокишечно-маточного углубления, что помогает определить состав жидкости и поставить диагноз [17].

У женщин в брюшинном этаже полости малого таза помещаются также яичники, маточные трубы, широкие связки матки. На париетальной брюшине заднебоковой стенки малого таза выделяют яичниковую ямку (рис. 1), *fossa ovarica*, ограниченную сверху *linea terminalis* и наружными подвздошными артерией и веной (*a. et v. iliacaе externae*), сзади и медиально — внутренними подвздошными артерией и веной (*a. et v. iliacaе internae*). Передней границей служит линия тазового прикрепления широкой связки матки. Этот треугольник является внутренним ориентиром для поиска мочеточника (лежит ближе к задней границе) и яичниковой артерии (*a. ovarica*), лежащей более медиально и спереди.

Подбрюшинный отдел таза располагается ниже париетальной брюшины, переходящей со стенок таза на органы, и выше диафрагмы таза. От самой нижней точки прямокишечно-маточного углубления к центру промежности в подбрюшинном этаже во фронтальной плоскости идет прямокишечно-влагалищная фасция, *fascia rectovaginalis* (Denonvillier) (прямокишечно-влагалищная перегородка, *septum rectovaginale*, или брюшино-промежностный апоневроз Денонвиллье–Салищева). Соответственно, верхней стенкой является брюшина, нижней — верхняя фасция диафрагмы таза (*fascia superior diaphragmatic pelvis*), передней, задней и боковыми — парие-

тальный листок тазовой фасции (*fascia endo pelvinas, fascia pelvis parietalis*) [7, 24, 25].

В подбрюшинном этаже располагаются участки органов, не покрытые брюшиной: внебрюшные отделы мочевого пузыря и прямой кишки, шейка матки, верхний отдел влагалища, нижние отделы мочеточников, сосуды, нервы, лимфатические узлы и окружающая их жировая клетчатка. Фасции предбрюшинного отдела таза являются продолжением тазовой фасции (*fascia endo pelvinas, fascia pelvis parietalis*) и разделяются на париетальную и висцеральную фасции [5].

Париетальная тазовая фасция (*fascia pelvis parietalis*) сзади покрывает переднюю поверхность крестца и называется здесь предкрестцовой (*fascia presacralis*). Латеральная пластинка париетальной тазовой фасции (*fascia pelvis parietalis*) по бокам покрывает пристеночные мышцы: грушевидную мышцу, *m. piriformis*, внутреннюю запирательную мышцу, *m. obturatorius internus*, и имеет соответствующие названия: запирательная фасция, фасция грушевидной мышцы (*fascia obturatoria, fascia m. piriformis*). Медиальная пластинка париетальной тазовой фасции спереди продолжается на заднюю поверхность симфиза и верхние ветви лобковых костей, снизу на верхнюю поверхность мышцы, поднимающей задний проход, *m. levator ani*, вплоть до места ее прикрепления и получает название верхней фасции диафрагмы таза (*fascia superior diaphragmatic pelvis*).

Париетальная фасция таза на границе верхней и нижней половин внутренней запирательной мышцы, утолщаясь, образует сухожильную дугу фасции таза (*arcus tendineus m. levatoris ani*), от которой берет начало мышца, поднимающая задний проход (*m. levator ani*) [8, 9]. У дуги боковая часть париетальной фасции дает отростки, покрывающие эту мышцу сверху и снизу, соответственно, верхнюю и нижнюю фасции диафрагмы таза. Медиальные отделы верхней фасции диафрагмы таза у боковых стенок органов (влагалища и прямой кишки) переходят в висцеральную фасцию этих органов. Висцеральная фасция образует для ампулы прямой кишки фасциальное влагалище или капсулу — *capsula ampulae erecti* (*Amussati*). Уплотненная граница между париетальной и висцеральной фасциями, идущая в сагиттальном направлении, называется сухожильной дугой фасции таза, *arcus tendineus fasciae pelvis* [5, 10, 15].

#### КЛЕТЧАТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА МАЛОГО ТАЗА

Клетчаточные пространства малого таза делятся на париетальные и висцеральные [11, 13, 17]. Органы малого таза занимают срединное положение и не соприкасаются непосредственно со стенками таза, от которых их отделяют париетальные пространства (рис. 2). Париетальные пространства располагаются между частями париетальной фасции и висцеральной фасции органов. Таким образом, выделяют следующие клетчаточные пространства: позадилобковое, пельвиоректальное, латеральные париетальные, предкрестцовое [16, 23, 24].

