

**АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»**

**EUROPEAN JOURNAL
OF NATURAL
HISTORY**

**ЕВРОПЕЙСКИЙ
ЖУРНАЛ
ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ**

The journal is based in 2005

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,301

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,120

№6, 2024

ISSN 2073-4972

Журнал **ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ** зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-19917.

The **EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY** is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI No. FS 77-19917.

Актуальный сайт журнала:

<https://world-science.ru>

The current website of the journal:

<https://world-science.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

к.и.н. Н.Е. Старчикова

EDITOR

Ph.D. N.E. Starchikova

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.п.н., проф. Кашапова Л.М. (Уфа), д.вет.н., доцент Ермолина С.А. (Киров), к.филол.н., доцент Семькина Е.Н. (Белгород), к.психол.н., доцент Петровская М.В. (Воронеж), д.с.-х.н., проф. Дементьев М.С. (Ставрополь), д.филол.н. доцент Шакирова Е.Ю. (Воронеж), к.э.н., доцент Лаврова Е.В. (Москва), к.б.н. Кантаржи Е.П. (Москва), д.п.н., проф. Николаева А.Д. (Якутск), д.ф.-м.н., проф. Логинов В.С. (Томск), д.полит.н., проф. Жирнов Н.Ф. (Саратов), д.соц.н., проф. Покровская Н.Н. (Санкт-Петербург), к.г.н., доцент Хромешкин В.М. (Иркутск), д.х.н., проф. Трунин А.С. (Самара), д.и.н., доцент Туфанов Е.В. (Ставрополь)

EDITORIAL COUNCIL:

Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. Kashapova L.M. (Ufa), Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor Ermolina S.A. (Kirov), Candidate of Philological Sciences, Associate Professor Semykina E.N. (Belgorod), Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor Petrovskaya M.V. (Voronezh), Doctor of Agricultural Sciences, Prof. Dementiev M.S. (Stavropol), Doctor of Philosophy, Associate Professor Shakirova E.Yu. (Voronezh), Candidate of Economic Sciences, Associate Professor Lavrova E.V. (Moscow), Candidate of Biological Sciences Kantarzhi E.P. (Moscow), Candidate of Pedagogical Sciences, Prof. Nikolaeva A.D. (Yakutsk), Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof. Loginov V.S. (Tomsk), Doctor of Political Science, Prof. Zhirnov N.F. (Saratov), Doctor of Social Sciences, Prof. Pokrovskaya N.N. (St. Petersburg), Candidate of Geological Sciences, Associate Professor Khromeshkin V.M. (Irkutsk), Doctor of Chemical Sciences, Prof. Trunin A.S. (Samara), Doctor of Historical Sciences, Associate Professor Tufanov E.V. (Stavropol)

EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – главном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Учредитель, издатель и редакция:
ООО ИД «Академия Естествознания»

Founder, publisher and editor:
Academy of Natural History

Почтовый адрес:
101000, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя:
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3
ООО ИД «Академия Естествознания»

Postal address:
101000, Moscow, BOX 47
Editorial and publisher address:
440026, Penza, Lermontov st., 3
Academy of Natural History

Тел. редакции: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Tel: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Техническое редактирование и верстка
Е.Н. Доронкина
Корректоры
Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Technical editing and layout by
E.N. Doronkina
Correctors
E.S. Galenkina, N.A. Dudkina

Подписано в печать – 15.01.2025
Дата выхода номера – 15.02.2025

Signed for print – 15.01.2025
Number issue date – 15.02.2025

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Format 60x90 1/8
Printing house
Academy of Natural History
410035, Saratov, st. Mamontova, 5

Распространение по свободной цене

Distribution at a free price

Усл. печ. л. 3,5
Тираж 500 экз.
Заказ 2024/6

Conditionally printed sheets 3,5
Circulation 500 copies.
Order 2024/6

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

© Academy of Natural History

ARTICLE

Medical sciences

THE STATE OF DENTAL CARE IN CHILDREN WITH
NEUROPSYCHIATRIC DISEASES ACCORDING
TO THE RESULTS OF A SURVEY IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Dzhumalieva M.A. 4

INVESTIGATION AND ANALYSIS OF NOROVIRUS INFECTION
OUTBREAK AT THE COSSACK CADET CORPS IN ALCHEVSK
CITY OF LUGANSK PEOPLE'S REPUBLIC

Shapovalova I.A., Pomnikov A.S., Khabarov D.V. 8

МАТЕРИАЛЫ XVII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2024»

СТАТЬИ

Медицинские науки

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THE COURSE
OF COMORBID PATHOLOGY

Trotsenko V.D., Gridneva M.A., Makeeva A.V. 12

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Кабанова С.Н., Ануфриева Е.И., Макеева А.В., Болотских В.И. 17

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТАРЕНИЯ
ГОЛОВНОГО МОЗГА, ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Ручкина А.А., Остроухова О.Н., Луцник М.В. 23

UDC 614.2:[616.31+616.89]-053.2(575.2)

THE STATE OF DENTAL CARE IN CHILDREN WITH NEUROPSYCHIATRIC DISEASES ACCORDING TO THE RESULTS OF A SURVEY IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Dzhumalieva M.A.

Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek, e-mail: npopm@mail.ru

The neuropsychiatric condition of children and the provision of dental care are among the most serious problems for society and are not considered exclusively family issues, but are one of the health care indicators regarding the provision of high-quality medical services to these categories of the country's population. In this connection, an online survey of families (1,157 respondents) was conducted by means of a questionnaire to analyze the quality of dental care for children with neuropsychiatric diseases in the Kyrgyz Republic. Today, about 40% of children with pathology of central genesis in the country cannot receive appropriate dental care or do not seek medical care at all for a number of different reasons, especially social groups with lower economic status. Overall, more than 9% of the surveyed respondents do not trust or do not want to seek medical aid in public dental polyclinics, 30.3% assessed it as "poor quality", most families turn to non-public dentistry (36.1%). At the same time, respondents' answers regarding preferences and trust in the quality of services provided were 14% for state-owned polyclinics and 23.5% for non-public dental institutions. A low level of oral hygiene was revealed – only 18% follow dental hygiene rules and manage it independently, while the majority of children of 74.7% with the help of their parents. Based on the above, there is a need for the country to develop a program for a new integrated approach in providing dental care to children with special neuropsychiatric status.

Keywords: children, neuropsychiatric diseases, dental care, questionnaire survey

Introduction

In modern conditions of human society development, there is an increase in the number of people with disabilities and up to 12% of the world's population are people with special needs (WHO). Moreover, dental morbidity occupies a leading position in terms of prevalence among diseases of all classes, and dental services are one of the most popular types of medical care in most countries of the world, especially in children [1, 2]. It is known that the pathology leading to severe disability since childhood are diseases of the central nervous system, neuropsychiatric disorders and congenital malformations: cerebral palsy – 45%, autism spectrum disorders – 29%, Down syndrome – 26% and others. Moreover, such children have high levels of lactoferrin in the oral fluid – 1.33 ± 0.07 mcg/ml, decreased secretory immunoglobulin A – 0.218 ± 0.001 g/l and low lysozyme activity – $20.0 \pm 2.5\%$, leading to immune abnormality. They also have increasing trends in dental diseases reaching 95-98% [3], and oral sanitation of this category of persons is carried out in only 20%, mainly in conditions of general anesthesia [4]. It is clear that the high prevalence and incidence of dental pathology, inflammatory diseases of periodontal tissues, foci of odontogenic infection alongside of very poor oral hygiene are the hallmark of most patients with disabilities [5].

In modern conditions, the study of the features of oral pathologies and the search for ways to improve dental care for children with disabilities is of medical and social relevance, taking into account the UN Declaration on the Rights of People with Disabilities. Dental care for children with neuropsychiatric diseases, especially those with autism spectrum disorder (ASD) is objectively complex and ineffective, due to the specific clinical course of comorbid pathology and low compliance [6, 7].

Thus, the issue of interaction between parents and the attending physician during dental manipulations for children with autism spectrum disorder is of great importance, which is to date unresolved and needs active solution finding. Dental care received by children with this pathology in the Kyrgyz Republic is at a very low level which often makes the whole family suffer [1].

The purpose of the study: to analyze the state of dental care in children with neuropsychiatric diseases in the Kyrgyz Republic by means of a questionnaire survey of families.

Materials and methods of research

An online medical and social survey – 1157 families (respondents) with statistical processing of the results of the questionnaire was conducted. In these families there were children with various neuropsychiatric diseases. The questionnaire contained certain ques-

tions and indicators such as: the child’s data; whether your child had to receive dental examination and treatment; the quality of dental care provided to children in public health organizations at the primary level – polyclinics; whether the child is a user of dental services in non-governmental medical institutions; respondents’ assessment of their quality for dental services in non-public medical institutions; how many times your child brushes his teeth; how your child brushes his teeth.

Results of the research and discussions

According to the results of a medical and social survey of the family respondents, responses to the question whether your child has ever received dental examination and treatment were as follows: 59.5% (688 children) answered “Yes”, and 40.5% (469 children) answered “No”. These statistics demonstrate that approximately two-fifths of children with pathologies of central genesis are either unable to access appropriate dental care or do not seek it due to a variety of barriers. These findings are presented in Figure 1.

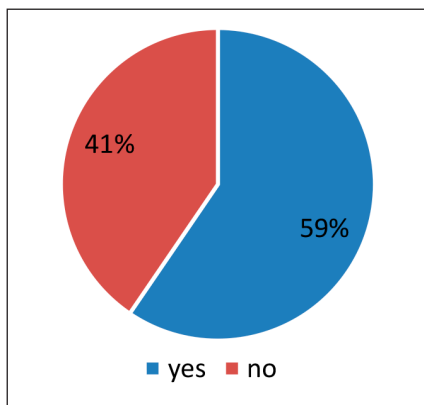


Fig. 1. Responses of parents of children with neuropsychiatric diseases regarding dental examination and treatment

In a survey of the quality of dental care provided to children with pathologies of central genesis in public polyclinics: the largest number of respondents 46.2% rated it “average quality”, and 30.3% – “low quality”, only 14% of respondents rated it “high quality”. The rest were unclear answers: “I do not know”, “No”, “Did not seek it”, which together amounted to 9.5%.

In general, this indicates how much respondents do not trust or do not want to contact public dental clinics at their place of residence for examination and treatment. Hence, there is a need to develop a new integrated organizational approach to the provision of dental care regard-

ing the level of communication and socialization of children in the Kyrgyz state (Figure 2).

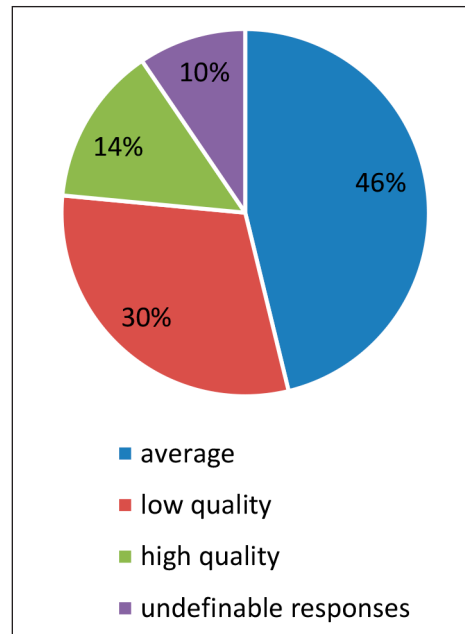


Fig. 2. Responses of parents regarding the quality of dental care provided to their children with neuropsychiatric diseases in public polyclinics

At the same time, the question “is your child a user of dental services in non-public medical institutions” was answered by respondents: “No” – 60%, and “Yes” – 36.1%, and other answers were in the form of “Not yet”, “Very expensive”, etc., totaling 3.9%. Accordingly, it should be noted that only 36.1% respondents with children of this group seek medical attention from non-public dental clinics. It also becomes clear that the rest do not seek non-public care at all or cannot afford it financially and economically (Figure 3).

