DOI 10.24411/issn.1609-2163

ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

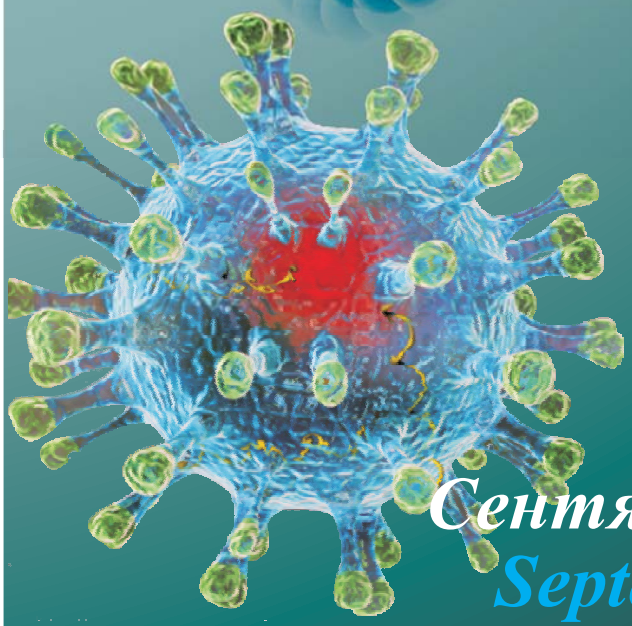
№ 3

Я направлю режим больных им на пользу, сообразно моим силам и разумению, воздерживаясь от причинения какого-либо вреда или несправедливости.

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163

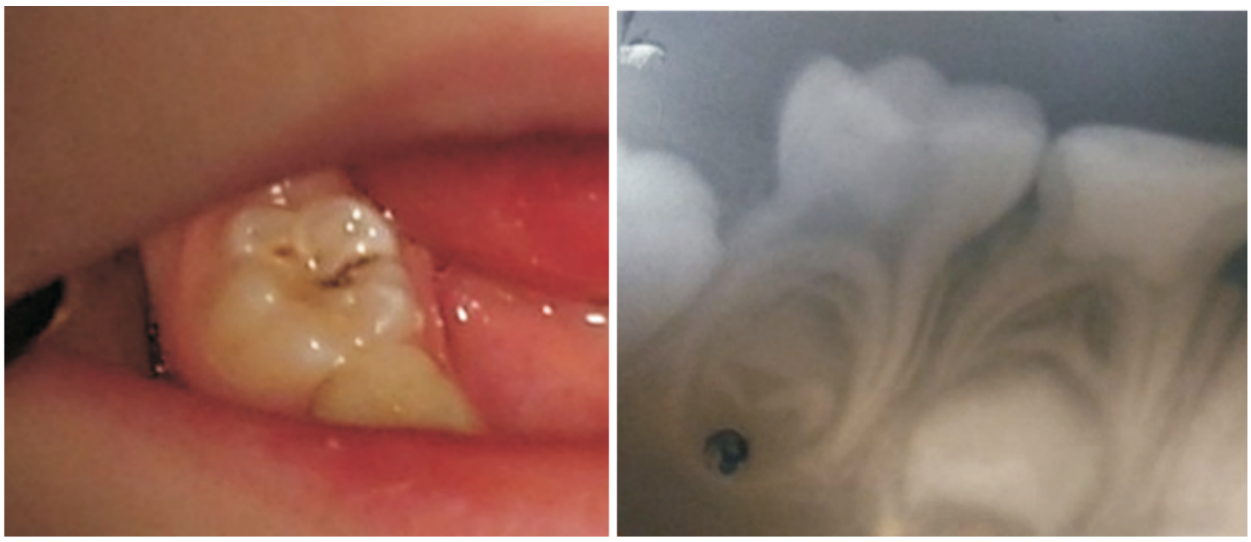


НЕТ COVID-19

Сентябрь, 2020

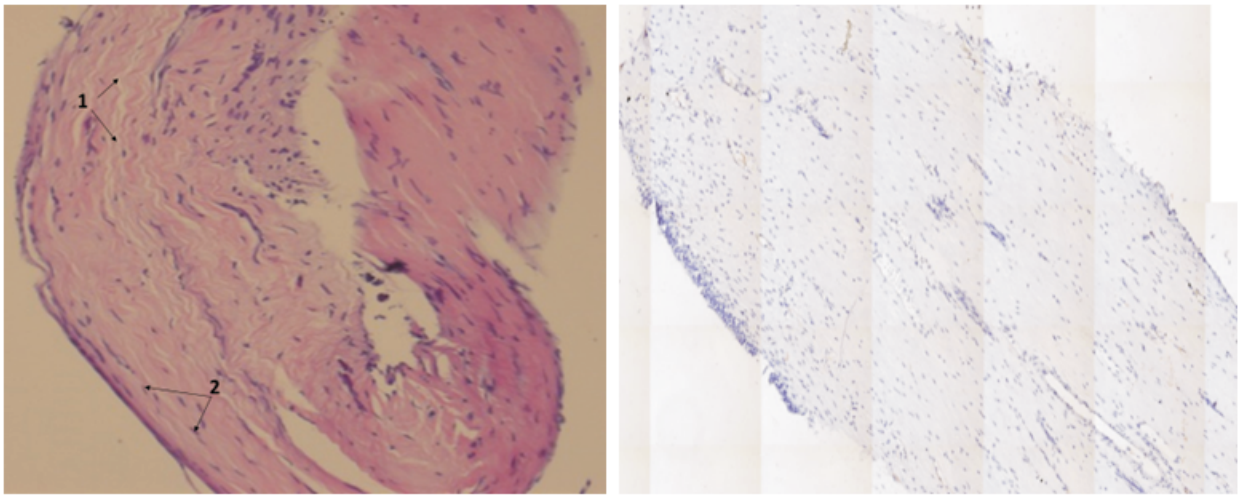
September, 2020

К статье авторов: Ширяк Т.Ю., Ахметов Т.Р., Киясов А.П., Салеев Р.А. «Иммуногистохимическое исследование пульпы временных зубов в диагностике пульпита» (С. 57–59)