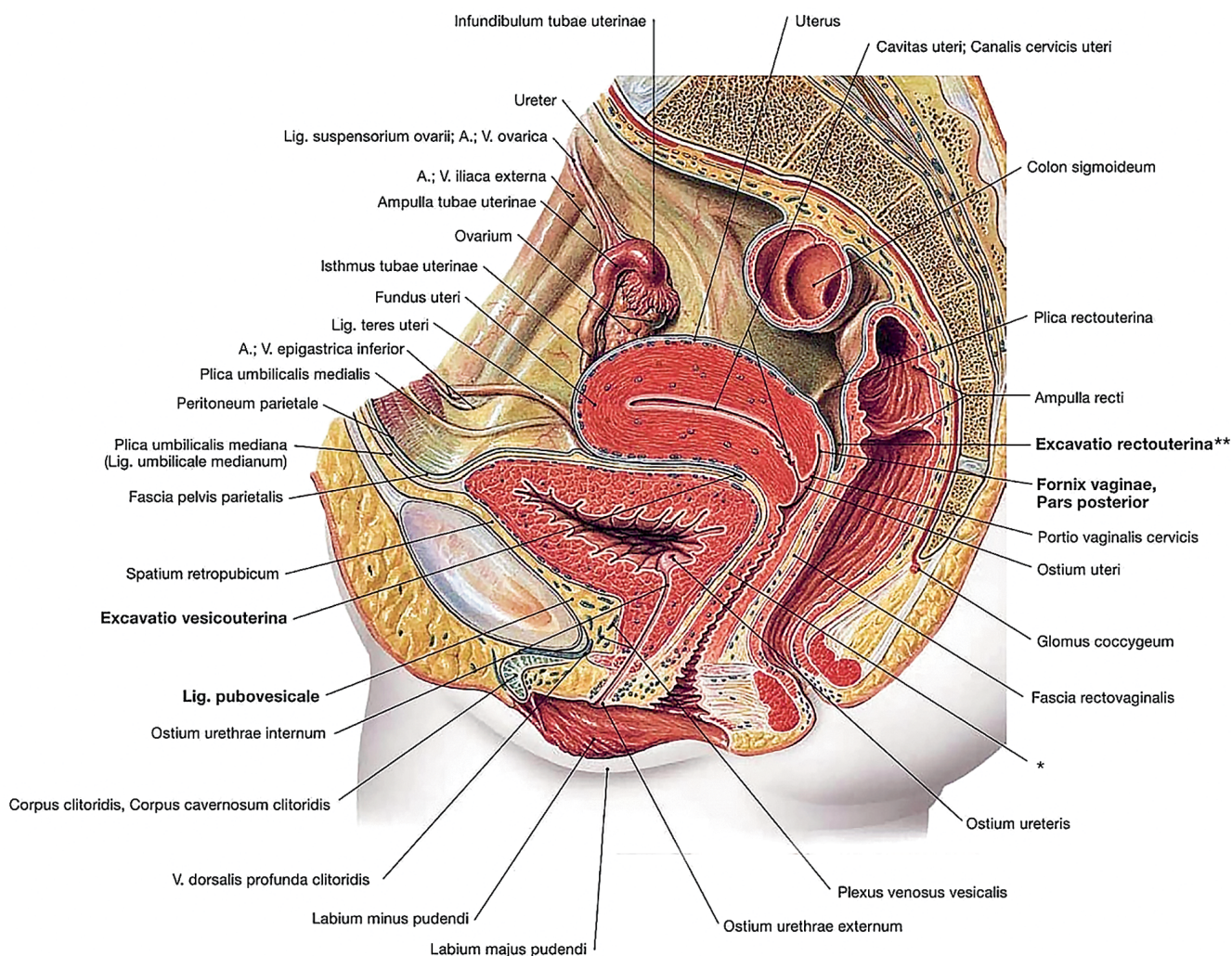


Рис. 2. Сагиттальный разрез области малого таза женщины [27]

Fig. 2. Sagittal incision of the pelvic region of a woman [27]

**Позадилобковое клетчаточное пространство**, *spatium retropubicum*, пространство Ретциуса [10, 21]. Располагается между париетальной фасцией и висцеральной фасцией мочевого пузыря. Передняя стенка: париетальная фасция (поперечная фасция живота, *fascia transversalis*, переходящая книзу в фасцию, покрывающую заднюю поверхность лобковых костей). Задняя стенка: передний листок висцеральной фасции мочевого пузыря. Боковые стенки: боковые заслонки (места прикрепления фасции пупочных артерий к париетальной фасции боковой стенки таза). Боковые заслонки отделяют позадилобковое пространство от боковых клетчаточных пространств. Нижняя стенка: верхняя фасция диафрагмы таза, частично верхняя поверхность фасции мочеполовой диафрагмы (где не смыкаются медиальные пучки мышцы, поднимающей задний проход). На этой стенке находятся лобково-пузырные мышечно-фиброзные связки.

Содержимое позадилобкового клетчаточного пространства: жировая клетчатка, пузырьное венозное сплетение, нижние мочепузырные артерии.

Позадилобковое клетчаточное пространство делится на:

- 1) предпузырное пространство — ограничено спереди лобковым симфизом и ветвями лобковых костей, сзади — предпузырной фасцией;
- 2) предбрюшинное пространство — расположено между предпузырной фасцией и передним листком висцеральной фасции мочевого пузыря.

Сообщения позадилобкового клетчаточного пространства:

- 1) с передней подкожной жировой клетчаткой бедра (через бедренное кольцо);
- 2) с клетчаткой, окружающей медиальную группу мышц бедра (через запирающий канал);
- 3) с предбрюшинной клетчаткой передней стенки живота;
- 4) с боковыми клетчаточными пространствами малого таза (через дефекты в сагиттальных отростках висцеральной фасции таза);
- 5) со свободной брюшной полостью при разрыве предпузырной фасции, фасциального футляра мочевого пузыря и париетальной брюшины.

**Боковые клетчаточные пространства, *spatiua lateralia***, ограничены спереди боковой фасциальной заслонкой; заднюю стенку образует фасциальный футляр внутренних подвздошных сосудов; латеральная стенка образована париетальной брюшиной, покрывающей боковые стенки таза; медиальная стенка: сформированной сухожильной дугой таза и сагиттальными отрогами висцеральной фасции; нижняя стенка образована верхней фасцией диафрагмы таза, верхняя стенка представлена париетальной брюшиной, переходящей со стенок малого таза на его органы.

Содержимое латеральных клетчаточных пространств составляют: внутренние подвздошные артерии и вены (*a. et v. iliaca internae*), венозные сплетения органов, лимфатические сосуды и узлы, запираемые нервы (*nn. obturatorii*), висцеральные нервные сплетения, нервные стволы крестцового сплетения, мочеточники.

Боковое клетчаточное пространство переходит в клетчатку, расположенную между листками широкой связки матки, параметрий — околomatочное клетчаточное пространство (висцеральное).

**Пельвиоректальное клетчаточное пространство** находится между верхней поверхностью мышцы, поднимающей задний проход с покрывающей ее фасцией, и наружной поверхностью висцеральной фасциальной капсулы прямой кишки.