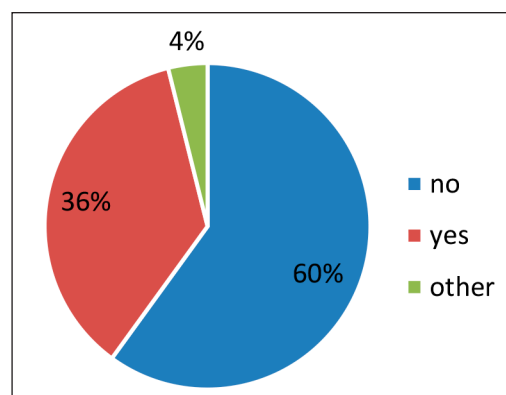


Fig. 3. Responses of parents on using dental services in non-public polyclinics for their children with neuropsychiatric diseases

It should be noted that the respondents' assessment of dental services in non-public medical institutions revealed that the largest portion of respondents of 52.1% rated them as "average quality", and 23.5% – "high quality", 9.2% – "low quality". The remaining 15.2% of responses were in the form of "I do not know", "No", "Did not resort". It is clear that most respondents consider the quality of dental services provided in non-public medical institutions to be average. There is a certain difference in the rating of dental services as "high quality" 14% for public medical institutions and 23.5% for non-public ones, indicating the preferences and trust of respondents (Figure 4).

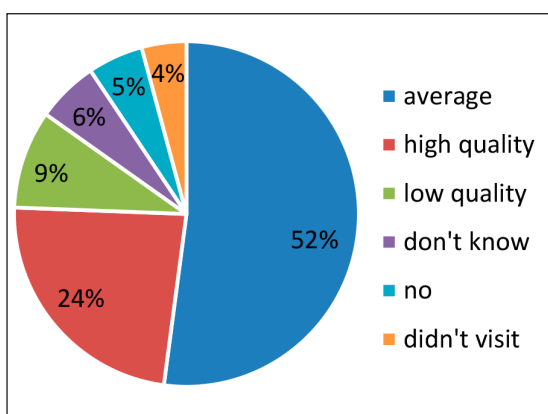


Fig. 4. Rating of dental services for children with neuropsychiatric diseases in non-public clinics

Regarding oral hygiene: how many times a child brushes his teeth, the answers were as follows: 36.9% – "Once in the morning", 29.2% – "Every other day", and 18% – "twice a day", and other responses "Do not brush", "Once in the evening", "Rarely" and "No" made up 15.9%.

These data revealed the quality condition of oral hygiene suffers, with only 18% of children observing recommended oral hygiene guidelines (Figure 5).

At the same time, the respondents answered the question "how does your child brush his teeth" as follows: 74.7% – with the help of parents, 17.7% – by himself (herself), and never brush teeth – 7.6%. This contingent of children brush their teeth in most cases only with the help of parents (Figure 6).

These data revealed the quality condition of oral hygiene suffers, with only 18% of children observing recommended oral hygiene guidelines (Figure 5).

At the same time, the respondents answered the question "how does your child brush his teeth" as follows: 74.7% – with the

help of parents, 17.7% – by himself (herself), and never brush teeth – 7.6%. This contingent of children brush their teeth in most cases only with the help of parents (Figure 6).

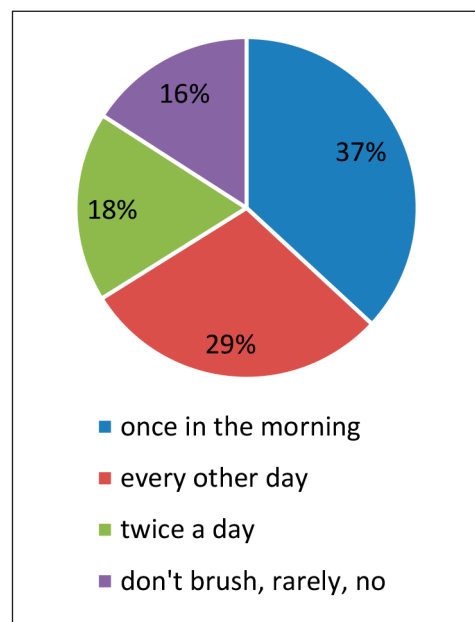


Fig. 5. Quality of tooth brushing in children with neuropsychiatric status

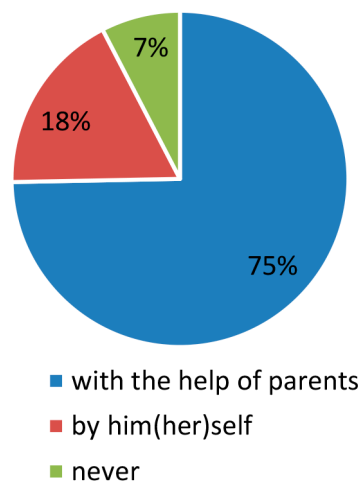


Fig. 6. Answers regarding how tooth brushing is done in children with neuropsychiatric status

Conclusion

Thus, the data obtained by conducting the questionnaire among respondent parents indicate that two fifths of children with pathologies of central genesis cannot receive sufficient dental care or do not seek dental care. Moreover,

people in this category have a significant degree of distrust or do not want to visit dental clinics, which requires a new integrated organizational approach to improving technology standards for the prevention and treatment of oral pathology taking into account characteristics of problematic child behavior. Today, families with such children mostly turn to non-public dental clinics (36.1%) or do not resort to their services at all due to financial and economic problems. At the same time, attention should be paid to the assessment of dental care as “high quality”, which corresponded to 14% for state-owned polyclinics and 23,5% for non-public dental institutions indicating preferences and trust in the quality of services provided. There is a low level of oral hygiene – only 18% children follow hygiene rules and do it independently, and the majority of children – 74.7% do it with the help of their parents.

References

1. Atezhonov D.O., Supiev T.K., Bakiev B.A. Features of oral cavity sanitation in adolescents with organic lesions of the central nervous system // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019. № 1. P. 66-71.
2. Kononova A.E. Socio-economic factors of child health in Russia // *Sociological research*. 2016. № 4. P. 94-102.
3. Lebedeva I.R. Comprehensive assessment of the health status of children with varying degrees of mental retardation and organization of rehabilitation assistance: author's abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Tomsk, 2009. 24 p.
4. Samedov F.V., Ivanyuta I.V., Ivanyuta O.O., Harutyunyan Y.S., Kondratieva T.A., Domenyuk D.A. Dynamics of changes in integral indicators of quality of life and dental status of children with chronic somatic pathology at the stages of complex treatment // *Medical alphabet*. 2020. № 23. P. 34-40. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-23-34-40.
5. Smolina A.A., Kunin V.A., Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V. Analysis of preventive measures of dental diseases in children // *System analysis and management in biomedical systems*. 2016. Vol. 15. № 2. P. 338-341.
6. Nigmatullina I.A., Ivanova O.A., Sazonova A.Yu., Diyarova I.V. Autism spectrum disorders: applied behavior analysis in working with children and their parents: educational and methodological manual. Kazan: Kazan University Press, 2022. 108 p. [Electronic resource]. URL: https://kpfu.ru/staff_files/F_2029299456/Uchebno_metodicheskoe_posobie_27.04._2__1_.pdf (date of access: 03.10.2024).
7. Appukuttan D.P. Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2016. Vol. 8. P. 35-50.

UDC 616.34-002.153

INVESTIGATION AND ANALYSIS OF NOROVIRUS INFECTION OUTBREAK AT THE COSSACK CADET CORPS IN ALCHEVSK CITY OF LUGANSK PEOPLE'S REPUBLIC

Shapovalova I.A., Pomnikov A.S., Khabarov D.V.

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk,
e-mail: ira.shapovalova28@yandex.ru, sotckaya@mail.ru, sotckaya@mail.ru

The study involved 32 cadet corps pupils aged 12 to 17 years, admitted with signs of acute intestinal infection to the infectious diseases department of the Alchevsk city multidisciplinary hospital in the Lugansk People's Republic. All patients underwent a range of studies, including general clinical methods, indication of rota-, noro-, astro-, adenoviruses using enzyme immunoassay, bacteriological examination of feces for the presence of salmonella, shigella, *E. coli* and opportunistic microflora (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), *E. coli* and opportunistic microflora (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Citrobacter spp.*). In 32 adolescents, RNA of norovirus genotype II was detected during fecal analysis using the polymerase chain reaction method. The clinical picture of norovirus infection was characterized by an acute onset of the disease with a predominance of symptoms of gastroenteritis (63.3%) and gastritis (36.7%) in combination with pronounced manifestations of general toxic syndrome with minor manifestations of a respiratory nature. Such outbreaks in children's organized groups require mandatory testing for viral etiology (including the entire spectrum of known viruses), which allows optimizing not only the treatment of patients, but also anti-epidemic measures.

Keywords: acute intestinal infections, watery diarrhoea, norovirus infection

Introduction

Despite medical advances, acute intestinal infections continue to be a significant public health problem. Whereas earlier acute intestinal infections were caused mainly by bacterial agents, in particular *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Citrobacter spp.* and others, today the leading role in the structure of acute intestinal infections morbidity is played by secretory diarrhoea of viral nature, namely by rotavirus, noro-, astro-, adeno-, sapovirus [1, 2]. Analysing the literature data, it was found that among viral diarrhoeas rotavirus infection prevails, and the second most important causative agents of acute gastroenteritis are noroviruses (NV), the role of which in sporadic incidence of acute gastroenteritis was significantly underestimated until recently [3, 4]. The circulation of noroviruses has increased dramatically since the mid-1990s. Epidemiological features of norovirus infection are prolonged excretion of the pathogen from the organism of patients and virus carriers, especially in immunosuppressed persons; implementation of various routes of transmission (food, water, contact and household, aerosol), high contagiousness. Sometimes outbreak, group and sporadic morbidity of norovirus gastroenteritis is registered. Outbreaks of norovirus infection (NVI) began to be recorded in educational institutions, kindergartens, catering facilities, tourist groups, cruise ships, etc., and they covered a significant number of people. In the world, 267 million cases of norovirus infection are registered

annually, more than 1 million, about 200 thousand children under 5 years of age are hospitalised and die from norovirus gastroenteritis. In European countries from 1 to 20 million people fall ill annually. In Russia, noroviruses account for 5 to 27% of the etiological structure of acute intestinal infections [5, 6, 7]. According to European epidemiological studies, outbreak rates represent only the tip of the iceberg: only 1 out of every 1,562 cases is registered. The first localised outbreak of norovirus gastroenteritis in Luhansk was registered in April 2018 at secondary school № 17, with further occurrence of intra-family outbreaks. Norovirus gastroenteritis in children also manifested in 60% of cases in the form of gastroenteritis syndrome and in 40% – in the form of acute gastritis combined with pronounced general toxic symptoms. According to the results of the epidemiological investigation of the 2018 outbreak, the specialists of the city sanitary service found that all students drank boiled water from one kettle in the school canteen with an insufficient number of disposable glasses (a real possibility of infection through shared glasses). In addition, the school constantly lacked water from the centralised water supply system during the daytime (water shutdown in the city due to the emergency situation), which had an unsatisfactory effect on compliance with hygienic and anti-epidemic regimes. This made it possible to establish that the probable cause of norovirus infection in school № 17 was the contact and domestic route of transmission, mediated through infected glasses with drink-

ing water and contaminated surfaces of various school items with pathogens of highly contagious intestinal viral infection. Subsequently, three more localised outbreaks in children's educational institutions were registered in the territory of the Luhansk People's Republic, the last of which is presented as a clinical case.

The aim of the study was to analyse the outbreak morbidity, determine the epidemiological, clinical and laboratory features of norovirus infection in children and adolescents in the Luhansk People's Republic.

Material and methods of research

The study was conducted on the basis of the infectious disease department of the State budgetary health care institution «Alchevsk Central City Multidisciplinary Hospital», Luhansk People's Republic. There were 32 adolescents (students of the cadet corps) aged 12 – 17 years, who were admitted from 23.05.24 to 29.05.2024 with a preliminary diagnosis of acute intestinal infections. All children underwent a set of general laboratory investigations. The diagnosis of norovirus gastroenteritis was made on the basis of epidemiological anamnesis (group morbidity, stay in the focus of infection, contact with patients), clinical data (signs of gastrointestinal tract damage, dehydration, intoxication) and laboratory data. Clinical observation was supplemented by common laboratory methods of examination: general blood analysis; general urine analysis; coprogram; stool analysis for worm eggs and protozoa. In single cases, additional investigations were performed as indicated: ultrasound of abdominal cavity organs, electrocardiography.