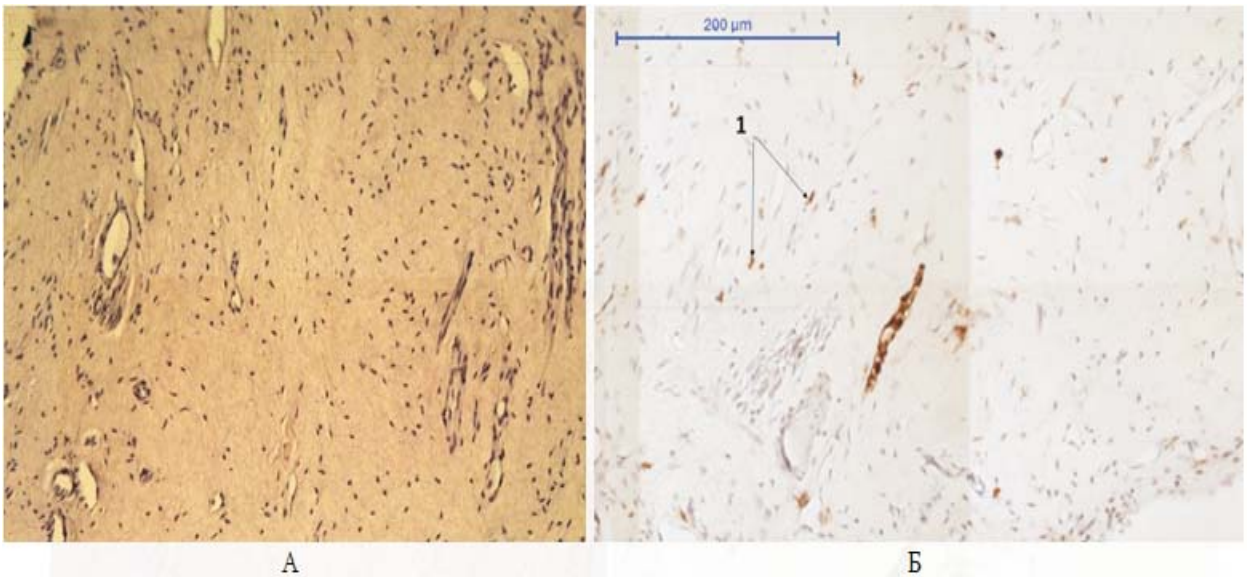
А Б

Рис. 1. Ребенок 4 года. Зуб 8.5, диагноз: хронический пульпит МКБ-К 04.03. Клиническая картина (А) и рентгенологическое исследование (Б)



А Б

Рис. 2. А. Окраска гематоксилином и эозином. Интактная корневая пульпа (воспаление 0): 1 – коллагеновые волокна, 2 – фиброциты. Увелечение ×200. Б – Иммуногистохимическое исследование, CD45. Отсутствие реакция на CD45. Увеличение ×100



А Б

Рис. 3. А. Окраска гематоксилином и эозином. Легкая степень воспаления (+). Увеличение ×100. Б. Иммуногистохимическое исследование, CD45. Увеличение ×200. Cd45: 1 – единичные лейкоциты

DOI 10.24411/1609-2163

ВЕСТНИК

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Индекс 72895

© 2020

Том 27, № 3, 2020

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 09.12.2019 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2018 – 0,952; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,183, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.
Выходит 4 раза в год
(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:
Тульский государственный университет,
Тульское региональное отделение
Академии медико-технических наук.

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:
Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)
Зам. главного редактора:
Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф-м.н., проф. (Сургут);
Яшин Алексей Афанасьевич **–** д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:
Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);
Цкипури Юрий Иванович – д.м.н, проф. (Тула);
Bachmeier Miroslav – медицинский советник Praga2Agenci (Чехия); *Fitzgerald Edward* – д.м.н., проф. (США);
Khuchinsky Tadeusz – зав. кафедрой профессор Варшавского университета (Польша); *Tyminsky Vladimir* – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В Дронова
Редактор: Е.В. Дронова
Перевод: И.С. Данилова
Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (англ.), http://medtsu.tula.ru (рус.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ
300012, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать 25.09.2020.
Дата выхода в свет 30.09.2020.
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
Тираж 1000 Заказ 106у
Цена свободная.

Редакционная коллегия:
Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);
Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);
Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);
Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);
Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);
Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);
Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);
Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);
Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);
Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);
Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);
Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);
Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);
Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);
Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);
Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);
Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Bredikis Jurgis Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:
Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);
Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
Чамсутдинов Наби Умматович – д.м.н., проф. (Махачкала);
Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);
Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);
Taborsky Milosh – PhD (Чехия);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

DOI 10.24411/1609-2163

JOURNAL

OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Index 72895

© 2020

Volume 27, № 3, 2020
Periodic Theoretical and Scientific – Practical Journal

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and prooved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 09.12.2019. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2018 is 0,952; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,183, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula. The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:
Tula State University,
Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:
The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:
Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).
Deputy Editor-in-Chief:
Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:
Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (США); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova
Editor E.V. Dronova
Translation I.S. Danilova.
Computer make-up and production of original cover E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (english),
http://medtsu.tula.ru (russian).

Editorial Board:
Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Bredikis Jurgis Juozo – Doctor of Medical Science, emerit-prof. (Lithuania).

Editorial Council:
Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 3–4

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 3–4

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

В.В. Никитина, А.П. Бочков, В.Р. Гусева. Сравнительный анализ неврологических, лабораторных и инструментальных исследований пациентов женского пола с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии с и без гипергомоцистеинемии 5

Ж.В. Вечеркина, Н.А. Шалимова, Н.В. Чиркова, А.Н. Морозов, Т.А. Попова. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) 11

Ю.Л. Веневцева, А.Х. Мельников, Е.Н. Казидаева. Практическая хронобиология: дата рождения и возможные болезни (обзор литературы) 20

Н.А Фудин, С.Я. Классина. Сочетанные гиповентиляционные тренировки и их влияние на спортивную работоспособность 30

И.И. Розенфельд, Д.Л. Чиликина, А.А. Сосновский, Д.П. Чиркин. Новая методика лапароскопической ненатяжной аллопластики при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы с использованием биокарбонового имплантата 34

Т.С. Джафарова. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим энтероколитом 38

А.Ю. Григорьян, С.И. Тиганов, А.И. Бежин, Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, Т.А. Панкрушева, Л.В. Жиляева. Лечение гнойных ран оригинальной комбинацией с мирамистином и метронидазолом 42

Н.А. Вислоцкий, С.В. Хабаров. Международный опыт применения препаратов витамина *D* с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы) 47

Е.В. Жернаков, В.Н. Дмитриев, М.Ю. Скоркина. Использование атомно-силовой микроскопии в ранней диагностике неопластических процессов у женщин 54

Т.Ю. Ширяк, Т.Р. Ахметов, А.П. Киясов, Р.А. Салеев. Иммуногистохимическое исследование пульпы временных зубов в диагностике пульпита 57

С.Г. Дзугкоев, О.Ю. Гармаш, Ф.С. Дзугкоева. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-восстановительной активности клеток у больных ИБС 60

В.В. Кирьянова, Е.В. Петрова, Ю.С. Егорова, О.Д. Цыганова, Г.Л. Марьеха, Я.Ю. Гурковская, Е.Н. Фадеева, Н.В. Смирнова, Д.А. Петров. Узкополосное оптическое излучение с длиной волны 650НМ в комплексном лечении прогрессирующей стадии псориаза 64

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

С.Н. Деревцова, А.А. Романенко, В.П. Ефремова, Е.Ю. Евдокимова, Л.В. Синдеева, В.В. Никель, Н.С. Горбунов, Н.Н. Медведева. Калиперометрия и ультразвуковое исследование в изучении подкожной основы у юношей 69

О.Г. Чукаева, М.М. Шарипова. Лекарственный электро- и фото- форез: инновации и перспективы (обзор литературы) 74

Н.А. Фудин, С.Я. Классина, Ю.Е. Вагин. Глубокое дыхание как средство дополнительной оксигенации и его влияние на функциональное состояние человека 80

Р.Е. Костив. Остеоиндуктивные молекулы и их значение в репаративном остеогенезе при экспериментальном переломе (обзор литературы) 84