Пельвиоректальное клетчаточное пространство ограничено: сверху — брюшиной тазового дна; медиально — стенкой

прямой кишки; латерально — мышцей, поднимающей задний проход.

Пельвиоректальное клетчаточное пространство сообщается с:

- 1) полостью брюшины через брюшину тазового дна;
- 2) забрюшинным пространством в восходящем направлении.

**Предкрестцовое (позадипрямокишечное) клетчаточное пространство, *spatium retrorectale***. Передняя стенка: висцеральная фасция прямой кишки (капсула Амюсса). Задняя стенка: предкрестцовая фасция, крестец. Боковые стенки: фасциальные футляры подвздошных сосудов. Нижняя стенка: тазовая диафрагма, ее фасция. Сверху пространство непосредственно продолжается в забрюшинное пространство.

Содержимое предкрестцового (позадипрямокишечного) клетчаточного пространства: крестцовая часть *симпатического ствола (pars sacralis trunci sympatici)*, крестцовые лимфатические узлы (*nodes lymphanici sacrales*), латеральные и срединная крестцовые артерии (*aa. sacrales mediana et lateralis*), одноименные вены (*vv. sacrales mediana et lateralis*), образующие крестцовое венозное сплетение (*plexus venosus sacralis*), верхние прямокишечные артерия и вена (*a. et v. rectales superiores*).

Сообщения предкрестцового (позадипрямокишечного) клетчаточного пространства:

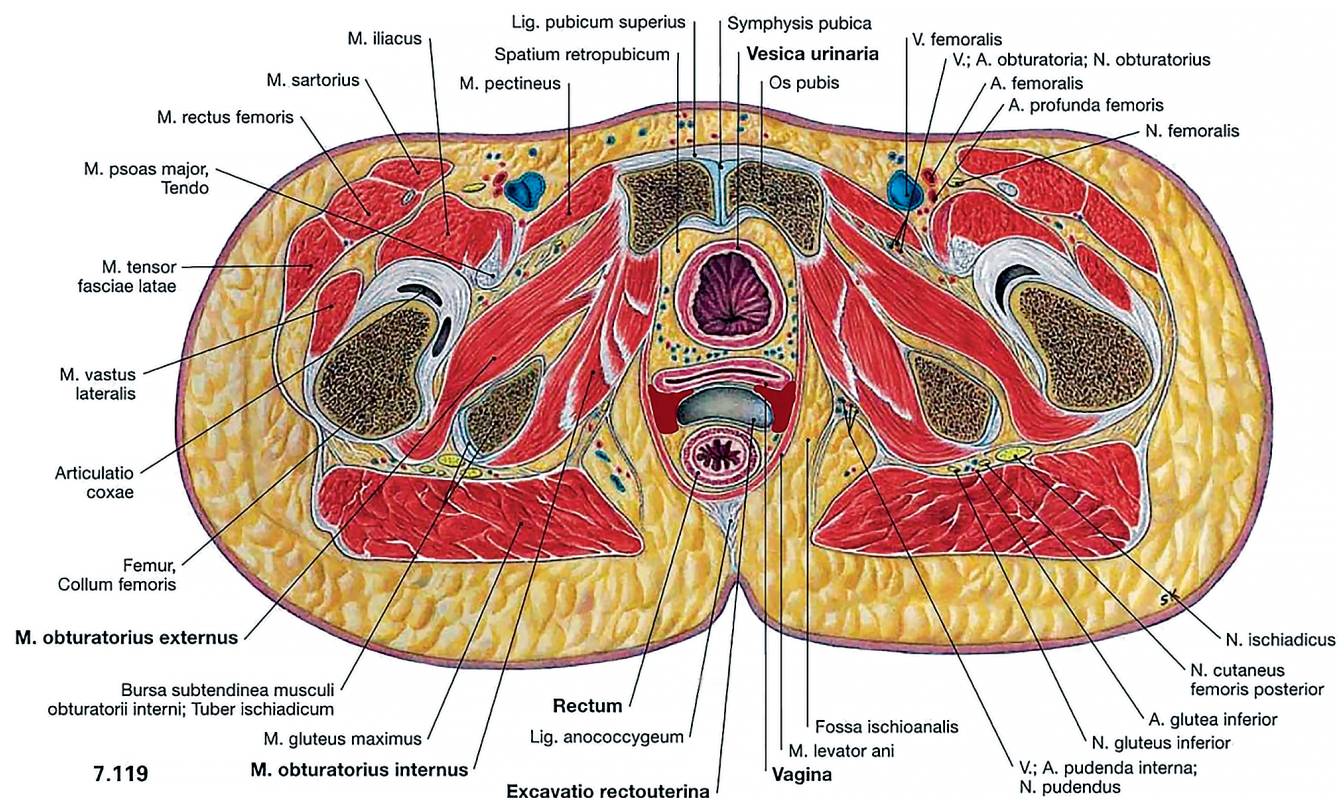


Рис. 3. Фронтальный разрез подбрюшинного этажа малого таза женщины [27]

Fig. 3. Frontal incision of the peritoneal floor of the small pelvis of a woman [27]

- 1) сверху — с забрюшинным клетчаточным пространством и с боковыми клетчаточными пространствами по ходу верхних прямокишечных артерии и вены;
- 2) внизу — с нижним этажом малого таза, областью промежности.

## ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ КЛЕТЧАТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА МАЛОГО ТАЗА

**Висцеральные клетчаточные пространства малого таза** представляют собой щели между стенкой органа и висцеральной фасцией, содержат небольшой слой жировой клетчатки и подходящие к органу сосуды и нервы. Соответственно органу, который окружает висцеральная фасция, выделяют: околоматочное (параметрий), околопузырное, околовлагалищное и околопрямокишечное висцеральные клетчаточные пространства. Наиболее хорошо выражена висцеральная фасция прямой кишки, поэтому ее называют капсулой органа [14, 17].