To establish the etiologic factor, a bacteriological examination of feces was used for the presence of salmonella, shigella, *E. coli*

and opportunistic microflora (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Citrobacter spp.*). Feces were examined for roto-, astro- and adenoviruses using a rapid test and latex agglutination reaction (LAR), and an immunochromatographic method (ICM). To detect norovirus RNA (norovirus genotype II RNA (Norovirus GtII)) feces were examined using the PCR method. All studies were performed on the 1st-3rd day after the patient's admission to the hospital. During the observation, the general condition of the children, psychoemotional state (sleep, activity, reaction to a doctor's examination, etc.), appetite, clinical and laboratory test data were assessed daily, and anamnesis was collected. When considering the clinical course of the disease, the authors of the article studied in detail its onset and course: duration of hospital stay, duration of intoxication, terms of normalisation of body temperature, terms of appetite recovery, dynamics of cessation of vomiting and diarrhoea, abdominal pain, flatulence, intestinal spasm, rumbling along its course and other manifestations of acute intestinal infection.

Results of the research and discussions

According to the aim, the authors of the article analysed the features of clinical symptomatology of norovirus infection in adolescent children.

The age structure of children was distributed as follows: 25% of the total number of hospitalised patients were 12-year-old children (8 people), 22% were 13-year-old children (7 people), 16% were 14-year-old children (5 people), 12% were 15-year-old children (4 people), 16% were 16-year-old children (5 people), and 9% were 17-year-old children (3 people) (Fig. 1).

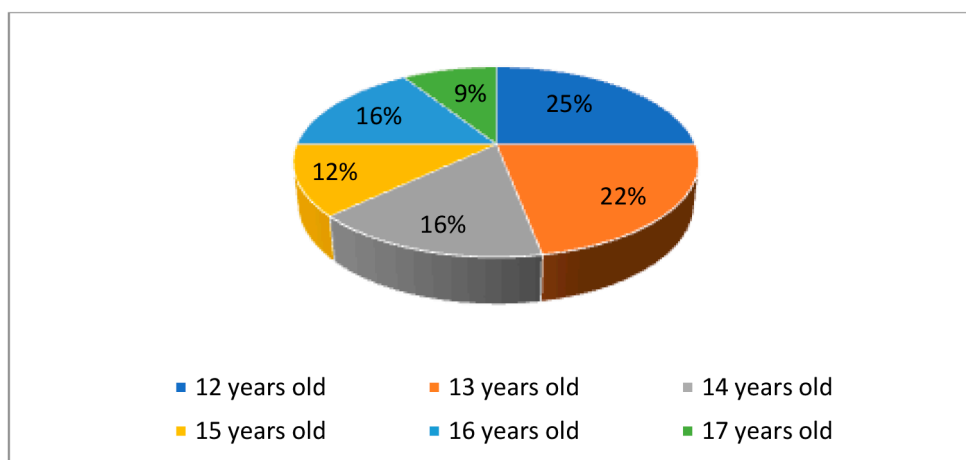


Fig. 1. Age structure of hospitalised patients

The clinical manifestation of norovirus infection in the presented cohort of children was characterised by the unification of intoxication, catarrhal and gastrointestinal syndromes. All patients with norovirus infection had acute gastroenteritis. All patients under observation were admitted for inpatient treatment within the first 12-48 hours after the onset of the initial clinical manifestations of the disease.

The severity of the condition was assessed from the moment of admission to the hospital, thus, the average degree of severity was established in 10 people (31,25%), in 20 people (62,5%) the condition was assessed as mild, carriage of norovirus infection was determined in 1 child (3,125%), contact with norovirus infection also took place in 1 adolescent (3,125%). In 93,75% of patients the beginning of the disease was acute, accompanied by fever, vomiting, diarrhoea and abdominal pain.

The intoxication syndrome was accompanied by lethargy in all the patients studied, pallor of the skin was determined in 5 children, decreased appetite – in 10. Fever syndrome was registered in 27 children (84,4%): in 31,3% of cases (10 people) there was a subfebrile temperature (from 37,2°C to 38°C), in 17 patients (53,1%) the temperature was in the range of 38,5°C – 38,8°C, at that, fluctuated up to 2 days. Catarrhal manifestations were insignificant in all age groups and were registered in 3 patients in the form of hyperaemia of the pharyngeal mucosa.

Damage of gastrointestinal tract was manifested by a number of symptoms: vomiting, abdominal pain, flatulence and liquid stools. The symptom of vomiting was quite characteristic, which was determined in 93,75% of cases, in 19 (59,37%) – multiple (5-10 times a day), in 11 children (34,38%) – single vomiting. Vom-

iting was predominant in 22 (68,75%) children and only 8 children (25%) had both vomiting and diarrhoea at the beginning of the disease. All children had contraction-like abdominal pain with localisation in the epigastrium and perineal region. On palpation of the abdomen, there was a diffuse painfulness along the course of the intestine. The pain syndrome lasted up to 2-3 days. Diarrhoea was observed in 19 children (59,4%) in hospital. The frequency of defecation ranged from 1 to 5 times, watery stools prevailed, less often liquefied or liquid, brown in colour, not abundant, without pathological impurities (Fig. 2).

Thorough collection of epidemiological anamnesis made it possible to establish: all children live in a dormitory. They eat in an organised manner in the canteen of the cadet corps. They use bottled water. In the course of epidemiological investigation it was established that a female employee of the cadet corps' canteen carried norovirus and was the source of infection. Transmission factors could be a variety of foods that are not heat-treated.

Laboratory examination of all hospitalised patients revealed insignificant pathological changes, which were not of key importance in the diagnosis, but were auxiliary: leukocytosis ($10-15 \cdot 10^9/l$) with neutrophilic shift – in 17 (53,1%) patients, normocytosis with alkaline-nuclear shift, relative lymphopenia – in 6 (18,75%) patients; in other children the changes were insignificant or all parameters were within the normal range. Coprocytogram: in 13 children (40,6%) – presence of mucus and leucocytes – from 30 to the whole field of vision), which coincides with clinical manifestations – presence of intestinal dysfunction in these children (probability of enterocolitis).

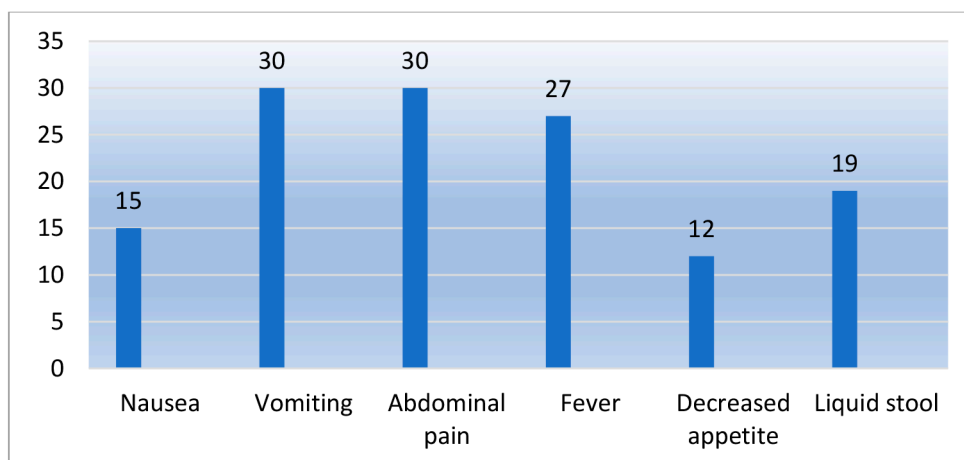


Fig. 2. Clinical picture in hospitalised patients

Stool tests for roto-, astro- and adenoviruses were negative. Bacteriological tests of stool for a group of acute intestinal infections were also negative. The diagnosis was verified in 32 cadets (100%) – RNA of norovirus genotype II (Norovirus GtII) was detected.

Based on the acute onset of the disease, pronounced intoxication syndrome (fever, lethargy, weakness, adynamia, drowsiness, refusal to eat) combined with abdominal syndrome (abdominal pain, repeated vomiting, nausea, in some cases diarrhoea), epidanamnesis (simultaneous group morbidity of intestinal infection in the cadet corps, specific laboratory tests of faeces for pathogens) was made the diagnosis «Acute gastroenteritis of norovirus etiology, medium severity», according to ICD10 – A08. 1 – acute gastroenteropathy caused by Norwalk pathogen.

Therapeutic measures were carried out in accordance with the prescriptions of the clinical recommendations of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of norovirus gastroenteritis in children and included: dietary therapy table #4, oral rehydration using low-osmolar solutions (adiarin rehydrocomplex), enterosorbents (mineral, silicon-containing), probiotics containing *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, enzymes (pancreatin), antispasmodics. Infusion therapy was administered to 20 children (62.5%) with the purpose of detoxification and rehydration (exicosis of the first degree) [8].

On the 3rd day in hospital, the condition of the children was noted as stable, with a tendency to improvement – body temperature normalised, appetite improved, but abdominal syndrome, fatigue in the second half of the day, drowsiness remained pronounced. The children were discharged on the 6th-7th day of treatment in almost satisfactory condition. Control stool examination for norovirus RNA was negative.

Conclusions

1. Localised outbreaks of norovirus infection among students of children's educational institutions in the territory of the Luhansk People's Republic have been registered for the first time in the last few years. The true number of children sick with norovirus gastroenteritis in both the first and second cases was not established ('iceberg phenomenon').

2. The most likely route of transmission is food and household contact, due to the detection of norovirus carriage in the catering staff. There is contamination of food, water and cutlery with norovirus.

3. In clinical terms, norovirus gastroenteritis in children manifested both gastroenteritis and gastritis syndromes in combination with pronounced general toxic phenomena. Hypovolaemic and other complications were not observed.

4. Taking into account the intensification of norovirus infection spread, primarily among children, deterioration of living conditions in the Donbass region due to the emergency (military) situation, it is possible to forecast further increase in the level of norovirus infection morbidity, occurrence of local outbreaks among children and adults.

5. In any outbreak of acute intestinal infections, especially those occurring in children's organised groups, patients should be examined for viral etiology (including the entire spectrum of known viruses), which will optimise not only the treatment of patients but also anti-epidemic measures.

6. In the focus of group morbidity of norovirus infection it is allowed to establish the diagnosis in a part of victims on the basis of clinical and epidemiological history without laboratory confirmation.

References

- Hohlova N.I., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Izvekova I.Ya. Norovirus infection (literature review) // *Journal of Infectology*. 2018. Vol. 10. No. 1. P. 5-14. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14.
- Lyubeznova O.N., Utenkova E.O. Rotavirus and norovirus infections in adults // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017. Vol. 12. No. 1. P. 32-35. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12009.
- Nezgodia I.I., Asaulenko A.A., Knyazeva V.I. Features of the clinical course of norovirus infection in children // *Infectious diseases*. 2016. Vol. 85. No. 3. P. 47-50.
- Kozhuhova E.A., Gorbova I.V. Characterisation of cases of acute diarrhoea in adult patients with positive clinical material for norovirus // *Infection and Immunity*. 2019. Vol. 9. No. 2. P. 375-380. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380.
- Yucheng X., Yuanzhao Z., Zhao L., Jia R., Zeyu Z., Shengnan L., Yao W., Jingwen Xu, Xingchun L., Meng Y., Hongsheng C., Xuemei P., Wentao L., Yuzhong D., Hui Li, Ling F., Meng Z., Lina Z., Fen Y., Tianmu C. Investigation and analysis on an outbreak of norovirus infection in a health school in Guangdong Province, China // *Infection, Genetics and Evolution*. 2021. Vol. 96. P. 1 – 9. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105135.
- Galasiti Kankanamalage A.C., Weerawarna P.M., Kim Y., Chang K., Groutas W.C. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2016. Vol. 26. No. 3. P. 297-308. DOI: 10.1517/13543776.2016.1153065.
- Brown J.R., Roy S., Tutill H., Williams R., Breuer J. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections // *Journal of clinical virology*. 2017. Vol. 96. No. 20. P. 44-48. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.09.009.
- Norovirus gastroenteritis in children: clinical recommendations / International public organisation «Euro-Asian Society for Infectious Diseases», Interregional public organisation «Association of infectious diseases doctors of St. Petersburg and Leningrad region». 2021. 31 c.