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

В.М. Еськов, В.Ф. Пятин, В.В. Еськов, А.В. Миллер, В.В. Веденеев. Существуют ли отличия между произвольными и непроизвольными движениями? 88

Б.Г. Гарамян, А.А. Гриневич, А.А. Хадарцев, Н.К. Чемерис. сравнительный анализ контурного и фазового подходов к оценке времени прохождения пульсовой волны 92

Б.Л. Ихлов, А.Ю. Ощепков, И.Л. Вольхин. О возможности применения нетепловой резонансной СВЧ в медицине 99

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

А.П. Симоненков. Почему на лечение больных COVID-19 положительно влияет серотонин адипинат (письмо в редакцию) 103

CONTENTS **Page**

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

V.V. Nikitina, A.P. Bochkov, V.R. Guseva. Comparative analysis of neurological, laboratory and instrumental studies of female patients with stage ii dyscirculatory encephalopathy with and without hyperhomocysteinemia 5

Zh.V. Vecherkina, N.A. Shalimova, N.V. Chirkova, A.N. Morozov, T.A. Popova. Analysis of etiopathogenesis of dysbiosis in dentistry (literature review) 11

Yu.L. Venevtseva, Yu.L. Melnikov, E.N. Kazidaeva. Practical chronobiology: date of birth and different diseases (literature review) 20

N.A. Fudin, S.Ya. Klassina. Combined hypoventilation training and their influence on sports operation 30

I.I. Rosenfeld, D.L. Chilikina, A.A. Sosnovskiy, D.P. Chirkin. New method of laparoscopic alloplastic frame with large and giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm with the use of the biocarbon implant 34

T.S. Jafarova. Single nucleotide polymorphism at position -1082 (A/G) in interleukin-10 gene promoter region in the newborns with necrotic enterocolitis 38

A.Yu. Grigoryan, S.I. Tiganov, A.I. Bezhin, B.S. Sukovatykh, Yu.Yu. Blinkov, T.A. Pankrusheva, L.V. Zhilyaeva. Treatment of purulent wounds with an original combination with miramistin and metronidazolum 42

N.A. Vislotskiy, S.V. Khabarov. International experience of vitamin d supplementation for the purpose of prevention of pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review) 47

E.V. Zhernakov, V.B. Dmitriev, M.Yu. Skorkina. The use of atomic force microscopy in early diagnostics of neoplastic process in women 54

T.Y. Shiryak, T.R. Akhmetov, A.P. Kiyasov, R.A. Saleev. Immunohistochemical analisis of primary teeth pulp in the diagnosis of pulpitis 57

S.G. Dzugkoev, O.Yu. Garmash, F.S. Dzugkoeva. Effect of lipid-lowering therapy on the level of redox activity of cells in patients with IHD 60

V.V. Kiryanova, E.V. Petrova, Yu.S. Egorova, O.D. Tsyganova, G.L. Maryekha, Y.Yu. Gurkovskaya, E.N. Fadeeva, N.V. Smirnova, D.A. Petrov. Narrow-band optical radiation with a wave length of 650 nm in the complex treatment of the progressive stage of psoriasis 64

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

S.N. Derevtsova, A.A. Romanenko, V.P. Efremova, E.Yu. Evdokimova, L.V. Sindeeva, V.V. Nikel, N.S. Gorbunov, N.N. Medvedeva. Subcutaneous adipose tissue variability in young men with different morphotypes 69

O.G. Chukaeva, M.M. Sharipova. Drug electro- and photophoresis: innovations and prospects (literature review) 74

N.A. Fudin, S.Ya. Klassina, Yu.E Vagin. Deep breathing as means of additional oxygenation and its influence on the functional state of a human 80

R.E. Kostiv. Osteoinductive molecules and their significance in reparative osteogenesis in experimental fracture 84

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

V.M. Eskov, V.F. Pyatin, V.V. Eskov, A.V. Miller, V.V. Vedeneev. Are the destiqueshes between voluntary and envoluntary movement? 88

B.G. Garamyan, A.A. Grinevich, A.A. Khadartsev, N.K. Chemeris. Comparative analysis of contour and phase approaches to estimating the time of passage of the pulse wave 92

B.L. Ikhlov, A.Yu. Oshchepkov, I.L. Volkhin. About the possibility of application of a non-thermal resonant microwave in medicine 99

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

A.P. Simonenkov. Why COVID-19 has a positive effect on the treatment of patients of serotonin adipate (letter to the editor) 103

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 5–10

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 5–10

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 616-009.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16651

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ II СТАДИИ С И БЕЗ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

В.В.НИКИТИНА, А.П.БОЧКОВ, В.Р.ГУСЕВА

Первый государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Л. Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 1977002, Россия,
e-mail: nikitina_veronik@mail.ru, kostpea@mail.ru

Аннотация. ***Введение.*** Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний высока. ***Цель исследования*** улучшить диагностику дисциркуляторной энцефалопатии II стадии у женщин с и без гиергомоцистеинемии. ***Материалы и методы исследования***. Авторы научной статьи проанализировали результаты клинических, лабораторных, нейровизуализационных исследований 161 пациента женского пола с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии с или без гипергомоцистеинемии. ***Результаты исследования*** свидетельствуют о том, что патогенез дисциркуляторной энцефалопатии II с гипергомоцистеинемией и без гипергомоцистеинемии у женщин сложный, многофакторный. Авторы научной статьи демонстрируют изменения биохимических параметров у пациентов 0.0 и 1.0 групп. Проявления дисфибриногенемии, выражавшиеся в увеличении тромбинового времени, уровня фибриногена в плазме крови, наблюдались у пациентов 2 групп. ***Заключение.*** Анализ данных, позволяет быстро произвести логический вывод о том, что тяжесть течения гипертонической болезни у пациентов зависела от уровня общего гомоцистеина и общего холестерина в плазме крови у больных 0 и 1 групп. Наиболее грубые проявления мозжечковых расстройств регистрировались при гипергомоцистеинемии и снижении уровня общего глютатиона в плазме крови у пациентов 0 и 1 групп.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, дисфибриногенемия, коморбидность.

Введение. Одним из приоритетных направлений медицины является борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые обуславливают большую часть причин смертности в популяции и высокий процент инвалидизации населения (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии, 2014).

Цель исследования – улучшить диагностику пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями II стадии.

Материалы и методы исследования. Нами было выполнено исследование пациентов с *дисциркуляторными энцефалопатиями* (ДЭ) II стадии с *гипергомоцистеинемией* (ГГ) и без ГГ проводилось по методике проведения неврологического осмотра в период с 2002 по 2016 года на кафедре неврологии и мануальной медицины Федерального Государственного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства Здравоохранения Российской Федерации» [1]. Результаты неврологического исследования заносились в регистрационные карты.