**Околоматочное клетчаточное пространство** — параметрий — представляет собой скопление клетчатки, расположенное между листками широкой связки матки. Околоматочная клетчатка наиболее выражена в нижних отделах. В области надвлагалищной части шейки матки клетчатка достигает значительной толщины. Различают *предшеечную, две боковых и позадишеечную околоматочную клетчатку*.

Границы предшеечной клетчатки:

- 1) сверху — брюшина пузырно-маточного углубления;
- 2) снизу — пузырно-маточная связка;
- 3) сзади — шейка матки;
- 4) спереди предшеечная клетчатка непосредственно переходит в задний отдел околопузырной клетчатки (туда может распространяться гной при воспалительных процессах).

Границы позадишеечной клетчатки:

- 1) спереди — задняя стенка шейки матки;
- 2) сзади — капсула Амюсса;
- 3) сверху — брюшина прямокишечно-маточного углубления;
- 4) снизу — задний свод влагалища.

Позадишеечная клетчатка имеет следующие сообщения:

- 1) позадишеечная клетчатка переходит в прямокишечно-маточное углубление;
- 2) через паховый канал на переднюю поверхность бедра;
- 3) по ходу мочеточников в забрюшинное пространство;
- 4) через над- и подгрушевидные отверстия в клетчатку ягодичной области;
- 5) через слабые фасциальные перегородки в предкрестцовое и позадилобковое пространства;
- 6) вдоль круглой связки матки к глубокому отверстию пахового канала, на переднюю брюшную стенку, в подвздошную ямку, в клетчатку забрюшинного пространства.

Предшеечная и позадишеечная клетчатка образуют *парацервикс*.

Боковая околоматочная клетчатка сообщается:

- 1) с латеральной стороны вдоль стенки малого таза и основания широких связок матки, по ходу маточных сосудов с боковым клетчаточным пространством таза — париетальной клетчаткой большого таза, в том числе и с клетчаткой, в которой расположены основные группы лимфатических узлов; в этой области проходят: маточная артерия (*a. uterina*), сзади и снизу от нее мочеточник, маточное венозное сплетение (*pl. venosus uterinus*) [9];
- 2) сверху околоматочная клетчатка сообщается с забрюшинной клетчаткой, сбоку и сзади, через над- и подгрушевидные отверстия — с клетчаткой ягодичной области;
- 3) по ходу круглой связки матки — с внутренним отверстием пахового канала и далее с клетчаткой передней брюшной стенки и передней области бедра [3, 8, 9, 11].

В толще широкой связки матки находится предпузырный (терминальный) отдел мочеточника, располагаясь позади *a. uterina* [9]. Клетчатка, которая заполняет эту полость, называется пространством терминального отдела мочеточника — **пространство Ябуки** [3].

Переднее околоматочное клетчаточное пространство выражено слабо, оно отделяет шейку матки от мочевого пузыря.

**Околовлагалищная клетчатка** расположена в пузырно-маточной, пузырно-влагалищной связках и прилежит к передней стенке влагалища. Околовлагалищная клетчатка имеет передний и задний отделы, разделенные срединными прямокишечными сосудами. Располагается вокруг всей поверхности влагалища и сообщается:

- 1) спереди — с околопузырной клетчаткой;
- 2) сзади — с прямокишечной;
- 3) латерально — с боковыми клетчаточными пространствами;
- 4) сверху — с околоматочной клетчаткой.

**Околопузырная клетчатка** располагается между висцеральной фасцией (капсула Ретция) и стенкой органа и окружает мочевой пузырь в виде слоя соединительной ткани различной толщины: в области верхушки этот слой тоньше, ближе к основанию он утолщается.

По ходу пузырных сосудов околопузырная клетчатка общается с боковыми пристеночными пространствами таза, с последующим переходом в предбрюшинную клетчатку. Задние отделы околопузырной клетчатки у женщин сообщаются с околоматочной висцеральной клетчаткой.

**Околопрямокишечная клетчатка** располагается в пределах фасциального футляра прямой кишки (капсула Амюсса). Подходящими к прямой кишке средними прямокишечными артерией и веной, вместе с их фасциальными влагалищами это висцеральное клетчаточное пространство делится на передний, задний и боковые отделы [24]. Боковые отделы в свою очередь делятся на медиальные (пространство Окабашии) и латеральные пространства (пространство Лацко) [3].

**Медиальное параректальное пространство — пространство Окабаяши** — располагается глубоко в тазу. Ограничено задним листком широкой связки матки и мезоуретером, в нем располагаются подчревный нерв и нижнее подчревное сплетение.

**Латеральное параректальное пространство — пространство Лацко** — расположено между тазовой стенкой и подвздошными сосудами. Латерально находится внутренняя

подвздошная артерия, медиально лежит мочеточник, проксимально находится маточная артерия [5, 11, 14, 16, 19].