UDC 616.1/9

**ASSESSMENT OF THE SEVERITY
OF THE COURSE OF COMORBID PATHOLOGY****Trotsenko V.D., Gridneva M.A., Makeeva A.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: trocenkoveronika3@gmail.com.*

Comorbidity is an urgent problem of our time, as the number of combined diseases is steadily increasing, which is associated with factors such as population aging, environmental degradation, changes in people's lifestyles, as well as it increases and complicates treatment and significantly reduces life expectancy. Diabetes mellitus 2 (DM2) and coronary heart disease are two interrelated conditions that reduce the quality of life for patients. The importance of this topic is justified by the increasing prevalence of both DM2 and coronary heart disease all over the world. The article considers the issue of the mutual influence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, in order to identify common etiological factors or pathogenetic mechanisms in these pathologies. Special attention is paid to the role of metabolic disorders such as insulin resistance, oxidative stress and lipidemia in the development of coronary heart disease among patients with DM2. The aim of this article is to examine the pathophysiological mechanisms that link DM2 and coronary heart disease, and to evaluate the clinical significance of this relationship. The materials of the study are 59 (among them there are 23 men and 36 women) clinical records from the day patient department of the Voronezh State Out-patient clinic 4. Understanding the features of the pathogenesis of cardiovascular pathologies in patients with DM2 and their interaction will allow timely diagnosis and timely initiation of treatment, which is important for preventing complications and improving the quality of life of patients.

Keywords: comorbidity, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, obesity, angina pectoris, atherosclerosis, dyslipidemia

Introduction

Diabetes mellitus (DM) belongs to the category of socially significant non-communicable diseases with epidemic rates of increase in prevalence. According to the Federal Register of Statistics of the Russian Federation, the prevalence of type 2 diabetes in the Russian Federation on average at the beginning of 2023 was 3158.8/100 thousand of the population [1]. The incidence is growing not only in Russia, but also around the world. According to the IDF Diabetis Atlas, the number of diabetic patients in 2021 is 536 million people aged 20 to 79 years, and the expected increase by 2030 is 106 million people [2]. Diabetes mellitus disrupts the function of all organ systems 3.8 million people die from complications of this disease every year. In patients with diabetes mellitus, mortality from heart disease and stroke is 2-3 times higher, blindness is approximately 10 times more common, nephropathy is 12-15 times higher, gangrene of the lower extremities is almost 20 times higher than in the general population [3].

The aim of the study was to analyze medical histories of patients to assess the nature of the course of comorbid pathology, that will contribute to the early detection of diseases and the prevention of complications.

Materials and methods of research

As the materials were taken 59 case histories of patients treated in the day patient department of the Voronezh State Out-Patient Clinic No.4. Of these, 36 were women and 23 were men. Enrolment criteria was comorbidity involving type 2 diabetes mellitus (DM2) and coronary heart disease (CHD). We analyzed associated diseases in this group of patients. According to WHO criteria, the age of patients ranged from average to senile, while three age groups were identified: middle-aged group (45-59 years), elderly age group (60-74 years) and a senile age (75-90 years). The selection criteria were the presence of a history of comorbidity of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. The presence of concomitant diseases was assessed in the medical records.

Early glycemetic disorders, such as impaired glucose tolerance and fasting glycaemia, precede the development of DM2. This condition is called prediabetic, the number of people with impaired glycemia significantly exceeds the number of patients with DM2. As it progresses, prediabetes significantly increases the risk of developing heart disease, and can also turn into DM2 [4].

DM2 is a chronic disease characterized by the disruption of normal carbohydrate metabolism primarily due to insulin resistance and rela-

tive insulin deficiency. Alternatively, it may be caused predominantly by an impairment in insulin secretion, either independently or concurrently with varying levels of insulin resistance.

In many cases DM2 characterized by insulin resistance of tissues, in response to which compensatory hyperinsulinemia occurs, as well as chronic hyperglycemia and dyslipidemia. All of these factors have a damaging effect on the vascular system, as a result of a chronic inflammatory process. Vascular damage leads to the development of multisystemic pathology, especially affecting the cardiovascular system. According to the results of causes of death in the presence of DM2 for 2010-2022, the largest percentage was congestive heart failure- 24.2%, followed by atherosclerotic cardiovascular diseases, which include coronary heart disease and myocardial infarction (MI), cerebral circulation disorders and acute cardiovascular events [5].

DM2 leads to damage to vessels of both small and large caliber, coronary vessels often suffer, leading to the development of coronary heart disease. A statistical analysis of patients from all over the world in 2007-2017 showed that 21.2% of patients with DM2 have coronary heart disease [6].

According to a study conducted by Sarwar and co-authors, which involved more than 450,000 people, diabetes increases the risk of coronary heart disease by about two times in men and three times in women [7].

It was also noted that in DM2, there was a myocardial infarction in 3.7% of cases [5].

Coronary heart disease and DM2 have common links in pathogenesis. The leading pathogenetic factor is hyperglycemia, which is accompanied by oxidative stress. With hyperglycemia, an excessive amount of glucose accumulates in endothelial cells, which is supplied by simple diffusion. Glucose and its metabolites damage plasma proteins and blood cells, as well as glycated proteins of the vascular endothelium. Along with this, malondialdehyde accumulates as a result of lipid peroxidation. A key role in this process is assigned to reactive oxygen species (ROS), which is associated with mitochondrial dysfunction. In mitochondria, ROS synthesis occurs in the electron transport chain due to nutrient overload, namely glucose, which leads to excessive production of a superoxide radical, the level of which is not compensated by conventional antioxidant mechanisms.

Excess glucose in the body tissues triggers the process of its metabolism along the polyol pathway. As a result of the accumulation of by-products of this process, the production of ROS by the mitochondria of cells increases, which leads to the progression of oxidative stress.

Excessive oxidation of glucose and glycerol leads to an increase in the intracellular concentration of diacylglyceride, which affects the expression of genes responsible for the production of protein kinase C. This type of kinase stimulates the production of NADP oxidase, phospholipase A2, endothelin-1 and endothelial growth factor, which leads to vascular spasm, division of smooth muscle cells and activation of extracellular matrix protein synthesis [8].

A study by Poznyak and co-authors shows the effect of diabetes on the risk of cardiovascular disease in patients with dyslipidemia. It was revealed that the chronic intravascular inflammatory process contributes to the progression of atherosclerosis and vascular obstruction as a result of dyslipidemia. Oxidative stress leads to the activation of adhesion molecules on the surface of the endothelium, which leads to the migration of macrophages into the forming atherosclerosis plaque. Constantly elevated glucose levels induce protein glycation. The end products of their metabolism accumulate in patients with DM2 with elevated blood glucose levels and provoke atherosclerosis. These molecules affect the activation of the endothelium and the surface expression of adhesion molecules, thereby promoting adhesion and entry of macrophages into the subendothelial space at the initial stages of plaque formation, the presence of macrophages stimulates the inflammatory process inside the atherosclerotic plaque [4,9].

Small atherogenic very-low-density lipoproteins penetrate the damaged vessel wall and are phagocytized by immune cells and they turn into foam cells. they ferment all the components of lipoproteins except cholesterol. Dyslipidemia in DM2 is characterized by a predominant increase in triglycerides. Insulin resistance activates hormone-sensitive lipase in adipose tissue, which increases the amount of free fatty acids and increases the production of hepatic triglycerides. Insulin resistance also stimulates the production of atherogenic VLDL in the liver [9].

DM2 contributes to the formation of atherogenic modifications of LDL, they are the main sources of cholesterol for atherosclerotic plaques. Low-density lipoproteins are desialylated in the blood, as a result they acquire a negative charge, become denser and decrease in size. At the same time, the synthesis of HDL in the liver, which have an antiatherogenic effect, decreases [10].

Constantly elevated glucose levels induce protein glycation. The end products of their metabolism accumulate in patients with DM2 with elevated blood glucose levels and

provoke atherosclerosis. These molecules affect the activation of the endothelium and the surface expression of adhesion molecules, thereby promoting adhesion and entry of macrophages into the subendothelial space at the initial stages of plaque formation, the presence of macrophages stimulates the inflammatory process inside the atherosclerotic plaque [11].

Patients with DM2 are characterized by a decrease in the activity of the fibrinolytic system, which increases the risk of thrombosis. The main factors contributing to hypercoagulation in DM2 are platelet activation, endothelial cell dysfunction (EC), increased thrombin production, proinflammatory state, increased fibrinogen levels along with its modifications, as well as changes in the structure of fibrin. Obesity, which often accompanies DM2, hyperinsulinemia and hyperglycemia, lead to platelet activation, which is reflected in the increased release of thromboxane A₂, P-selectin, plasminogen-1 activator inhibitor and platelet microparticles. Another factor contributing to platelet activation is oxidative stress. ROS are activated by the end products of glycation, which leads to the activation of a tissue factor that triggers an external cascade of coagulation-plasma hemostasis reactions [12].

In DM2, the diagnosis of coronary heart disease is complicated by the painless course of this disease, coronary heart disease may be accompanied by nonspecific symptoms (weakness, attacks of suffocation, arrhythmia). Diabetic autonomic cardiovascular neuropathy and myocardial sympathectomy lead to such manifestations, i.e. vegetative and pain sensitivity is impaired. Due to the decrease in sensitivity, diabetics may not feel severe, burning chest pain with irradiation during angina attacks, and in some cases they may not even realize that they have a myocardial infarction. The cause of this phenomenon is considered to be cardiovascular autonomic neuropathy.

Hyperglycemia and the accompanying oxidative stress in nerve fibers lead to damage to the microvascular endothelium in the capillary networks of neurons of the autonomic nervous system.

The end products of glycation damage microvessels, blood-supplying neurons, and ischemia and apoptosis of nerve tissue cells develop. It has also been revealed that inflammatory mediators such as C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α contribute to nerve damage. Damage to the nervus vagus, which provides parasympathetic innervation of the heart, leads to a predominance of sympathetic influences on the regulation of the heart.

Under the influence of sympathies, tachycardia and an increase in blood pressure occur, the load on the heart increases and cardiomyopathy progresses [13].

In type 2 diabetes mellitus, atherosclerotic changes and increased thrombosis in blood vessels lead to disorders in the microcirculatory system and an increase in total peripheral resistance. Initially, the heart reacts with hypertrophy, the myocardial oxygen demand increases. narrowed coronary vessels cannot provide adequate oxygen transport, and therefore coronary heart disease progresses and the risk of myocardial infarction increases [13,14].

Myocardial infarction with DM-2 is 3 times more common, compared with patients without impaired carbohydrate metabolism, it is more severe, increasing the risk of complications. Studies confirm that with dm2, the frequency of repeated myocardial infarctions with complications in arrhythmia, cardiogenic shock, and cardiac tamponade is higher. The reasons for myocardial infarction include an increase in blood clotting and a decrease in the fibrinolytic ability of the blood, which eventually leads to the formation of blood clots.

The development of acute coronary syndrome exacerbates hyperglycemia by increasing the level of vasoactive cytokines, which can increase myocardial infarction and reduce insulin secretion. As a result, glucose utilization from the blood decreases, its intracellular concentration decreases, and metabolism shifts towards fatty acids, which leads to an increase in myocardial oxygen demand and increased hypoxia. These processes can lead to cardiogenic shock and the development of arrhythmia [14].

In the post-infarction period, there is a high mortality rate, in the first year after myocardial infarction – 15-34%, and over the next 5 years – 45%. Such indicators are associated with recurrent myocardial ischemia and, as a result, a slowdown in the formation of a connective tissue scar and the development of repeated heart attacks, the formation of heart failure [14].

Результаты исследования и их обсуждение

When analyzing the data, it was found that 88% of women and 43% of men of all age groups had angina pectoris, MI in 12% and 57%, respectively. In older men, the prevalence of MI is higher compared to women of the same age group. It was also noted that that coronary vascular revascularization by stenting or coronary artery bypass grafting was performed more often among men (63%) (fig. 1).