Для проведения сравнительного анализа показателей нейропсихологического тестирования была набрана группа сравнения. Она состояла из 20 здоровых людей в возрасте 21,1±1,2 года, из них 3 мужчин. Среди исследованных пациентов преобладали больные, страдавшие различной степенью тяжести *гипертонической болезни* (ГБ). Состояние коморбидности обусловлено наличием, помимо основного заболевания у пациента, сопутствующих заболеваний. Коморбидная патология встречается часто, особенно у пожилых пациентов. Частота коморбидности не может объясняться только высокой распространенностью болезней. Оценку коморбидности производили по системе *CIRS* (*Cumulative Illness Rating Scale*), использовался индекс коморбидности *Kaplan–Feinstein, Charlson* разработанные в 1968; 1974; 1992 годах, соответственно [4-6]. Для осуществления верификации диагностики больным ДЭ II стадии с и без ГГ выполнялись нейровизуализационные исследования – *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) и *компьютерную томографию* (КТ) *головного мозга* (ГМ). Лабораторная диагностическая технология выявления ГГ, основанная на определении общего гомоцистеина в плазме крови, осуществлялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием колонок *C*8 и *C*18. Группу сравнения представляли доноры. Она состояла из 32 человек, 21-26 лет. В группе доноров преобладали женщины, количество мужчин составило 13 человек.

Всем исследованным пациентам производилась оценка коагулографических показателей на коагулометре *Start* 4 системы *Diagnostica Stago*. Фирма производитель *Roche Diagnostics*, *F. Hoffman-La Roche Ltd*. (Швейцария).

Принципом метода определения протромбинового времени является определение времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и *Ca*, для этого используется стандартизированный растворимый тромбопластин (Техпластин-тест), который производится фирмой «Технология-Стандарт» на коагуляторе фирмы *Behnk Electronik*, Германия (Тромбостат-1 или Тромбостат-2). Исследование тромбинового времени, уровня фибриногена производилось в целях оценки антикоагулянтной активности крови и выявления дисфибриногенемий. Коагулографические показатели исследовали на автоматическом коагулометре *CS*2100*i* «*Sysmex*», производства Японии. Уровень глюкозы в плазме крови исследовали кондуктометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе *Uni CeL* 800 *P*20 реактивами фирмы *Beckman Coulter*. Всем пациентам проводились исследования липидограммы в плазме крови общепринятым методом с использованием наборов реактивов фирмы «*Randox*» на биохимическом автоанализаторе «*Spectrum*» фирмы «*Abbott*» (США). Уровень глюкозы в плазме крови исследовали кондуктометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе *Uni CeL* 800 *P*20 реактивами фирмы *Beckman Coulter*. Статистический анализ проводился с помощью лицензированной статистической программы *SAS, Matcad*.

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен анализ результатов исследования 161 пациентов женского пола с диагнозом ДЭ II с и без ГГ. Эти пациенты составили 0.0 и 1.0 группы, соответственно. Для исследования были сформированы две группы пациентов. Группу 0.0 составили 48 человек; вторую группу: 1.0 – 113 человек.

Возраст пациентов 0.0 группы составлял 59,5±10 лет, возраст пациентов 1.0 группы – 55,7±8,2 лет. Диагнозы заболеваний всех пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации: МРТ и/или мультиспиральной КТ ГМ в ангиорежиме.

Дополнительно выполнялись *ультразвуковая диагностика брахицефальных артерий* (УЗДГ БЦА), *транскраниальная допплерография* (ТКДГ), *электроэнцефалография* (ЭЭГ). Исследование неврологического статуса проводилось по методике проведения неврологического осмотра [1]. По результатам исследования регистрируются наиболее тяжелые глазодвигательные расстройства у больных 1.0 группы по сравнению с исследованными 0.0 группы (p<0,05). В частности, у больных 1.0 группы преобладали синдромы тотальной офтальмоплегии. По данным статистического попарного дисперсионного анализа результатов исследования синдромов поражения пирамидной системы были зарегистрировано различия по этим показателям у больных 0.0 и 1.0 групп. Однако, показатели исследованных 0.0 группы достоверно различались от параметров, исследованных 1.0 группы (p<0,01) [2]. Среди исследованных пациентов женского пола преобладали больные, страдавшие различной степенью тяжести ГБ. 104 пациента 1.0 группы (92,1%) страдали ГБ. 47 больных 0.0 группы (98%) имели ГБ. Среди исследованных пациентов женского пола преобладали больные, страдавшие различной степенью тяжести ГБ. 104 пациента 1.0 группы (92,1%) страдали ГБ. 47 больных 0.0 группы (98%) имели ГБ. В 0.0 группе пациентов регистрировались более высокие баллы тестов коморбидности по *Cirs, Kaplan-Feinshtein, Charlson* по сравнению с больными 1.0 группы.

Таблица

Характеристика неврологических расстройств у больных женского пола с ДЭ II стадии с и без ГГ

Характеристика неврологических синдромов пациентов	Количественная характеристика преобладания неврологических синдромов у пациентов 0.0 группы	Количественная характеристика преобладания неврологических синдромов у пациентов 1.0 группы
Высшие мозговые функции	Негрубый когнитивный дефицит у 2 (4%) пациентов	Негрубый когнитивный дефицит у 2 (2%) пациентов
Черепные нервы	Регистрировались поражения глазодвигательных расстройств у 7 (14%) пациентов, редко бульбарные расстройства	Выявлялись поражения V-VII пар черепных нервов у 9 (8%) больных, редко бульбарные расстройства
Пирамидная система	Преобладали церебральные синдромы поражения пирамидной системы в виде пирамидной недостаточности у 16 (33%) больных	Неврологические синдромы поражения периферической нервной системы 5 (4%) пациентов
Чувствительность	Корешковые синдромы у 9 (19%) пациентов	Корешковые синдромы у 13 (11%) больных
Структуры мозжечка	Неврологические синдромы поражения структур мозжечка у 27 (56%) больных	Неврологические синдромы Поражения структур мозжечка у 22 (19%) пациентов
Экстрапирамидная системы	2 (4%) пациента страдали синдромом паркинсонизма	У 1 (1%) пациента наблюдался синдром паркинсонизма

По данным, представленным в табл., рис. 1, – у пациентов 0.0 группы в клинической картине преобладали неврологические синдромы поражения пирамидной системы, расстройства функционирования структур мозжечка. В клинической картине у пациентов 1.0 группы с большей частотой развивались корешковые и мозжечковые синдромы (табл., рис. 2).