Околопрямокишечное висцеральное пространство сообщается:

- 1) с пристеночным позадипрямокишечным пространством;
- 2) с клетчаткой брыжейки сигмовидной кишки и с забрюшинной клетчаткой — по ходу верхних прямокишечных артерии и вены (*a. et v. rectales superiores*);

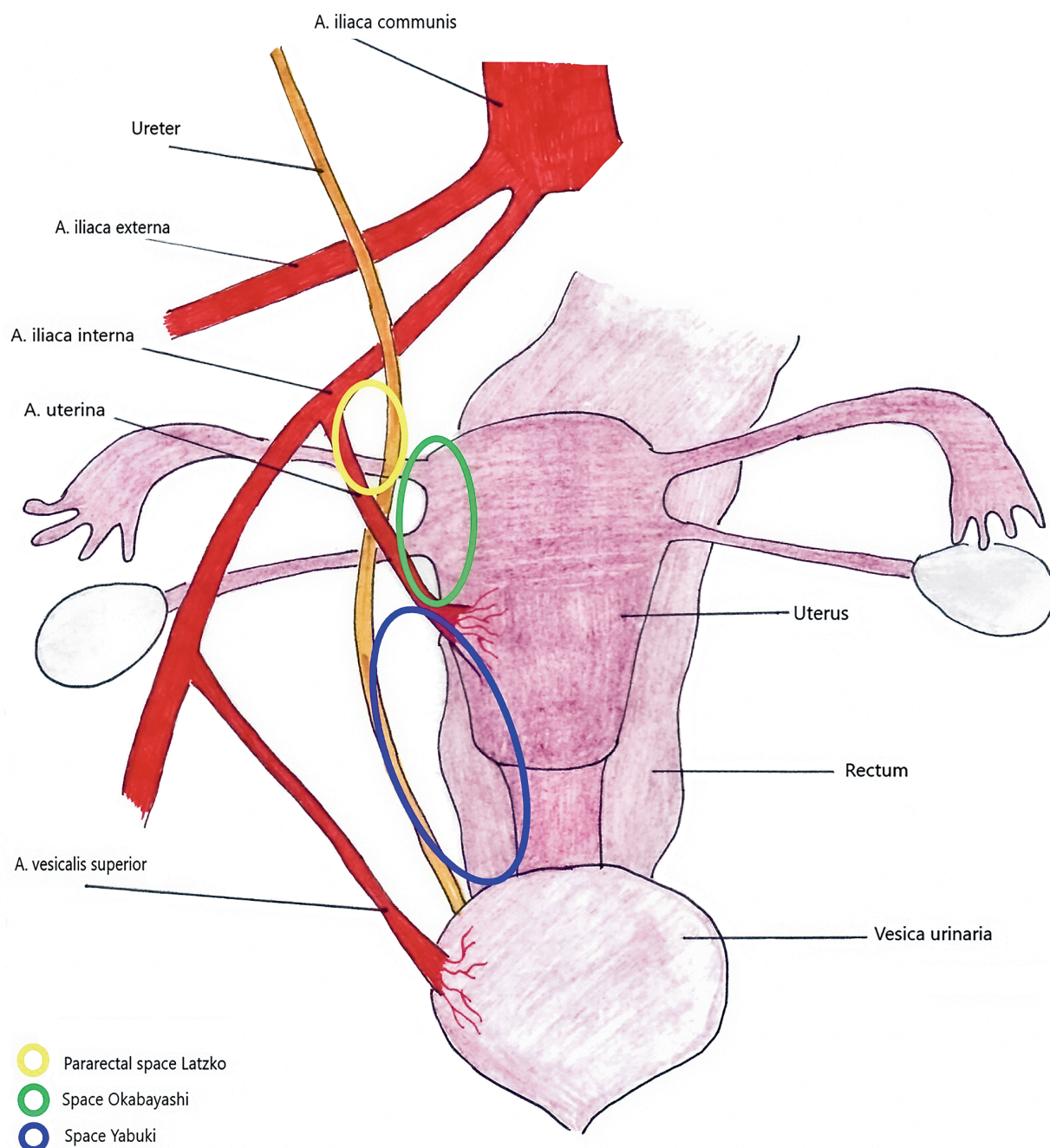


Рис. 4. Схема топографо-анатомических соотношений между мочеточником и маточной артерией в образовании стенок пространств: Лацко, Окабаяши, Ябуки [9]

Fig. 4. Diagram of topographic and anatomical relations between the ureter and the uterine artery in the formation of the walls of spaces: Latsko, Okabayashi, Yabuki [9]