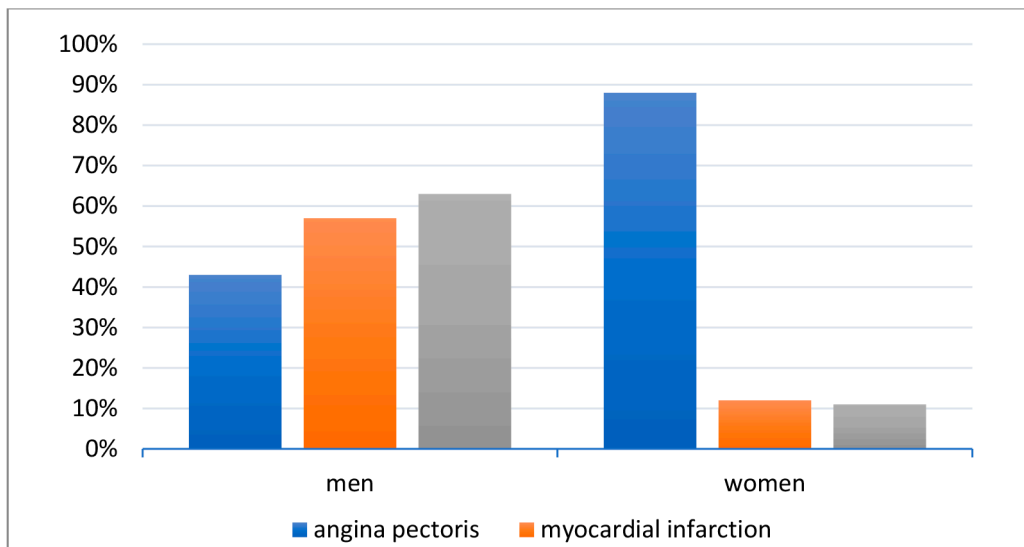


Fig.1.The incidence of angina pectoris, myocardial infarction and stenting among patients with comorbid pathology (DM2+CHD)

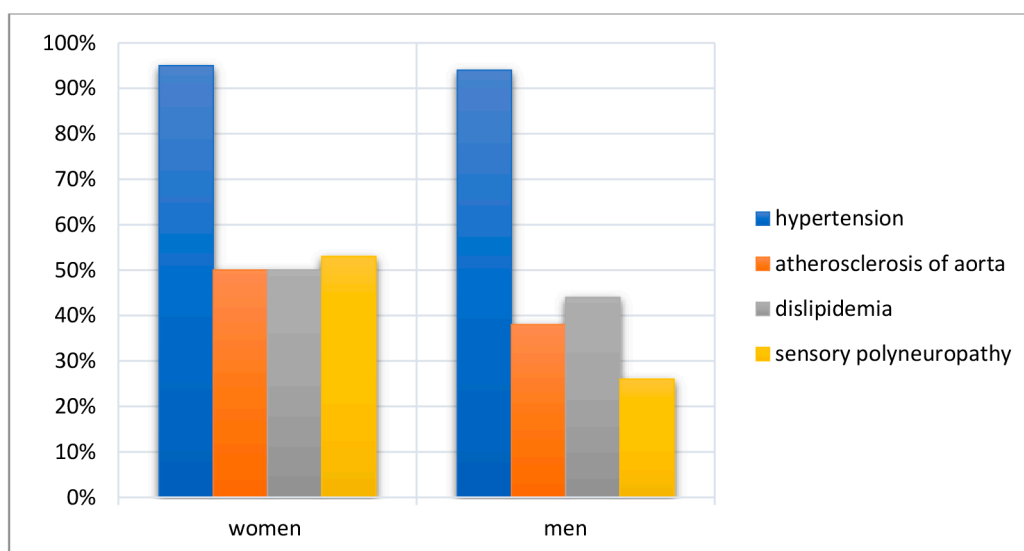


Fig.2.The incidence of concomitant diseases among patients with comorbid pathology (DM2+CHD)

In old age, 39% of women and 50% of men had second-degree obesity, third-degree obesity in 33% and 25%, respectively.

Of the concomitant diseases among elderly women, hypertension was the most common-95%, sensory polyneuropathy in 53% of cases, atherosclerosis of aorta and dyslipidemia occurred in 50% of cases. Hypertension was also the most common in men-94%, atherosclerosis of aorta was found in 38%, dyslipidemia in 44%, sensory polyneuropathy accounted for 26% of cases (fig. 2).

There were also cases of joint diagnosis of coronary heart disease and DM2: among elderly women -22%, among elderly men 31%.

Conclusions

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. The prevalence of coronary heart disease in DM2:

- Coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus is more common in women than in men.

2. Severity of course and complications:

- In men with DM2 and coronary heart disease, comorbid pathology is much more severe than in women.

- Men with DM2 and coronary heart disease are more likely to develop myocardial infarction.

- Men with DM2 and coronary artery disease are more likely to require coronary artery revascularization surgery.

3. The risk of developing MI:

- The male sex increases the risk of developing myocardial infarction by almost 5 times.

4. Concomitant diseases in coronary heart disease and DM2:

- The most common concomitant diseases in the comorbidity of coronary heart disease and DM2 are arterial hypertension, sensory polyneuropathy, fatness, atherosclerosis of the aorta, dyslipidemia

5. Gender differences in concomitant diseases:

- All concomitant diseases have approximately the same percentage in men and women with DM2 and coronary artery disease.

- Sensory polyneuropathy is 2 times more common in women with DM2 and coronary heart disease than in men.

These findings highlight the importance of taking into account gender differences in the diagnosis and treatment of patients with DM2 and coronary artery disease. Men with DM2 require closer monitoring and early prevention of cardiovascular complications.

Further research is needed to clarify the mechanisms underlying gender differences in the course of comorbid diseases.

References

1. Endocrinology Research Centre. Diaregister [Electronic resource]. URL: <https://sd.diaregistry.ru/> (date of access: 03.10.2024).
2. Global diabetes data report 2000 – 2045 [Electronic resource]. URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/> (date of access: 03.10.2024).
3. Federal State Statistics Service. [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (date of access: 20.11.2024).
4. Biryukova E.V., Morozova I.A., Rodionova S.V. Type 2 Diabetes Mellitus: Therapeutic Strategies of Hypoglycemic Therapy in the Light of Evidence-Based Medicine // Medical Council. 2020. No. 21. P. 160-168. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022 // Diabetes mellitus. 2023. Vol. 26. No. 2. P. 104-123. DOI: 10.14341/DM13035.
6. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 // Cardiovascular diabetology. 2018. Vol. 17. No. 1. P. 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
7. Sarwar N., Aspelund T., Eiriksdottir G. et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review // PLoS Med. 2010. Vol. 7. No. 5. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000278.
8. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes // Molecules. 2022. Vol. 27. No. 3. P. 950. DOI: 10.3390/molecules27030950.
9. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21. No. 5. P. 1835. DOI: 10.3390/ijms21051835.
10. Thambiah C.S., Lai L.C. Diabetic dyslipidaemia // Practical laboratory medicine. 2021. Vol. 26. No. 2352-5517. DOI: 10.1016/j.plabm.2021.e00248.
11. Bryk-Wiązania A.H., Undas A. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation // Cardiovasc Diabetol. 2021. Vol. 20. No. 1. P. 191. DOI: 10.1186/s12933-021-01372-w.
12. Williams S., Raheim S.A., Khan M.I. et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: Epidemiology, Pathophysiology, and Management // Clin Ther. 2022. Vol. 44. No. 10. P. 1394-1416. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
13. Kufazvinei T.T.J., Chai J., Boden K.A., Channon K.M., Choudhury R.P. Emerging opportunities to target inflammation: myocardial infarction and type 2 diabetes // Cardiovasc Res. 2024. Vol. 120. No. 11. P. 1241-1252. DOI: 10.1093/cvr/cvae142.
14. Larisa Alekseevna Zhukova, and Natalia Stanislavovna Andreeva. Features of the course of myocardial infarction and the nature of postinfarction complications in patients with type 2 diabetes mellitus // Innova. 2016. Vol. 2. No. 1. P. 19-21. DOI: 10.21626/innova/2016.1/05.

СТАТЬЯ

УДК 616.61-089.84-06:576.8

**РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ****Кабанова С.Н., Ануфриева Е.И., Макеева А.В., Болотских В.И.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: kabanovasvetlana606@gmail.com*

В настоящее время трансплантология активно развивается, прослеживается тенденция к росту количества проводимых операций. Несмотря на большой процент выживаемости пациентов в течение одного года жизни, большое влияние на функционирование трансплантата оказывает развитие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. На фоне приема иммуносупрессивных препаратов действие клеток иммунной системы подавляется, что должно замедлять отторжение трансплантата с одной стороны, но при этом снижается резистентность организма к инфекциям и появляется предрасположенность к развитию онкологических процессов, что с другой стороны приводит к стимулированию реакций отторжения. Целью данной статьи является изучение механизмов отторжения трансплантата для возможного его предупреждения и лечения. Патогенез клеточно-опосредованного отторжения заключается в активации адаптивной иммунной системы за счет формирования Т-клеток памяти, которая приведет к снижению толерантности организма реципиента к аллотрансплантату и ухудшению его функционирования. Механизм гуморального отторжения основан на синтезе донор-специфичных антител, которые активируя систему комплемента, запускают воспалительные процессы, приводящие к интерстициальному фиброзу и атрофии канальцев. Данная статья будет полезна студентам медицинских вузов, молодым специалистам, а также опытным врачам для полного понимания этио-патогенетических особенностей развития отторжения почечного трансплантата.

Ключевые слова: аллотрансплантация почки, осложнение, отторжение, Т-лимфоциты, В-лимфоциты**THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE OCCURRENCE
OF COMPLICATIONS AFTER KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION****Kabanova S.N., Anufrieva E.I., Makeeva A.V., Bolotskikh V.I.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Voronezh, e-mail: kabanovasvetlana606@gmail.com*

Currently, transplantation is actively developing, there is a tendency to increase the number of operations performed. Despite the high percentage of patient survival during one year of life, the development of complications in the long-term postoperative period has a great impact on the functioning of the transplant. Against the background of taking immunosuppressive drugs, the action of cells of the immune system is suppressed, which should slow down the rejection of the transplant on the one hand. But at the same time, the body's resistance to infections decreases and a predisposition to the development of oncological processes appears, which on the other hand leads to stimulation of rejection reactions. This article is devoted to the study of the mechanisms of graft rejection, with a view to its possible prevention and treatment. The pathogenesis of cell-mediated rejection consists in the activation of the adaptive immune system due to the formation of memory T cells, which will lead to a decrease in the recipient's body's tolerance to the allograft and deterioration of its functioning. The mechanism of humoral rejection is based on the synthesis of donor-specific antibodies, which, by activating the complement system, trigger inflammatory processes leading to interstitial fibrosis and tubular atrophy. This article will be useful for students of medical universities, young specialists, as well as experienced doctors to fully understand the etio-pathogenetic features of the development of kidney transplant rejection.

Keywords: allotransplantation kidney, complication, rejection, T-lymphocytes, B-lymphocytes**Введение**

В настоящее время трансплантология является одной из наиболее перспективных отраслей медицины, позволяющей добиваться успехов в лечении многих заболеваний. Эта область медицины постоянно развивается благодаря достижениям как в медицинской, так и в хирургической сферах. Одними из наиболее часто трансплантируемых

органов являются почки. Трансплантация почки (ТП) – лучший способ лечения терминальной стадии почечной недостаточности. По данным регистра Российского трансплантологического общества в 2023 г. в России было выполнено 3057 трансплантаций органов (рис. 1) [1]. По сравнению с 2018 годом количество трансплантаций выросло на 25% [2].



Рис. 1. Количество трансплантируемых органов за 2023 год

В настоящее время выживаемость людей, которые перенесли пересадку почки, спустя год после операции составляет около 96%. Однако развитие осложнений существенно влияет на функционирование пересаженного органа и качество жизни реципиентов. По частоте возникновения осложнений ведущим является отторжение почечного трансплантата. Несмотря на то, что на рынке появляются новые модифицированные иммуносупрессивные препараты, вероятность возникновения осложнений после трансплантации, которые проявляются в отдаленном периоде остается высокой [3]. На фоне приема препаратов, подавляющих иммунитет зачастую присоединяются различные инфекции. Грамотрицательная флора несколько преобладает над грамположительной. При этом чаще всего обнаруживаются на бактериологическом посеве *Enterococcus spp* и *E. coli* [4].