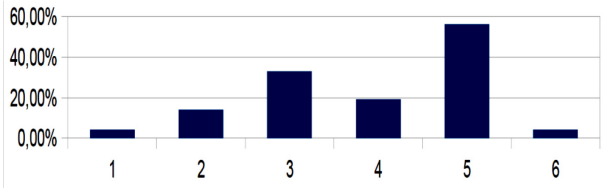


Рис. 1. Характеристика неврологических расстройств у больных женского пола 0.0 группы
Примечание: 1 – когнитивный дефицит у пациентов 0.0 группы; 2 – глазодвигательные расстройства у больных 0.0 группы; 3 – синдромы поражения пирамидной системы у пациентов 0.0 группы; 4 – расстройства чувствительности у больных 0.0 группы; 5 – мозжечковые нарушения у пациентов 0.0 группы; 6 – синдромы поражения экстрапирамидной системы у больных 0.0 группы

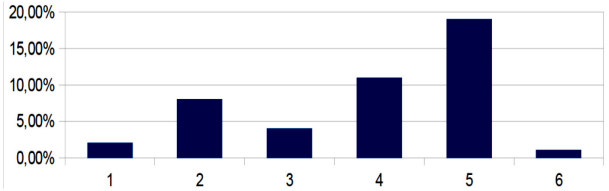


Рис. 2. Характеристика неврологических расстройств у больных женского пола 1.0 группы
Примечание: 1 – когнитивный дефицит у пациентов 1.0 группы; 2 – глазодвигательные расстройства у больных 1.0 группы; 3 – синдромы поражения пирамидной системы у пациентов 1.0 группы; 4 – расстройства чувствительности у больных 1.0 группы; 5 – мозжечковые нарушения у пациентов 1.0 группы; 6 – синдромы поражения экстрапирамидной системы у больных 1.0 группы

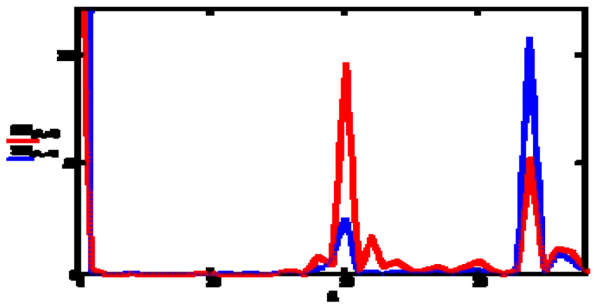


Рис. 3. Показатели пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями II стадии с гипергомоцистеинемией и без гипергомоцистеинемии
Примечание: SRI – среднее значение показателей пациентов женского пола с ДЭ II с ГГ или без ГГ;
DIS – дисперсия средних значений показателей женского пола с ДЭ II с ГГ или без ГГ

Результаты исследований демонстрируют изменения биохимических параметров у пациентов 0.0 и 1.0 групп. Проявления дисфибриногенемии, выражавшиеся в увеличении тромбинового времени, уровня фибриногена в плазме крови, наблюдались у пациентов 2 групп. При исследовании липидного спектра плазмы крови у пациентов 0.0 и 1.0 групп регистрировались повышения уровня этих показателей.

Данные рис. 3 демонстрируют высокую степень дисперсии показателей коморбидности пациентов исследованных групп. Эти результаты свидетельствуют о том, что патогенез ДЭ II с ГГ и без ГГ у женщин сложный, многофакторный. Результаты исследований демонстрируют изменения биохимических параметров у пациентов 0.0 и 1.0 групп. Проявления дисфибриногенемии, выражавшиеся в увеличении тромбинового времени, уровня фибриногена в плазме крови, наблюдались у пациентов 2 групп. При исследовании липидного спектра плазмы крови у пациентов 0.0 и 1.0 групп регистрировались повышения уровня этих показателей. У пациенток женского пола 0.0 группы, страдавших ДЭ II с ГГ. выраженная корреляционная с критерием Пирсона, регистрировалась между коагулографическими параметрами: уровнем фибриногена и общего гомоцистеина в плазме крови (r=0,7; p<0,05). Корреляционная зависимость с критерием Пирсона регистрировалась между коагулографическими параметрами: уровнем общего глютатиона и общего гомоцистеина в плазме крови (r=0,2; p<0,05) у пациентов 0.0 группы.

Заключение. Анализ данных, позволяет быстро произвести логический вывод о том, что тяжесть течения ГБ у пациентов зависела от уровня общего гомоцистеина и общего холестерина в плазме крови у больных 0 и 1 групп. Наиболее грубые проявления мозжечковых расстройств регистрировались при ГГ и снижении уровня общего глютатиона в плазме крови у пациентов 0 и 1 групп.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROLOGICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL STUDIES OF FEMALE PATIENTS WITH STAGE II DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY WITH AND WITHOUT HYPERHOMOCYSTEINEMIA

V.V. NIKITINA, A.P. BOCHKOV, V.R. GUSEVA

The First state medical University acad.I. P. Pavlova, FSBEI of HE FSPbSMU acad. I.P.Pavlova MH of RF, 6-8 L. Tolstoy street, Saint Petersburg, 1977002, Russia, e-mail: nikitina_veronik@mail.ru, kostpea@mail.ru

Abstract. ***Introduction.*** Mortality from cardiovascular diseases is high. ***The purpose of this study*** is to improve the diagnosis of stage II dyscirculatory encephalopathy in women with and without giergomocysteinemia. ***Research materials and methods.*** The authors of the scientific article analyzed the results of clinical, laboratory, and neuroimaging studies of 161 female patients with stage II dyscirculatory encephalopathy with or without hyperhomocysteinemia. ***The results of the study*** indicate that the pathogenesis of dyscirculatory encephalopathy II with hyperhomocysteinemia and without hyperhomocysteinemia in women is complex and multifactorial. The authors of the scientific article demonstrate changes in biochemical parameters in patients of groups 0.0 and 1.0. Manifes-

tations of dysfibrinogenemia, expressed in an increase in thrombin time, the level of fibrinogen in blood plasma, were observed in patients of 2 groups. ***Conclusion.*** Analysis of the data allows us to quickly make a logical conclusion that the severity of hypertension in patients depended on the level of total homocysteine and total cholesterol in blood plasma in patients of groups 0 and 1. The most severe manifestations of cerebellar disorders were registered in hyperhomocysteinemia and a decrease in the level of total glutathione in blood plasma in patients of groups 0 and 1.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy, dysfibrinogenemia, comorbidity.

Introduction. One of the priority areas of medicine is the fight against cardiovascular diseases, they cause most of the causes of death in the population and a high percentage of disability in the population (Recommendations for the treatment of arterial hypertension, 2014).

Purpose of research. improve the diagnosis of patients with stage II dyscirculatory encephalopathies.

Materials and methods. We performed a study of patients with stage II *dyscirculatory encephalopathies* (DE) with *hyperhomocysteinemia* (GG) and without GG using the method of neurological examination in the period from 2002 to 2016 at the Department of neurology and manual medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education "first St. Petersburg state medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation" [1]. The results of the neurological examination were recorded in the registration cards.

To conduct a comparative analysis of neuropsychological testing indicators, a comparison group was recruited. It consisted of 20 healthy people aged 21.1±1.2 years, of which 3 were men. Among the studied patients, patients suffering from various degrees of severity of *hypertension* (GB) prevailed. The state of comorbidity is caused by the presence of concomitant pathological disorders (diseases) in addition to the main disease in the patient. Comorbid pathology is common, especially in elderly patients. The frequency of comorbidity cannot be explained only by the high prevalence of diseases. Comorbidity was assessed using the *CIRS system* (*Cumulative Illness Rating Scale*), using the *Kaplan–Feinstein* and *Charlson comorbidity index* (1968; 1974; 1992, respectively) [4-6]. Neuroimaging studies – *magnetic resonance imaging* (MRI) and *computed tomography* (CT) of the *brain* (GM)-were performed to verify the diagnosis of patients with stage II DE with and without GG. Laboratory diagnostic technology for detecting GG, based on the determination of total homocysteine in blood plasma, is carried out using high-performance liquid chromatography using columns *C*8 and *C*18. The comparison group was represented by donors. It consisted of 32 people, 21-26 years old. The group of donors was dominated by women, and the number of men was 13.