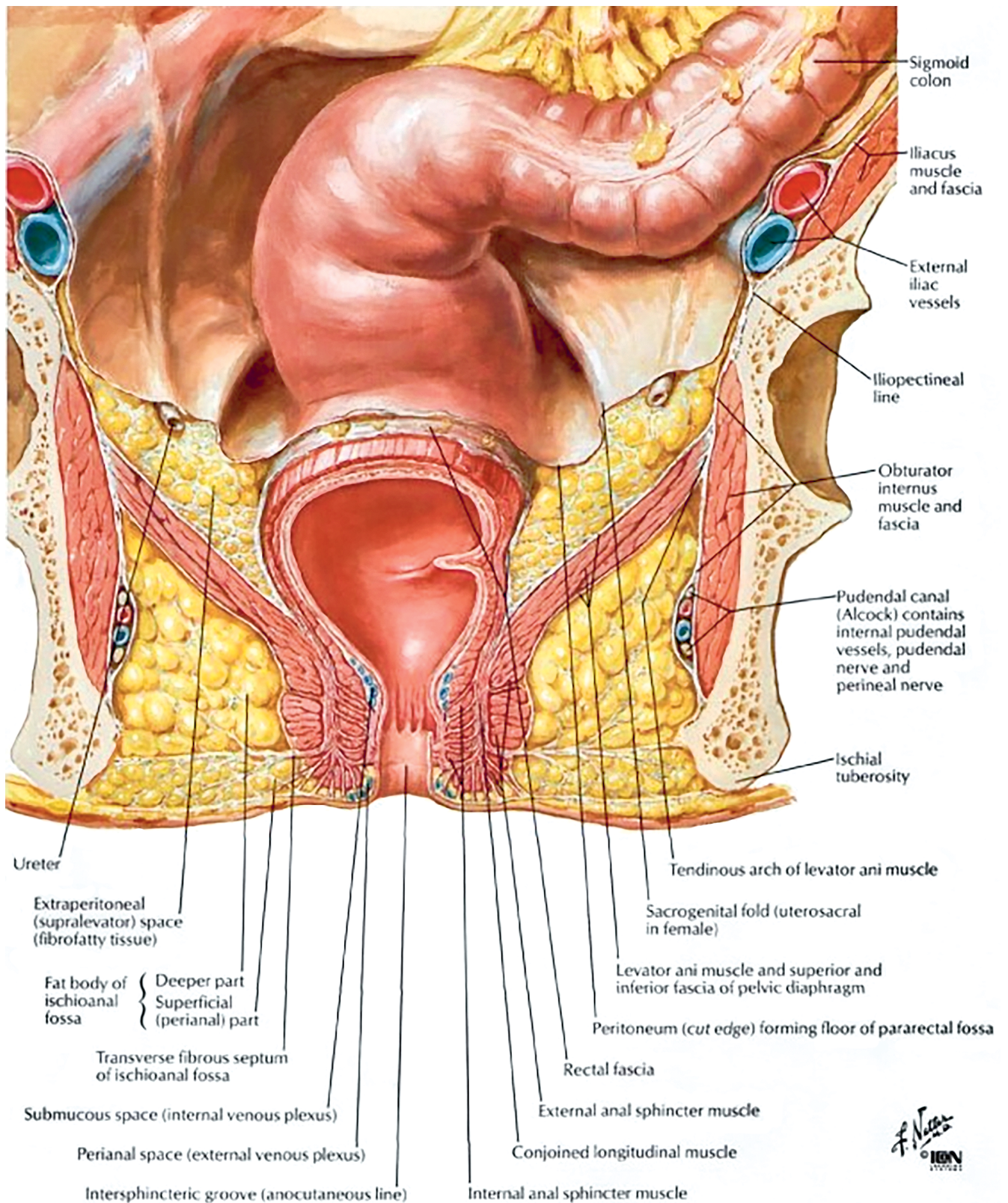


Рис. 5. Седлищно-прямокишечная ямка [26]  
 Fig. 5. Sciatic-rectal fossa [26]

- 3) с боковым клетчаточным пространством таза — по ходу средних прямокишечных артерии и вены;
- 4) при разрушении фасциального футляра и волокон мышцы, поднимающей задний проход, висцеральная клетчатка таза может сообщаться с клетчаткой седалищно-прямокишечных ямок (*fossa ischiorectales*) [19].

Подкожный этаж таза заключен между листком фасции, покрывающей снизу диафрагму таза, и кожными покровами. Этот отдел содержит: части органов мочеполовой системы, проходящие через тазовое дно, конечный отдел прямой кишки и большое количество клетчатки (в частности, клетчатку седалищно-прямокишечной ямки).

Книзу от мышцы, поднимающей задний проход, находится клетчатка седалищно-прямокишечной ямки.

Границами этой ямки являются:

- 1) сзади — нижний край большой ягодичной мышцы;
- 2) снаружи — седалищный бугор;
- 3) медиально — наружный сфинктер заднего прохода.

Спереди седалищно-прямокишечная ямка отделена от мочеполового треугольника сращением брюшинно-промежностной фасции с собственной фасцией промежности у заднего края *m. perinei profundus*.

Боковыми стенками седалищно-прямокишечной ямки являются:

- 1) латерально — внутренняя запирающая мышца с покрывающей ее фасцией;
- 2) медиально — нижняя поверхность мышцы, поднимающей задний проход.

Клетчатка седалищно-прямокишечной ямки является продолжением подкожной жировой клетчатки.

**Седалищно-прямокишечное клетчаточное пространство** отделено от других клетчаточных пространств:

- 1) сверху и медиально — мышцей, поднимающей задний проход, от тазово-прямокишечного клетчаточного пространства;
- 2) снизу — тонкой фасцией от подкожной жировой клетчатки.

Седалищно-прямокишечное клетчаточное пространство имеет ряд особенностей: оно делится с каждой стороны на передний и задний отделы за счет «брыжеек» нижних прямокишечных сосудов; а также клетчатка левой и правой седалищно-прямокишечных ямок отграничена друг от друга поверхностной фасцией промежности; под крестцово-бугорной связкой происходит сообщение клетчатки седалищно-прямокишечной ямки с клетчаточными пространствами ягодичной области [8, 11, 13, 23, 26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в подбрюшинном отделе малого таза расположены клетчаточные пространства, среди которых выделяют висцеральные и париетальные клетчаточные пространства [8, 9, 24]. Все они имеют практическое значение как места возможного возникновения и локализации гнойно-воспалительных процессов малого таза. Возникающие флегмо-