В 2018 году Zhang J. и соавт. показали, что по прошествии шести месяцев после трансплантации в отношении инфекционных заболеваний пациенты делятся на три категории. В первой группе пациенты переводятся на длительную иммуносупрессивную терапию с минимальными дозами при хорошей функции аллотрансплантата. Во второй группе пациенты имеют хронические или прогрессирующие инфекции. Особую роль отводят иммуномодулирующим вирусам, например, цитомегаловирус, HCV,

HBV, вирус Эпштейна-Барра. Они способствуют нарушению экспрессии медиаторов воспаления, что приводит к сенсibilизации организма к оппортунистическим инфекциям [5]. Среди пациентов третьей группы необходимо введение иммуносупрессоров в прежних высоких дозах, так как у них возникают повторяющиеся кризы отторжения (хроническое отторжение) – это приводит к хронизации вирусных инфекций.

Развитие онкологических заболеваний характерно примерно для 5% случаев и вероятность их возникновения пропорциональна дозе препаратов, угнетающих иммунитет, а также длительности их применения [6].

Несмотря на то, что достижения в области иммуносупрессивных препаратов и протоколов лечения значительно снизили частоту и серьезность отторжения, на исход трансплантации почки по-прежнему существенно влияет развитие хронического клеточного или гуморального отторжения.

Целью данного исследования является изучение механизмов, лежащих в основе отторжения для минимизации вероятности возникновения осложнений и возможности их предупреждения.

Материалы и методы исследования

По данной теме был проведен анализ обзорной литературы, в том числе из баз данных Web of Science, PubMed, eLibrary.

Результаты исследования и их обсуждение

ТП представляет собой хирургическую операцию, которая состоит в пересадке почки от донора реципиенту. Такой вид оперативного вмешательства используется в качестве метода заместительной терапии при терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [2,7]. Сейчас ТП считается «золотым стандартом» в лечении пациентов с ХБП [8, 9]. Необходимо упомянуть, что ИМТ >30 кг/м², курение, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит могут повышать риск отторжения и обеспечивать замедление функции трансплантата [10, 11]. Реакция отторжения пересаженных тканей или органов обычно возникает на 7-10-е сутки. При этом время, в течение которого трансплантат не будет вызывать этой реакции, зависит от его типа. Самым оптимальным будет являться ауто трансплантат (в этом случае донор и реципиент – один человек) и изотрансплантат (донор будет являться близнецом реципиента). Реакция отторжения при пересадке аллотрансплантата (донор и реципиент отличаются генетически и иммунологически) и ксенотрансплантата (донор и реципиент принадлежат к разным биологическим видам) будет протекать значительно быстрее [8]. По отношению к трансплантации почки применяется только изо- и аллотрансплантация. Но даже тщательный подбор донора органа не исключает вероятность возникновения осложнений.

Все осложнения, возникающие после трансплантации органа, можно разделить на 2 группы (хирургические и нехирургические). Среди хирургических осложнений выделяют сосудистые, урологические и раневые [12-14]. Зачастую причинами их развития служат ошибки в действиях врача или исходно сниженная резистентность организма к инфекциям. Основные нехирургические осложнения связаны с иммунологической реакцией и ведут к отторжению трансплантата, а из-за применения иммуносупрессивных препаратов резко возрастает количество инфекционных осложнений и возникают предпосылки для развития онкологических процессов [15].

Существуют два эффекторных механизма развития реакций отторжения. Первый будет носить название «хозяин против трансплантата». В этом случае, если организм способен реализовать иммунный ответ, то он распознает чужеродные антигены и приводит к отторжению трансплантата. Второй механизм будет работать, если у па-

циента имеются дефекты иммунной системы. Тогда пересаженные лимфоциты будут обеспечивать реакцию, заключающуюся в распознавании антигенов тканей реципиента. Чаще встречается первый механизм, в результате которого будут повреждаться клетки трансплантата [16, 17]. Также можно выделить врожденный и адаптивный иммунитет в качестве форм иммунного ответа на чужеродные патогены. Их различие состоит в том, что в формировании врожденного иммунитета принимают участие НК-киллеры, макрофаги, нейтрофилы, цитокины и система комплимента, которые обеспечивают неспецифический иммунитет и не формируют долговременную память об антигене [18]. В- и Т-лимфоциты участвуют в основном в развитии адаптивного иммунитета, при формировании которого организм запоминает и распознает антигены. Это приводит к возникновению устойчивых иммунных реакций при повторном воздействии одних и тех же антигенов.

На данный момент принято считать, что при появлении аллоантигена появляется основная клетка, свидетельствующая о развивающемся иммунном ответе – зрелый девственный CD4⁺ Т-лимфоцит. Она будет взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками (в том числе антигенпрезентирующими) и запускать цепочку клеточных и гуморальных реакций, которые и будут приводить к отторжению трансплантата. Антигенпрезентирующие клетки распознают аллоантигены и включают их в молекулу главного комплекса гистосовместимости. В-лимфоциты так же могут поглощать, а затем передавать связанные с иммуноглобулинами антигены Т-лимфоцитам через главный комплекс гистосовместимости. Это запускает клеточную пролиферацию и образование клонов CD4⁺ Т-клеток, т.е. активацию Т-лимфоцитов. Затем под влиянием IL-2, IL-7 и IL-15 и других цитокинов CD4⁺ лимфоциты будут дифференцироваться на две субпопуляции – Т-хелперов первого (Th1) и второго типов (Th2). Th1 будут обеспечивать развитие клеточного иммунного ответа, а Th2- гуморального [19].

Клеточно-опосредованное отторжение играет большую роль в реакциях острого отторжения. Основным механизмом заключается в усилении адаптивной иммунной системы из-за увеличения площади повреждения эпителиальных клеток. Из-за формирования иммунологической памяти будет снижаться толерантность организма реципиента к аллотрансплантату и, как следствие, ухудшаться качество функционирования трансплантата [20]. Выделяют два пути формирования иммуноло-

гической памяти: сенсбилизация реципиента после гемотрансфузий, беременностей и трансплантаций и процесс, запускаемый лимфопенией для восстановления популяции Т-лимфоцитов (гомеостатическая пролиферация). После ограничения процесса снижения количества белых кровяных клеток с помощью химиотерапии будет происходить восстановление аллореактивных девственных Т-клеток и Т-клеток памяти – популяции иммунокомпетентных клеток [21]. Отличительная черта Т-клеток памяти в том, что для их активации не нужен будет второй со-стимулирующий сигнал. Внутри группы этих клеток выделяют две субпопуляции: центральные и эффекторные. Первые локализуются в слизистых оболочках и периферических лимфатических узлах. В отличие от эффекторных, центральная субпопуляция Т-клеток памяти синтезирует цитокины в очень малых количествах, но поддерживает состояние иммунологической памяти за счет высокой способности к пролиферации.

Эффекторные Т-клетки образуют на своей поверхности хемокиновые рецепторы, с помощью которых клетки поступают в ткани, где происходит реализация их функций [22]. Кроме того, выделяют еще один тип Т-лимфоцитов – регуляторные

Т-клетки. Они способствуют возникновению иммунной толерантности, а также поддерживают ее, что играют решающую роль в аутоиммунитете и трансплантации [23].

Несмотря на то, что Т-клетки являются частью адаптивной иммунной системы, врожденная иммунная система за счет индукции воспалительных реакций, выработки веществ, которые направляют миграцию клеток помогают в осуществлении контакта Т-хелперов с антигеном. Так проявляется тесная взаимосвязь между двумя иммунными системами.

Реакции гуморального иммунитета больше характерны для хронического антитело-опосредованного отторжения почечного трансплантата. Оно является основной причиной потери трансплантата на поздней стадии. Активация В-лимфоцитов во многом схожа с активацией Т-лимфоцитов, но их процесс дифференцировки сопровождается перестройкой сегментов иммуноглобулинов. Внешние факторы, такие как интерлейкины и поверхностные белки будут способствовать эволюции В-клеток от про-В-клеток до незрелых В-клеток, которые мигрируют в лимфатические узлы и селезенку для дальнейшего созревания в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

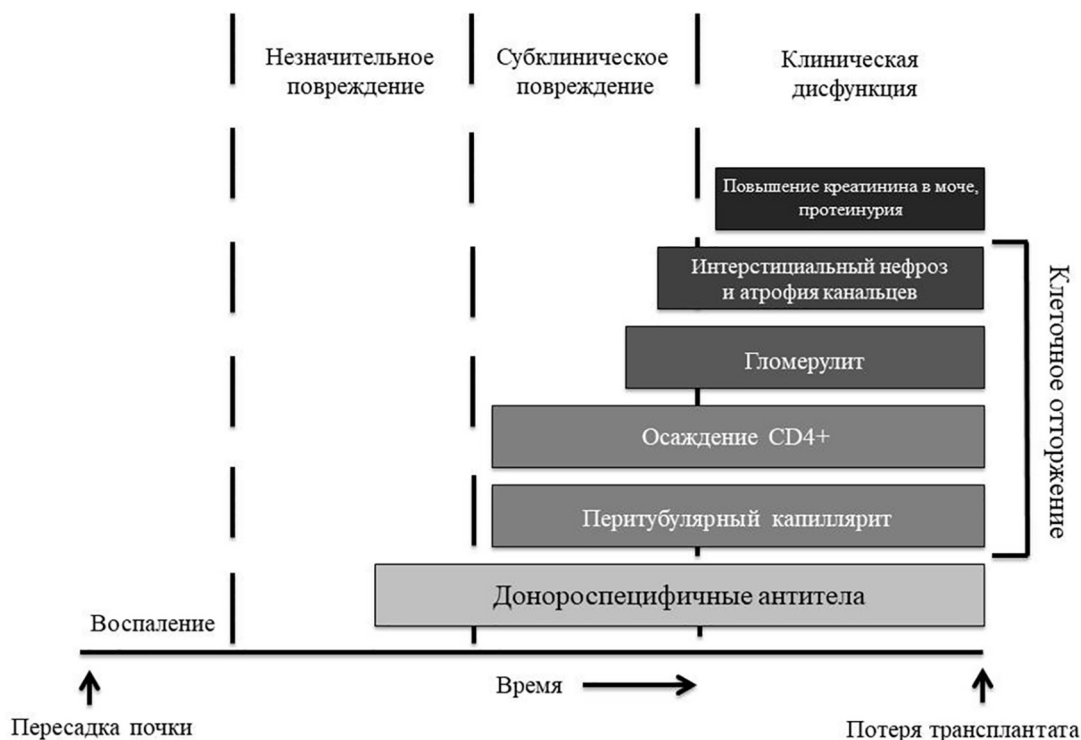


Рис. 2. Антитело-опосредованное отторжение трансплантата (Hajime Sasaki, Tatsu Tanabe, Takahiro Tsuji, Kiyohiko Hotta. Mechanism and treatment for chronic antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. 2023)

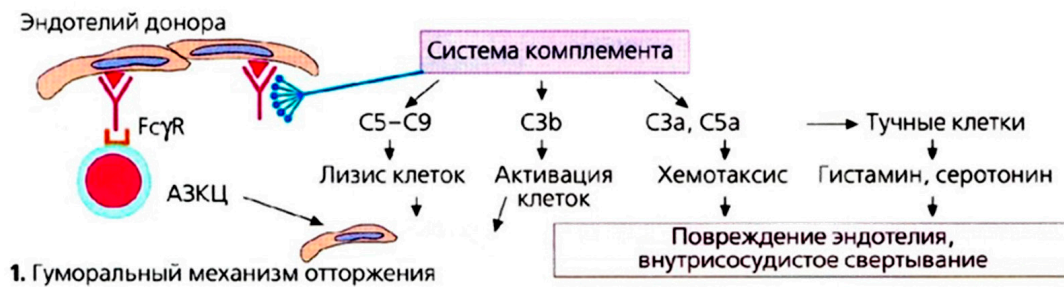


Рис. 3. Роль системы комплемента в гуморальном механизме отторжения трансплантата

Сначала девственный В-лимфоцит взаимодействует с антигеном, который связан с рецептором В-клетки. Это приводит к активации процессинга антигена и его презентации на главный комплекс гистосовместимости. После этого Т-хелперы запускают дифференцировку В-лимфоцитов либо в плазматические клетки, продуцирующие низкоаффинные антиген-специфические антитела, либо в В-клетки памяти. Донор-специфические антитела (ДСА) являются основной причиной антитело-опосредованного отторжения (рис. 2).