All the studied patients were evaluated for coagulographic parameters on the *Start* 4 *coagulometer* of the *Diagnostica Stago system*. *Manufacturer Roche Diagnostics, F. Hoffman-La Roche Ltd.* (Switzerland).

The principle of the method for determining prothrombin time is to determine the time of coagulation of citrate plasma after adding thromboplastin and CA. for this purpose, a standardized soluble thromboplastin (Techplastin test) is used, which is produced by the company "*Technology-Standard*" on a coagulator of the company *Behnk Electronik*, Germany (Thrombostat-1 or Thrombostat-2). The study of thrombin time and fibrinogen level was performed in order to assess the anticoagulant activity of the blood and detect dysfibrinogenemias. Coagulographic indicators were studied on an automatic coagulometer *CS*2100*i* "*Sysmex*", manufactured in Japan. The level of glucose in the blood plasma was studied by a conductometric method on a biochemical automatic analyzer *Uni CeL* 800 *P*20 with reagents from *Beckman Coulter*. All patients were tested with a lipidogram in blood plasma using a standard method using a set of reagents from the company "*Randox*" on a biochemical autoanalyzer "*Spectrum*" from the company "*Abbott*" (USA). The level of glucose in the blood plasma was studied by a conductometric method on a biochemical automatic analyzer *Uni CeL* 800 *P*20 *with Beckman Coulter* reagents. Statistical analysis was performed using a licensed *SAS* statistical program, *Matcad*.

Results. We analyzed the results of a study of 161 female patients with a diagnosis of DE II with and without GG. These patients were 0.0 and 1.0 groups, respectively. Two groups of patients were formed for the study. Group 0.0 consisted of 48 people; the second group: 1.0-113 people. The age of patients in the 0.0 group was 59.5±10 years, and the age of patients in the 1.0 group was 55.7±8.2 years. Diagnoses diseases of all patients was confirmed clinically and with neuroimaging techniques: MRI and/or CT computed GM in angiooedema. Additionally, ultrasound diagnostics of brachiocephalic arteries (USDG BCA), transcranial dopplerography (tkdg), and *electroencephalography* (EEG) were performed. The study of the neurological status was carried out using the method of neurological examination [1]. According to the results of the study, the most severe oculomotor disorders were registered in patients of the 1.0 group compared to the studied 0.0 group (p<0.05). In particular, total ophthalmoplegia syndromes prevailed in group 1.0 patients. According to statistical pairwise dispersion analysis of the results of the study of pyramid system lesions syndromes, differences in these indicators were registered in patients of the 0.0 and 1.0 groups. However, the parameters of the studied 0.0 group significantly differed from the parameters of the studied 1.0 group (p<0.01) [2] among the female patients studied, patients with varying degrees of GB severity prevailed. 104 patients of this group (92.1%) suffered from GB. 47 patients of the 0.0 group (98%) had GB. Among the female patients studied, patients with varying degrees of GB severity prevailed. 104 patients of this group (92.1%) suffered from GB. 47 patients of the 0.0 group (98%) had GB. In the 0.0 group of patients, higher comorbidity test scores were recorded for *Cirs,*

Kaplan-Feinshtein, and Charlson compared to patients in the 1.0 group.

Table

Characteristics of neurological disorders in female patients with stage II DE with and without GG

Characteristics of neurological disorders in female patients with stage II DE with and without GG	Quantitative characteristics of the prevalence of neurological syndromes in patients 1.0 groups	Quantitative characteristics of the prevalence of neurological syndromes in patients 1.0 groups
higher brain functions	non-coarse cognitive deficits in 2 (4%) patients	non-coarse cognitive deficits in 2 (2%) patients
cranial nerves	registered lesions of oculomotor disorders in 7 (14%) patients, rarely bulbar disorders were	detected lesions of V-VII pairs of cranial nerves in 9 (8%) patients, rarely bulbar disorders
pyramidal system	dominated by cerebral syndromes of the pyramidal system in the form of pyramidal insufficiency in 16 (33%) patients	Neurological syndromes of the peripheral nervous system in 5 (4%) patients
sensitivity	radicular syndrome in 9 (19%) of patients	radicular syndromes in 13 patients (11%)
cerebellar structures	neurological syndromes of damage to cerebellar structures in 27 (56%) patients	neurological syndromes of damage to cerebellar structures in 22 (19%) patients
extrapyramidal system	2 (4%) patients suffered from Parkinson's yndrome	1 (1%) patient was observed in the Parkinson's syndrome

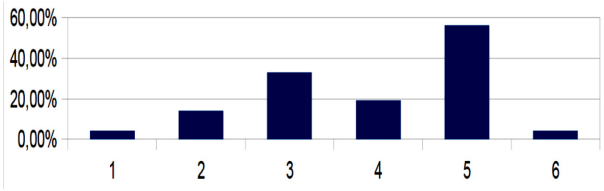


Fig. 1. Characteristics of neurological disorders in female patients of group 0.0
Note: 1 – cognitive deficit in patients of group 0.0;
2 – oculomotor disorders in patients of group 0.0;
3 – syndromes of damage to the pyramidal system in patients of group 0.0; 4 – sensitivity disorders in patients of group 0.0;
5 – cerebellar disorders in patients of group 0.0; 6 – syndromes of damage to the extrapyramidal system in patients of group 0.0

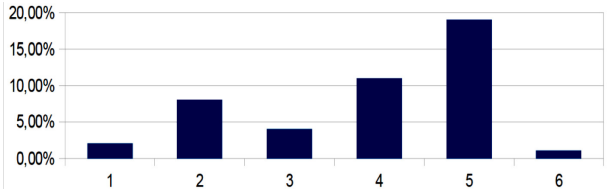


Fig. 2. Characteristics of neurological disorders in female patients of group 1.0
Note: 1 – the cognitive deficit in the patients group 1.0;
2 – oculomotor disorders in patients group 1.0; 3 – syndromes of lesions of the pyramidal system in patients group 1.0;
4 – sensitivity disorders in patients group 1.0; 5 – cerebellar abnormalities in patients group 1.0; 6 – syndromes of lesion of extrapyramidal system in patients group 1.0

According to the data presented in table 1, drawing 1 neurological syndromes of the pyramidal system and disorders of the functioning of the cerebellar structures prevailed in the clinical picture in patients of group 0.0. In the clinical picture, patients in group 1.0 developed root and cerebellar syndromes with greater frequency (table, drawing 2).