ны могут распространяться в забрюшинное пространство из позадипузырного, предкрестцового, латеральных, околоматочного и околопрямокишечного пространства; в клетчатку передней поверхности бедра из позадилобкового и латеральных клетчаточных пространств; непосредственно в брюшную полость из позадилобкового, латеральных, околоматочного и околопрямокишечного пространства; в область промежности из предкрестцового клетчаточного пространства. Сообщение с различными полостями обеспечивается наличием множества сосудисто-нервных пучков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лосева О.И., Комиссарова Е.Н., Карелина Н.Р. и др. Анатомические аспекты течения и исхода беременности у женщин при истмико-цервикальной недостаточности. Врач-аспирант. 2018; 90(5): 32–8.
2. Андреева С.А., Карелина Н.Р., Ким Т.И. и др. Роль лекций в современном образовательном пространстве. Педиатр. 2021; 12(4): 103–12. DOI: 10.17816/PED124103-112.
3. Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки. По ред. И.В. Берлева. СПб.: Эко-Вектор; 2018.
4. Бухарина Т.Л., Аверин В.А. Психолого-педагогические аспекты медицинского образования. Екатеринбург: Научно-издательский совет Уральского отделения Российской академии наук; 2002.
5. Иванова В.Д., Колсанов А.В., Чаплыгин С.С. и др. Клиническая анатомия и оперативная хирургия таза. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Самара; 2011.
6. Лосева О.И., Комиссарова Е.Н., Карелина Н.Р., Гайдуков С.Н. Исходы беременности женщин разных типов телосложения при истмико-цервикальной недостаточности. Педиатр. 2018; 9(4): 44–9. DOI: 10.17816/PED9444-49.
7. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р. Анатомия человека в графологических структурах. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
8. Карелина Н.Р., Ким Т.И. Перинеология. Анатомия промежности: мышцы и фасции (лекция). Российские биомедицинские исследования. 2020; 5(3): 44–58.
9. Карелина Н.Р., Ким Т.И. Перинеология. Анатомия промежности: сосуды, нервы, топография (лекция). Российские биомедицинские исследования. 2020; 5(4): 28–39.
10. Карелина Н.Р. Словарь анатомических терминов (русско-латинско-английский). СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 2020.
11. Кованов В.В., Аникина Т.И. Хирургическая анатомия фасций и клетчаточных пространств человека. М.: Медгиз; 1961.
12. Кованов В.В. Атлас оперативной гинекологии. Под ред. В.В. Кованова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинская литература; 2004.
13. Кованов В.В. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Под ред. В.В. Кованова. 4-е изд., дополнен. М.: Медицина; 2001.
14. Лопухин Ю.М., Владимиров В.Г., Журавлев А.Г. Практикум по оперативной хирургии. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

15. Лопухин Ю.М., Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. В 2-х томах. Том 1 [Электронный ресурс]. Учебник. Под общей ред. Ю.М. Лопухина. 3-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
16. Неттер Ф., Колесников Л.Л. ред. Атлас анатомии человека. Пер.с англ. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
17. Николаев А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. Учебник для студентов медицинских вузов: в 2 т. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
18. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Медицинские электронные ресурсы на практических занятиях по анатомии человека. Педиатр. 2014; 5(4): 140–5.
19. Островерхов Т.Е., Лубоцкий Д.Н., Бомаш Ю.М. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. М.: Медицина; 1996.
20. Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Денисова Г.Н. Преподавание дисциплины «анатомия человека» в новых условиях в период эпидемии COVID-2019. Педиатр. 2020; 11(3): 13–22.
21. Радзинский В.Е., ред. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: Медицинское информационное агентство; 2006.
22. Иванов Д.О., Александрова Е.М., Арутюнян Т.Г. и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. 2-е издание, переработанное и дополненное. СПб.: Информ-Навигатор; 2019.
23. Савельева Г.М., Федоров И.В. Лапароскопия в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1999.
24. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
25. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. 7 изд., переработ. М.: Новая волна; 2010: 3.
26. Юрьев В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2000; 4: 3–5.
27. Putz R., Pabst R. Atlas of human anatomy. In 2 v. Перевод изд. Sobotta. 2010.
- sovet Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk; 2002. (in Russian).
5. Ivanova V.D., Kolsanov A.V., Chaplygin S.S. i dr. Klinicheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya taza. [Clinical anatomy and operative surgery of the pelvis]. Uchebnoye posobiye dlya studentov meditsinskikh vuzov. Samara; 2011. (in Russian).
6. Loseva O.I., Komissarova Ye.N., Karelina N.R., Gaydukov S.N. Iskhody beremennosti zhenshchin raznykh tipov teloslozheniya pri istmiko-tservikal'noy nedostatochnosti. [Pregnancy outcomes in women of different body types with isthmio-cervical insufficiency]. Pediatr. 2018; 9(4): 44–9. DOI: 10.17816/PED9444-49. (in Russian).
7. Karelina N.R., Sokolova I.N., Khisamutdinova A.R. Anatomiya cheloveka v grafologicheskikh strukturakh. [Human anatomy in graphological structures]. Uchebnik. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian).
8. Karelina N.R., Kim T.I. Perineologiya. Anatomiya promezhnosti: myshtsy i fastsii (lektsiya). [Anatomy of the perineum: muscles and fascia (lecture)]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2020; 5(3): 44–58. (in Russian).
9. Karelina N.R., Kim T.I. Perineologiya. Anatomiya promezhnosti: sosudy, nervy, topografiya (lektsiya). [Anatomy of the perineum: vessels, nerves, topography (lecture)]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2020; 5(4): 28–39. (in Russian).
10. Karelina N.R. Slovar' anatomicheskikh terminov (russko-latinsko-angliyskiy). [Dictionary of anatomical terms (Russian-Latin-English)]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet; 2020. (in Russian).
11. Kovanov V.V., Anikina T.I. Khirurgicheskaya anatomiya fastsiy ikletchatochnykh prostranstv cheloveka. [Surgical anatomy of fasciae and human cellular spaces]. Moskva: Medgiz Publ.; 1961. (in Russian).
12. Kovanov V.V. Atlas operativnoy ginekologii. [Atlas of operative gynecology]. Pod red. V.V. Kovanova. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: Meditsinskaya literature Publ.; 2004. (in Russian).
13. Kovanov V.V. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya. [Operative surgery and topographic anatomy]. Pod red. V.V. Kovanova. 4-ye izd., dopolnen. Moskva: Meditsina Publ.; 2001. (in Russian).
14. Lopukhin Yu.M., Vladimirov V.G., Zhuravlev A.G. Praktikum po operativnoy khirurgii. [Workshop on operative surgery]. Uchebnoye posobiye. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
15. Lopukhin Yu.M., Sergiyenko V.I., Petrosyan E.A., Frauchi I.V. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya. [Topographic anatomy and operative surgery]. V 2-kh tomakh. Tom 1 [Elektronnyy resurs]. Uchebnik. Pod obshchey red. Yu.M. Lopukhina. 3-ye izd., ispr. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
16. Netter F., Kolesnikov L.L. red. Atlas anatomii cheloveka. [Atlas of human anatomy]. Per. s angl. 6-ye izd. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2015. (in Russian).
17. Nikolayev A.V. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya. [Topographic anatomy and operative surgery]. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov: v 2 t. 2-ye izd., ispr. i dop. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian).