Для образования ДСА необходимо развитие воспалительного процесса, например, появление инфекционного агента в тканях трансплантата. Это приведет к повышению экспрессии антигенов гистосовместимости на эндотелии сосудов, что поспособствует дифференцировке В-клеток в плазматические клетки на фоне ускорения их аллогенного ответа. Следующей стадией будет синтез плазматическими клетками ДСА. Пока ДСА не провзаимодействует с эндотелием сосудов, повреждая его с помощью активации комплемента (рис. 3), патология будет клинически не выражена. Воспалительные процессы в микрососудистом русле, например васкулиты, перитубулярные капилляриты, приведут к развитию интерстициального фиброза и атрофии канальцев за счет прогрессирующего нарастания соединительной ткани. Эти процессы в конечном итоге будут ухудшать функцию трансплантата.

Трансплантация является наиболее оптимальным методом почечно-заместительной терапии при ХБП. Однако ввиду генотипических различий между донором и реципиентом возможно развитие реакции отторжения и дисфункции трансплантата, что может привести к возникновению гломерулита, перитубулярного капиллярита, васкулита, трансплантационной гломерулопатии, интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Неблагоприятный исход этих патологий будет заключаться в заме-

щении функциональной ткани соединительной и развитию склероза. Характер течения осложнений зависит от объема, длительности иммуносупрессивной терапии, которая увеличивает риск онкоосложнений, устойчивости организма к инфекционным агентам.

Заключение

Таким образом, проведя анализ научной литературы по теме исследования, можно выявить необходимость дальнейшего совершенствования фармакологических препаратов, влияющих на иммунитет. Также важно уделять внимание появлению инфекций у больных с определенными факторами риска, что возможно позволит улучшить результаты аллотрансплантации почек.

Список литературы

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024. № 26(3). С. 8-31.
2. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. № 22(2). С. 8-34.
3. Chancharoenthana W., Traitanon O., Leelahavanichkul A., Tasanarong A. Molecular immune monitoring in kidney transplant rejection: a state-of-the-art review // Front Immunol. 2023. Vol. 14. No. 1. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1206929.
4. Agrawal A., Ison M.G., Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation // Clin J Am Soc Nephrol. 2022. Vol. 17. No. 2. P. 286-295. DOI: 10.2215/CJN.15971020.
5. Zhang J., Qiu J., Chen G.D., Wang Ch., Wang Ch., Yu Sh., Chen L.Z. Etiological analysis of graft dysfunction following living kidney transplantation: a report of 366 biopsies. Ren Fail. 2018. Vol. 40. No. 1. P. 219-225. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1455592.
6. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Значимость сыровоточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022. № 3. С. 83-89.
7. Price I.N., Wood A.F. Chronic kidney disease and renal replacement therapy: an overview for the advanced clinical practitioner // Br J Nurs. 2022. Vol. 31. No. 3. P. 124-134. DOI: 10.12968/bjon.2022.31.3.124.

8. Данович М.Г. Трансплантация почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 848 с.
9. Khadjibaev F., Sharipova V., Sultanov P., Anvarov K., Ergashev D., Ruzibakieva M. The First Successful Kidney Transplant to a Child With Abnormality of Urinary Tract in Uzbekistan: Case Report // *Exp Clin Transplant*. 2020. Vol. 18. No. 1. P. 44-46. DOI: 10.6002/ect.TOND-TDTD2019.O22.
10. Horta-Baas G., Camargo-Coronel A., Miranda-Hernández D.G., González-Parra L.G., Romero-Figueroa M.D.S., Pérez-Cristóbal M. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: Comparison of graft survival with other causes of end-stage renal disease // *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019. Vol. 15. No. 3. P. 140-145. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.006.
11. Кириченко М.И., Виляев А.В., Мазур А.П. Дистанционная доноризирующая прекодиционирования для повышения выживаемости трансплантата в организме реципиента при трансплантации почки от живого родственного донора // *Wiad Lek*. 2022. № 2. С. 397-403.
12. Gunawardena T. Update on Vascular Complications After Renal Transplantation // *Exp Clin Transplant*. 2022. Vol. 20. No. 4. P. 333-341. DOI: 10.6002/ect.2021.0303.
13. Lefaucheur C., Louis K., Morris A.B., Taupin J.L., Nickerson P., Tambur A.R., Gebel H.M., Reed E.F., STAR 2022 Working Group. Clinical recommendations for posttransplant assessment of anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) donor-specific antibodies: A Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk consensus document // *Am J Transplant*. 2023. Vol. 23. No. 1. P. 115-132. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.11.013.
14. Breza J. Jr., Chrastina M., Mihalova M., Breza J. Sr., Zilinska Z. Overview of urological complications before, during and after kidney transplantation // *Bratisl Lek Listy*. 2022. Vol. 123. No. 8. P. 560-567. DOI: 10.4149/BLL_2022_089.
15. Siskind E., Huntoon K., Shah K., Villa M.M., Blood A.J., Lumerman L., Fishbane L., Goncharuk E., Oropallo A., Bhasaran M., Sachdeva M., Jhaveri D.K., Calderon K., Nicastro, Coppa G., Molmenti E.P. Partial Closure of Skin Wounds after Kidney Transplantation Decreases the Incidence of Postoperative Wound Infections // *IntAngiol*. 2012. Vol. 21. No. 2. P. 85-88. DOI: 10.1055/c-0032-1315797.
16. Голощапов О.В., Моисеев И.С., Певцов Д.Э. Посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. № 5. С. 58-65.
17. Жерносеченко А.А., Новикова М.А., Исайкина Я.И. Современные представления о роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в механизме развития реакции «трансплантат против хозяина» // *Вестник ВГМУ*. 2024. № 1. С. 25-33.
18. Van Laecke S., Malfait T., Schepers E., Van Biesen W. Cardiovascular disease after transplantation: an emerging role of the immune system // *Transpl Int*. 2018. Vol. 31. No. 7. P. 689-699. DOI: 10.1111/tri.13160.
19. Rodrigo E., Chedid M.F., Segundo D.S., Millán J.C.R.S., López-Hoyos M. Acute Rejection Following Kidney Transplantation: State-of-the-Art and Future Perspectives // *Curr Pharm Des*. 2020. Vol. 26. No. 28. P. 3468-3496. DOI: 10.2174/1381612826666200610184433.
20. Nguyen Q.P., Deng T.Z., Witherden D.A., Goldrath A.W. Origins of CD4⁺ circulating and tissue-resident memory T-cells // *Immunology*. 2019. Vol. 157. No. 1. P. 3-12. DOI: 10.1111/imm.13059.
21. Turner D.L., Gordon C.L., Farber D.L. Tissue-resident T cells, in situ immunity and transplantation // *Immunol Rev*. 2014. Vol. 258. No. 1. P. 150-166. DOI: 10.1111/imr.12149.
22. Mueller S.N. et al. Memory T-Cell Subsets, Migration Patterns, and Tissue Residence // *Ann. Rev. Immunol*. 2013. Vol. 31, No. 1. P. 137-161. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
23. Ohkura N., Kitagawa Y., Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells // *Immunity*. 2013. Vol. 38. No. 3. P. 414-423. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.03.002.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.831-053.9-092-084

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
СТАРЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ЕГО РОЛЬ
В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА****Ручкина А.А., Остроухова О.Н., Лущик М.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: alru4kina@yandex.ru*

Данная статья посвящена проблеме старения организма, которая всегда остается актуальной и важной в нашем мире, так как старению подвержены абсолютно все люди на Земле, но до сих пор не выявлено почему именно происходят изменения организма в связи с возрастом. Для исследования данной темы был проведен обзор медицинской литературы, опубликованной с 2014 по 2024 год. При этом были задействованы поисковая система «E-library», «PubMed» и клинические рекомендации. Статьи, которые были использованы при рассмотрении литературы, содержали доказательную и клиническую базы по наиболее современным и актуальным данным. Удалось выяснить, что в настоящее время существует несколько десятков теорий старения, но все их можно разделить на две группы: старение – это генетически запрограммированный процесс, и старение – это случайный процесс, вызванный постепенным повреждением организма с течением времени в результате его жизнедеятельности. Но ясно одно, возраст ассоциированные изменения затрагивают все органы человека, в том числе и головной мозг, что приводит к нейродегенеративным и цереброваскулярным заболеваниям. Старение головного мозга в целом определяет качество жизни пожилого человека, так как происходят сложные морфологические изменения на всех уровнях организации мозга, которые влияют на когнитивные (способность понимать, познавать, изучать, воспринимать и перерабатывать внешнюю информацию) и нейрофизиологические функции человека. Так же помимо этого в статье рассмотрены методы профилактики заболеваний, связанных со старением головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг, болезнь Альцгеймера, старение, цереброваскулярные заболевания, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, профилактика

**PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF BRAIN AGING, ITS ROLE
IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES AND THEIR PREVENTION****Ruchkina A.A., Ostroukhova O.N., Luschik M.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Voronezh, e-mail: alru4kina@yandex.ru*

This article is devoted to the problem of body aging, which always remains relevant and important in our world, since absolutely all people on Earth are susceptible to aging, but it has not yet been revealed exactly why the body changes with age. To investigate this topic, a review of the medical literature published from 2014 to 2024 was conducted. The search engine “E-library”, “PubMed” and clinical recommendations were used. The articles that were used in the review of the literature contained evidence and clinical bases on the most up-to-date and relevant data. It was found out that there are currently several dozen theories of aging, but they can all be divided into two groups: aging is a genetically programmed process, and aging is a random process caused by gradual damage to the body over time as a result of its vital activity. But one thing is clear, age-related changes affect all human organs, including the brain, which leads to neurodegenerative and cerebrovascular diseases. Brain aging generally determines the quality of life of an elderly person, as complex morphological changes occur at all levels of brain organization that affect cognitive (the ability to understand, cognize, study, perceive and process external information) and neurophysiological functions of a person. In addition, the article discusses methods for the prevention of diseases associated with brain aging.

Keywords: brain, Alzheimer’s disease, aging, cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases, Parkinson’s disease, prevention

Введение

В связи с изменением демографической ситуации в мире в сторону увеличения количества пожилых людей проблема старения стоит сейчас особо остро в нашем мире [1,2]. За последние десятилетия этот процесс стал глобальным явлением. В 1950 г. численность пожилого населения в мире составляла 205 млн чел., в 2000 г. – уже 600 млн чел., что в 3 раза больше, то к 2050 г. она снова утроится за 50 лет и составит 2 млрд человек[3]. А это значит, что к 2050 году

каждый 6-й человек будет старше 60 лет. По данным доклада ООН за 2019 год каждый 11 человек относится к лицам пожилого и старческого возраста. Именно поэтому эта проблема остается и будет продолжать быть актуальной.

Цель исследования: изучить патофизиологические аспекты старения головного мозга, а также влияние старения на развитие нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний мозга, возможные меры их профилактики.

Материалы и методы исследования

Был проведен обзор медицинской литературы за последние 10 лет по выбранной теме. При этом были задействованы поисковая система «E-library», «PubMed» и клинические рекомендации. Статьи, которые были использованы при рассмотрении литературы, содержали доказательную и клиническую базы по наиболее современным и актуальным данным. Обзор составлен в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[4].

Результаты исследования и их обсуждения

Возрастные изменения затрагивают все органы и системы организма человека, при этом особое значение имеют изменения, происходящие при старении нервной системы. Под старением головного мозга понимают сложный многофакторный процесс, который начинается в раннем периоде жизни, прогрессирует с увеличением возраста и включает в себя изменения на всех уровнях организации – от субклеточного до органного. В процессе старения головной мозг претерпевает структурные (морфологические), нейромедиаторные, метаболические и функциональные изменения. Клинически это проявляется снижением нейрофизиологических показателей, ассоциированных с когнитивной деятельностью.

Первые морфологические изменения в мозге обнаруживаются в белом веществе в возрасте 20-40 лет, а в 40-60 изменения затрагивают уже и серое вещество[5]. В общем, все изменения головного мозга можно назвать атрофией, в результате которой происходит снижение нейрофизиологических показателей, ассоциированных с сенсомоторными и когнитивными способностями человека. При атрофии головного мозга уменьшается масса белого и серого вещества, а цереброспинальная жидкость увеличивается. Масса головного мозга медленно, но неуклонно уменьшается. Кора больших полушарий, а в последующем, и мозжечка, становится тоньше. За один год у взрослых людей мозг уменьшается на 0.2-0.5%. А в возрасте от 60-75 снижается на 6%, мозжечок теряет с возрастом до 25% клеток Пуркинье, ядра таламуса – до 18%; наиболее часто изменения проявляются в префронтальной и медиально-височной областях [6]. Уменьшение объема серого вещества обусловлено снижением количества нейронов ввиду их дегенерации. В белом веществе отмечаются аксональные патологические изменения и замедленная нейро-

трансмиссия. В результате чего создаются условия для развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и сосудистые деменции, а так же цереброваскулярных заболеваний, которые могут привести к развитию инсульта, аневризме артерий и атеросклерозу мозговых и шейных артерий.