Data from drawing 3 demonstrate a high degree of dispersion of comorbidity indicators in the studied groups. These results indicate that the pathogenesis of DE II with AND without GG in women is complex and multifactorial. The results of studies show changes in biochemical parameters in patients of groups 0.0 and 1.0. Manifestations of dysfibrinogenemia, expressed in an increase in thrombin time, the level of fibrinogen in blood plasma, were observed in patients of 2 groups. When studying the lipid spectrum of blood plasma in patients of groups 0.0 and 1.0, increases in the level of these indicators were registered. In female patients of the 0.0 group who suffered from DE II with GG. a pronounced correlation with the Pearson criterion was registered between coagulographic parameters: the level of fibrinogen and total homocysteine in blood plasma (r=0.7; p<0.05). Correlation with the Pearson criterion was registered between coagulographic parameters: the level of total glutathione and total homocysteine in blood plasma (r=0.2; p<0.05) in patients of the 0.0 group.

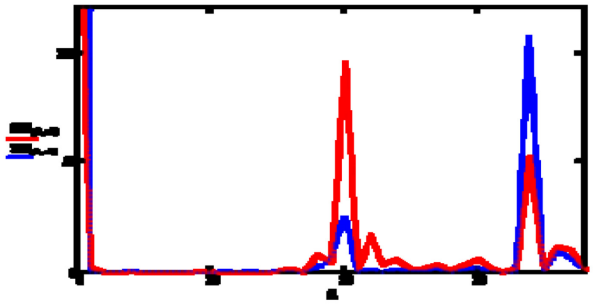


Fig. 3. Indicators of patients with dyscirculatory disorders stage II encephalopathy with and without hyperhomocysteinemia
Note: SRI is the average value of indicators female patients with DE II with or without GG;
DIS-variance of average values of female indicators with DE II with OR without GG

Conclusion. Analysis of the data allows us to quickly make a logical conclusion that the severity of GB in patients depended on the level of total homocysteine and total cholesterol in blood plasma in patients of groups 0 and 1. The most severe manifestations of cerebellar disorders were registered with GH and a decrease in the level of total glutathione in blood plasma in patients of groups 0 and 1.

Литература / References

1. Нервные болезни: Учебное пособие / Скоромец А.А., Скоромец А.П. [и др.]. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: МЕДпресс – информ, 2007. 552 с. / Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA. Nervous diseases: Textbook.Ed. 2nd, Rev. and extra. Moscow: Medpress – inform; 2007. Russian.

2. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А. Способ диагностики тяжести дисциркуляторных энцефалопатий у больных с гипергомоцистеинемией. Патент на изобретение № 2546519 от 3.03.2015. Заявка № 2014111875 / Nikitina VV, Zhloba AA, Barantsevich ER, Belyakova LA. Method for diagnosing the severity of dyscirculatory encephalopathies in patients with hyperhomocysteinemia. Patent for invention No. 2546519 dated 3.03.2015. Application no. 2014111875.

3. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. №1. С. 7–94 / Recommendations for the treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. Russian journal of cardiology. 2014;1:7-94.

4. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // Journal Chronic Disease. 1987. Vol. 40. P. 373–383 / Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal Chronic Disease. 1987;40:373-83.

5. Kaplan M.H., Feinstein A.R. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // Diabetes. 1973. Vol. 22. N3. P. 160–174 / Kaplan MH, Feinstein AR. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. Diabetes. 1973;22(3):160-74.

6. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // Psychiatry Res. 1992. Vol. 41. P. 237–248 / Miller MD, Paradis CF, Houck PR. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41:237-48.

Библиографическая ссылка:
Никитина В.В., Бочков А.П., Гусева В.Р. Сравнительный анализ неврологических, лабораторных и инструментальных исследований пациентов женского пола с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии с и без гипергомоцистеинемии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 5–10. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16651.

Bibliographic reference:
Nikitina VV, Bochkov AP, Guseva VR. Sravnitel'nyy analiz nevrologicheskikh, laboratornykh i instrumental'nykh issledovaniy patsientov zhenskogo pola s distsirkulyatornoy entsefalopatiey II stadii s i bez gipergomotsisteinemii [Comparative analysis of neurological, laboratory and instrumental studies of female patients with stage ii dyscirculatory encephalopathy with and without hyperhomocysteinemia]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:5-10. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16651. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 11–19

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 11–19

УДК: 616.31-003.96-089:616.45-001_1 //3-08 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16684

АНАЛИЗ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ДИСБИОЗА В СТОМАТОЛОГИИ (обзор литературы)

Ж.В. ВЕЧЕРКИНА, Н.А. ШАЛИМОВА, Н.В. ЧИРКОВА, А.Н. МОРОЗОВ, Т.А. ПОПОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Формирование нормальной микробиоматерии полости рта человека происходит на основах адгезии и образовании первичных колоний микроорганизмов к многослойному плоскому эпителию полости рта. Ученые выделяют резидентную добавочную и случайную микрофлору. Выявлена тесная взаимосвязь формирования резидентной микрофлоры полости рта в течение жизни и таких факторов, как индивидуальные особенности строения слизистой оболочки патоморфологические процессы на слизистой оболочки полости рта, культура питания, гигиенические аспекты, персонифицированная биомеханика жевательного аппарата, количественные и качественные показатели слюны, особенности секреции слюны, особенно при наличии в ротовой полости ортопедических конструкций. Так установлено, что даже при нарушении иммунофизиологического фона экосистема постоянной нормофлоры не участвует в развитии дисбиоциноза и обладает низким патогенным потенциалом. Причинами изменений в микропейзаже и возникновении осложнений являются экзогенные факторы, нарушающие активацию со стороны транзиторной и случайной микрофлоры, происходящее снижение колонизационной защиты резко понижает резистентность формирования вторичной колонизации (коадгезии) условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Добавочная флора представлена транзиторными микроорганизмами, поступающие из окружающей среды, это может быть пищевые продукты, бытовой контакт. У здорового человека представители данной группы немногочисленны (до 105 КОЕ /1 мл). При изменении количества и качества состава резидентной бактериальной флоры, нарушении функциональной полноценности полости рта, анатомической целостности резиденты транзиторной микрофлоры активно формируют этиопатогенетические звенья возникновения патологических процессов, приводящих к дисбактериозу (в том числе и кандидозу) слизистой и позволяет считать эти состояния скорее генерализованными нежели локальными.

Ключевые слова: стоматология, стоматологические конструкционные материалы, заболевания слизистой оболочки полоси рта, дисбиоз, кандидоз, факторы риска, микрофлора полости рта

ANALYSIS OF ETIOPATHOGENESIS OF DYSBIOSIS IN DENTISTRY (literature review)

Zh.V. VECHERKINA, N.A. SHALIMOVA, N.V. CHIRKOVA, A.N. MOROZOV, T.A. POPOVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The formation of normal microbiomes of the human oral cavity occurs on the basis of adhesion and the formation of primary colonies of microorganisms to the stratified squamous epithelium of the oral cavity. Scientists distinguish resident additional and random microflora. There is a close relationship between the formation of the resident microflora of the oral cavity during life and such factors as individual features of the structure of the mucous membrane pathomorphological processes on the SOPR, food culture, hygienic aspects, personalized biomechanics of the chewing apparatus, quantitative and qualitative indicators of saliva, saliva secretion features, especially in the presence of orthopedic structures in the oral cavity. Thus, it was found that even if the immune physiological background is violated, the ecosystem of constant normoflora does not participate in the development of dysbiocinosis and has a low pathogenic potential. The causes of changes in the micropease and the occurrence of complications are exogenous factors that violate activation by transient and accidental microflora, the resulting decrease in colonization protection sharply reduces the resistance of the formation of secondary colonization (coadjection) of opportunistic and pathogenic microorganisms. Additional flora is represented by transient microorganisms coming from the environment: food products, household contact. In a healthy person, representatives of this group are few (up to 105 CFU /1 ml). With a change in the quantity and quality of the composition of the resident bacterial flora, violation of the functional usefulness of the oral cavity, anatomical integrity, residents of transient microflora actively form the etiopathogenetic links in the occurrence of pathological processes leading to dysbacteriosis (including candidiasis) of the mucosa and allow these states to be considered more generalized than local.