## REFERENCES

1. Loseva O.I., Komissarova Ye.N., Karelina N.R. i dr. Anatomicheskiye aspekty techeniya i iskhoda beremennosti u zhenshchin pri istmiko-tservikal'noy nedostatochnosti. [Anatomical aspects of the course and outcome of pregnancy in women with isthmio-cervical insufficiency]. Vrach-aspirant. 2018; 90(5): 32–8. (In Russian).
2. Andreyeva S.A., Karelina N.R., Kim T.I. i dr. Rol' lektsiy v sovremennom obrazovatel'nom prostranstve. [The role of lectures in the modern educational space]. Pediatr. 2021; 12(4): 103–12. DOI: 10.17816/PED124103-112. (in Russian).
3. Berlev I.V., Urmancheyeva A.F. Rak sheyki matki. [Cervical cancer]. Pod red. I.V. Berleva. Sankt-Peterburg: Eko-Vektor Publ.; 2018. (in Russian).
4. Bukharina T.L., Averin V.A. Psikhologo-pedagogicheskiye aspekty meditsinskogo obrazovaniya. [Psychological and pedagogical aspects of medical education]. Yekaterinburg: Nauchno-izdatel'skiy



18. Nikonorova M.L., Karelina N.R. Meditsinskiye elektronnyye resursy na prakticheskikh zanyatiyakh po anatomii cheloveka. [Medical electronic resources in practical classes in human anatomy]. *Pediatr.* 2014; 5(4): 140–5. (in Russian).
19. Ostroverkhov T.Ye., Lubotskiy D.N., Bomash Yu.M. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya. [Operative surgery and topographic anatomy]. Moskva: Meditsina Publ.; 1996. (in Russian).
20. Karelina N.R., Khisamutdinova A.R., Artyukh L.Yu., Denisova G.N. Prepodavaniye distsipliny «anatomiya cheloveka» v novykh usloviyakh v period epidemii COVID-2019. [Teaching the discipline «human anatomy» in the new conditions during the COVID-2019 epidemic]. *Pediatr.* 2020; 11(3): 13–22. (in Russian).
21. Radzinskiy V.Ye., red. Perineologiya: bolezni zhenskoy promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektakh. [Perineology: diseases of the female perineum in obstetric-gynecological, sexological, urological, proctological aspects]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publ.; 2006. (in Russian).
22. Ivanov D.O., Aleksandrova Ye.M., Arutyunyan T.G. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. V dvukh tomakh. 2-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2019. (in Russian).
23. Savel'yeva G.M., Fedorov I.V. Laparoskopiya v ginekologii. [Laparoscopy in gynecology]. Moskva: GEOTAR-Meditsina Publ.; 1999. (In Russian).
24. Sergiyenko V.I., Petrosyan E.A., Frauchi I.V. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya. [Topographic anatomy and operative surgery]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2001. (in Russian).
25. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R., Sinel'nikov A.Ya. Atlas anatomii cheloveka. [Atlas of human anatomy]. 7 izd., pererabot. Moskva: Novaya volna Publ.; 2010: 3. (in Russian).
26. Yur'yev V.K. Metodologiya otsenki i sostoyaniye reproduktivnogo potentsiala devochek i devushek. [Methodology for assessing and the state of the reproductive potential of girls and girls]. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2000; 4: 3–5. (in Russian).
27. Putz R., Pabst R. Atlas of human anatomy. In 2 v. Pervod izd. Sobotta. 2010.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

### **Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты [avas7@mail.ru](mailto:avas7@mail.ru) с пометой «для Russian Biomedical Research».

### **Требования к отправке статей**

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: [srcrcenter@mail.ru](mailto:srcrcenter@mail.ru)

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

#### Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинписного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

#### Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

**Объем текста авторского резюме** определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,41$ ) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

**Текст статьи** должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

**Все цитирования** производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

### Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

**Список литературы комплектуется в следующем порядке:**

#### *Нормативные акты*

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

#### *Интернет-ресурс*

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

#### *Книга*

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

#### *Глава из книги*

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

*Статья из журнала:*

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

*Тезисы докладов, материалы научных конференций*

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

*Авторефераты*

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

*Прочее*

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

**Транслитерация**

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

*Пример:*

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

**Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:**

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

*Книга:* Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Peri-neology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

*Глава из книги:* Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

*Статья из журнала:* Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

*Тезисы докладов, материалы научных конференций*

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

*Авторефераты*

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

*Описание Интернет-ресурса*

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

**Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

**REFERENCES**

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

**Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.**

**ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.**

**АВТОРСКОЕ ПРАВО**

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

**ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА**

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

**РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ**

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

**АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА**

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

**АДРЕС РЕДАКЦИИ**

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
e-mail: [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru). Сайт журнала: [http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research).





## НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

**Инфекционные заболевания нервной системы у детей** часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурально-скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

### Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

*В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.*

## ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: [grmafprk@mail.ru](mailto:grmafprk@mail.ru)

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

[WWW.GPMU.ORG](http://WWW.GPMU.ORG)





## СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

### ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

**ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:**

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



**Категория обучающихся:**

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

**Форма обучения:** очная.

**Трудоёмкость обучения:** 18 академических часов.

**Количество дней обучения:** 3.

**Количество человек в группе:** 10.

**Место проведения:**

Аккредитационно-симуляционный центр  
Педиатрического университета,  
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

*В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.*

Телефон: +7 (812) 416-52-25  
Электронная почта: [grmafpk@mail.ru](mailto:grmafpk@mail.ru)  
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,  
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

**WWW.GPMU.ORG**