Изменения, которые происходят при старении нервной системы:

1. Изменения на клеточном уровне: С возрастом наблюдается снижение нейрогенеза – процесса образования новых нейронов из стволовых клеток, что происходит в основном в гиппокампе, области, ответственной за формирование памяти и обучение. Кроме того, с возрастом уменьшается пластичность мозга. При старении уменьшается плотность синапсов в коре и подкорковых структурах, а так же снижается способность к формированию новых синапсов. Эти процессы вызывают редукцию синаптической пластичности, что в итоге приведет к нарушению пространственной памяти и двигательной активности, снижению памяти. Синаптическая пластичность отвечает за возможность мозга адаптироваться и изменять свои структуры в ответ на новый опыт [7,8].

2. Окислительный стресс и повреждение клеток: Старение сопровождается увеличением уровня окислительного стресса – состояния, при котором количество свободных радикалов превышает возможности организма по их детоксикации. Окислительный стресс приводит к повреждению клеточных структур, включая мембраны, ДНК и белки. Увеличение уровня окислительных процессов в головном мозге ассоциировано с повышенным риском заболеваний, связанных с нарушениями когнитивной функции [9].

3. Воспаление и влияние на нейродегенерацию: С возрастом увеличивается уровень хронического низкоинтенсивного воспаления. Цитокины, выделяемые при воспалении, могут оказывать токсическое влияние на нейроны и способствовать их гибели. Системные воспалительные реакции, возникающие в ответ на старение, также могут усугублять текущее состояние уже поврежденных клеток и способствовать нейродегенеративным процессам [10].

4. Нарушения в нейромодуляции: С возрастом происходит изменение в уровне нейротрансмиттеров – химических веществ, отвечающих за передачу сигналов между нейронами. Например, нарушения обмена нейромедиаторов в дофаминергических нейронах головного мозга приводит к его снижению и в базальных ганглиях, скорлупе-

пе и хвостатом ядре, что вызывает нарушения двигательной активности и в дальнейшем может привести к болезни Паркинсона и другим расстройствам. Уменьшение серотонина и норадреналина, а так же снижение содержания и скорости обмена дофамина в гипоталамусе может также приводить к депрессивным состояниям и нарушению сна, что в свою очередь негативно сказывается на когнитивных функциях [11].

5. Лейкоареоз белого вещества головного мозга: при лейкоареозе происходит аккумуляция глутамата и лактата в интерстициальной жидкости мозга. Снижение церебральной перфузии более 50% уменьшает функциональную активность нейронов, а более 80% при острой ишемии мозга приводит к электролитному дисбалансу и гибели нейронов. Хроническая церебральная гипоперфузия приводит к олигемии церебрального циркуляторного русла, нарушению микроциркуляции и повреждению церебрального эндотелия. При аккумуляции повреждений микроциркуляторного русла формируются очаги лейкоареоза. Что в дальнейшем приводит к развитию цереброваскулярных заболеваний головного мозга [12].

6. С возрастом так же происходят изменения в системе кровоснабжения головного мозга по экстра- и интракраниальным сосудам, в результате, изменений в мелких сосудах. Происходит склероз и гиалиноз их стенок, сужение просвета, что приводит к снижению мозгового кровотока и нарушению функции гематоэнцефалического барьера что характеризует изменения церебрального энергетического обмена на всех уровнях, так как нарушается метаболизм глюкозы и основным энергетическим субстратом становятся кетоновые тела. Это приводит к снижению уровня тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, что приводит к повышению чувствительности головного мозга к окислительному стрессу и повреждающим факторам [13].

7. При старении происходит снижение эффективности нервной передачи и возникает сенсорный дефицит, который ограничивает человека в быстром и точном восприятии информации. Это приводит к эмоциональной неустойчивости, которая характерна для пожилых людей, трудностям с выработкой условных рефлексов и в целом к снижению высших психических функций человека – вниманию, памяти, восприятию и мышлению.

Как можно заметить при старении организма и нервной системы происходит огромное количество самых разных изменений во всех системах организма, что говорит нам о том, что старение является пато-

логическим процессом, который способен вызывать заболевания, например, нейродегенеративного и цереброваскулярного характера в результате сложных взаимодействий между выше описанными факторами [14]. Рассмотрим самые распространенные из них:

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессирующим расстройством памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, невровизуализационных и биохимических признаков. Это заболевание может носить, как наследственный характер, так и быть следствием изменений, который происходят при старении организма, например, таких как накопление амилоидных бляшек и тау-белков, которые являются прямым следствием окислительного стресса и воспалительных процессов, возникающих в стареющем мозге. Так же немаловажной причиной являются нарушения со стороны нейротрансмиттерных систем [15, с. 13-16].

Болезнь Паркинсона – мультисистемно-нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни. Это заболевание, как и предыдущее может носить, как наследственный, так и спорадический характер. Причинами болезни Паркинсона могут стать снижение численности дофаминергических нейронов, приводящее к уменьшению содержания дофамина. Это приводит к торможению таламокортикальных нейронов и дефициту активации нейронов дополнительной моторной коры, что и является основной причиной заболевания.

Цереброваскулярные заболевания – заболевание головного мозга, возникающее вторично по отношению к патологии сердечно-сосудистой системы с формированием острого или хронического нарушения мозгового кровообращения. К этой группе заболеваний относятся инсульты и дисциркуляторная энцефалопатия. Причиной данного вида заболеваний могут стать факторы риска (артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, курение, ожирение, высокий уровень холестерина, высокий уровень гомоцистеина.), но так же не последнюю роль в их развитии играет старение организма, которое приводит к развитию некоторых из данных

факторов и влияет на кровоснабжение головного мозга, что и является основополагающей причиной развития данной группы заболеваний [16, с.13].

Старение мозга конечно нельзя предотвратить, но можно облегчить этот процесс и снизить риск развития возрастных заболеваний (нейродегенеративного и цереброваскулярного характера). Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием среди пожилых людей. Профилактика может стать идеальным решением проблемы, связанной с этим заболеванием.

Недавние эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска и защиты, которые могут влиять на возникновение деменции, в том числе деменции по типу Альцгеймера. Активный образ жизни в пожилом возрасте, а также оптимальный контроль сосудистых и других хронических заболеваний как в среднем, так и в пожилом возрасте могут быть двумя возможными стратегиями профилактики или отсрочки начала деменции и, возможно, других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [17].

Также мерами профилактики могут стать:

1. Регулярные физические упражнения не только улучшают общее состояние здоровья, но и способствуют улучшению мозгового кровообращения, стимулируют нейрогенез (образование новых нейронов) и угнетают воспалительные процессы. Аэробные нагрузки, такие как ходьба, плавание или велоспорт, особенно полезны для поддержания когнитивных функций.

2. Психологическое благополучие также важно для поддержания когнитивных функций. Методы управления стрессом, такие как медитация, йога и занятия хобби, способствуют снижению уровня стресса и депрессии, что может замедлить прогрессирование возрастных изменений [18].

3. Здоровое питание: Сбалансированная диета, богатая омега-3 жирными кислотами, антиоксидантами, витаминами и минералами, играет ключевую роль в поддержании здоровья мозга. Продукты, такие как рыба, орехи, петрушка, шпинат и ягоды, оказывают положительное воздействие на когнитивные функции благодаря своим противовоспалительным свойствам и способности улучшать метаболизм мозга.

4. Когнитивные тренировки: Участие в программах когнитивных тренировок, головоломках и играх на развитие интеллекта может способствовать поддержанию остроты ума. Исследования показывают, что умственная активность, такая как из-

учение новых языков или музыкальных инструментов, может замедлить когнитивное старение.

5. Социальные связи: Поддержка социальных контактов и активное участие в жизни общества помогают предотвратить депрессию и чувство изоляции, что, в свою очередь, позитивно влияет на здоровье мозга. Общение с друзьями и семьей, участие в клубах или волонтерская деятельность могут принести радость и укрепить эмоциональное состояние.

Современные исследования.

Исследования в области старения продолжаются, и ученые работают над разработкой новых способов борьбы с нейродегенеративными заболеваниями.

Генетические исследования: сейчас ученые работают над выявлением генов, которые принимают участие в старении организма и с помощью них стараются воздействовать на замедления процесса старения и предупреждения заболеваний. Изучение генетических маркеров, связанных с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, предоставляет информацию о возможных механизмах вмешательства.

Нейропротекторы: Исследуются различные вещества, такие как антиоксиданты, которые могут защищать нейроны от повреждений [19,20].

Выводы

В ходе обзора медицинской литературы по теме было выяснено, что старение головного мозга – это сложный многогранный процесс, имеющий значительное влияние на развитие нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний человека, однако своевременные меры профилактики могут помочь снизить риск развития данных заболеваний даже при условии неизбежного старения.

Список литературы

1. Чердак М.А. Старение головного мозга // Проблемы геронтологии. 2023. № 2. С. 71–79.
2. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 2. С. 302–309.
3. Ионова А. С. Оценка процесса старения в аспекте демографии // Молодежный инновационный вестник. 2023. Т. 12, № 2. С. 80–81.
4. D.Moher, A.Liberati, J. Tetzlaff, Douglas G. Altman, and the PRISMA Group. Reprint–Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement // Physical Therapy. 2015. Vol. 89, Iss. 9. P. 873–880. DOI: 10.1093/ptj/89.9.873.
5. Пальцын А.А., Комиссарова С.В. Возрастные изменения мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, № 4. С. 108–116.

6. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н., Депутат И.С., Емельянова Т.В. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 1-2. С. 3-7.
7. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Э. Нейрогенез и старение мозга // Обзоры в области нейронаук. 2019. Т. 30, № 6. С. 573-580.
8. De Strooper B., Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease // Cell. 2016. Vol. 164. No. 4. P. 603-615. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
9. Цейликман В.Э., Лукин А.А. Влияние окислительного стресса на организм человека // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 3 С. 117-119.
10. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Slavich G.M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // Nature Medicine. 2019. Vol. 25, No. 12. P. 1822-1832.
11. Jeong S. Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease // Molecules and Cells. 2017. Vol. 40. No. 9. P. 613-620. DOI: 10.14348/molcells.2017.0096.
12. Hachinski V., Potter P., Merskey H. Leuko-Araiosis // Archives of Neurology. 2017. No. 44. P. 21-23.
13. Bjorkli C., Sandvig A., Sandvig I. Bridging the Gap Between Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, Model Systems, and Patients // Front. Aging Neurosci. 2020. Vol. 12. P. 272. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00272.
14. Катасонов А.Б. Антоцианы для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 4. С. 16-22.
15. Budson A.E., Kowall N.W. Handbook of Alzheimer's disease and other dementias. Wiley-Blackwell. 2016. 664 p.
16. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. М.: Перо, 2021. 344 с.
17. Литвиненко И.В., Лосева С.М. Профилактика развития деменции: о чём должен знать каждый? // Вестник Ленинградского государственного университета имени А.С. Пушкина. 2021. № 4. С. 219-232.
18. Berg D., Godau J., Seppi K., Behnke S., Liepelt-Scarfone I., Lerche S. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease // European Journal of Neurology. 2018. No. 20. P. 102-108.
19. Facal D., Spuch C., Valladares-Rodriguez S. New Trends in Cognitive Aging and Mild Cognitive Impairment // Geriatrics (Basel). 2022. vol. 7. No. 4. P. 80. DOI: 10.3390/geriatrics7040080.
20. Jenkins A., Tree J., Tales A. Distinct Profile Differences in Subjective Cognitive Decline in the General Public Are Associated with Metacognition, Negative Affective Symptoms, Neuroticism, Stress, and Poor Quality of Life // J. Alzheimers Dis. 2021. Vol. 80. No 3. P. 1231-1242. DOI: 10.3233/JAD-200882.