Keywords: dentistry, dental construction materials, diseases of the oral mucosa, dysbiosis, candidiasis, risk factors, oral microflora.

Социальная значимость сложности диагностики заболеваний *слизистой оболочки полости рта* (СОПР) в стоматологической практике определяется широким разнообразием, полиэтиологичностью, сложностью механизма развития патологических изменений, сходством различных форм поражений слизистой по клинической картине. На современном этапе развития стоматологической науки имеется 100% доказанность синтропии патологических изменений в ротовой полости и заболеваний внутренних органов и систем (ЖКТ, эндокринной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, хроническая почечная недостаточность, нарушение свертываемости крови, гипо и авитаминозы и др.) [4]. Большое разнообразие патологических изменений СОПР можно разделить (отклассифицировать) на локальные поражения СОПР, в литературе можно встретить термин «истинные заболевания слизистой

оболочки рта» и проявления (поражения) соматических заболеваний на слизистой оболочки полости рта [21]. Возникающие трудности в четком разграничении этиопатогенеза выделенных двух выше условных групп говорит о серьезности данной проблемы в вопросах комплексности в диагностике и лечебно-профилактических мероприятиях заболеваний СОПР.

Обобщая данные научной литературы, можно смело сказать, что сегодня интерес практикующих врачей и ученых возрос к роли нормального микробиоциноза полости рта и его нарушения [14,20,40]. Дисбактериоз полости рта, как фактор риска усугубления тяжести и ухудшения прогноза течения основного патологического процесса и развития осложнений течения основного заболевания представляет собой серьезную клиническую проблему и является предметом настоящего литобзора.

В литературных источниках учеными применяются такие термины, как «дисбактериоз», «микроэкология», «дисбиоз» «микробиоценоз» [41]. На сегодняшний день более грамотным и точно отражающим различные проявления заболеваний СОПР термином считается дисбиоз полости рта. Во-первых, нормофлора определяется соотношением разнообразных популяций микроорганизмов отдельных органов и систем, поддерживающим биохимическое метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека (Протокол ведения больных, 2003) [24]. Во-вторых, микроэкология при патологических состояниях представляет собой качественные и количественные изменения в разнообразных популяциях бактерий, грибов, вирусов, дрожжей, бактероид, споровых формам микроорганизмов и т.д. [35]. Исследователями было отмечено, что дисбактериоз полости рта, являясь вторичной патологией, усугубляет тяжесть и ухудшает прогноз течения основного процесса, а успешное его устранение улучшает результаты лечения первичного заболевания [23]. Примечательным является то, что если своевременно и грамотно направить лечебно-профилактические мероприятия на устранение нарушения дисбиотического характера в полости рта можно повысить эффективность лечения в целом и снизить риск осложнений.

В 1916 году для обозначения изменений микрофлоры в организме животного под влиянием различных явлений А. Нисcле ввел понятие «дисбактериоз». Проведенный анализ зарубежных литературных источников позволяет утверждать, о не использовании термина «дисбактериоз». «Синдром избыточного роста кишечной микрофлоры» (*bacterial overgrowth*) встречается в англоязычной литературе, а в немецкой – «ошибочное заселение бактерий» (*bacterielle Fehlbesiedlung*) [39].

Дисбиоз (дисбактериоз) полости рта – клинико-лабораторный синдром, который характеризуется изменением количества и качества в составе стоматологической нормофлоры и разрывается из-за срыва адаптационных возможностей, нарушения защитных и компенсаторных механизмов. Отмечено, что дисбиоз не является самостоятельным заболеванием, этот синдром всегда вторичен и сопровождает или осложняет основное заболевание.

В зависимости от этиологии различают [24]:

– дисбактериоз у практически здоровых людей;
- профессиональный;
- возрастной;
- сезонный;
- нутритивный.

– дисбактериоз, сопровождающий различные заболевания органов пищеварения: заболевания желудка, протекающие с гипо- и ахлогидрией, заболевания поджелудочной железы, болезни печени и желчевыводящих путей, заболевания кишечника, синндром мальабсорбции любого генеза;

– дисбактериоз при инфекционных, аллергических, гипо- и авитаминозах, иммунодефицитных состояниях, при гипоксии, при эндогенных и экзогенных интоксикациях, воздействии радионуклеидов;

– лекарственный дисбактериоз – как следствие приема антибиотиков, иммунодепрессантов, сульфаниламидов, туберкулостатиков, антацидов, слабительных средств и других препаратов;

– стрессорный – при длительном эммоциональном или физическом стрессе.

Представленная классификация не показывает количественных характеристик биоциноза ротовой полости. На сегодняшний день, несмотря на предложенную систематизацию дисбактериоза на основе изменении микробиоциноза согласно последнему нормативному документу отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91.500.110004-2003, – нет общепринятой классификации, которая удовлетворяла бы в полном объеме, как микробиологов, так и практикующих специалистов.

Согласно данным научных работ по проблеме дисбактериоза кишечника, авторами представлены классификации по клиническим формам [24]:

1. Компенсированная форма.

– латентная или субклиническая – отсутствие клинических признаков, нарушения дисбиоза выявляются при исследовании микробного спектра кишечной флоры.

2. Субкомпенсированная форма.

– локальная или местная – развитие локального воспалительного процесса в кишечнике (клиническая картина колита или энтерита).

3. Декомпенсированная форма.

– генерализованная или распространенная – генерализация дисбактериоза в связи с нарушением функциональных барьеров и снижением резистентности макроорганизма: с бактериемией, с генерализацией инфекции и видом микроорганизмов, обусловивших дисбактериоз [33]: бактероидный, стафилоккоковый, протейный, кандидамикозный, клост-

ридиозный, кдебсиеллезный, ассоциированный. Доказано, что генерализованная форма чаще происходит при стафилококковом, кандидамикозном и протейном дисбиозах.

Эволюция сформировала довольно сложную связь между макро и микроорганизмом, проявляющуюся в многокомпонентности и противоречивости. С одной стороны микроорганизмы помогают синтезировать витамины, ускоряют переваривание пищи, участвуют в положительном модулировании иммунной системы, являются антагонистами патогенной флоры. С другой стороны – микробы синтезируют органические кислоты, как одну из главных причин возникновения кариозного процесса и воспалительных явлений со стороны тканей пародонта в полости рта, а способность к инвазии опосредует развитие тяжелых патологических состояний [3].

В полости рта находится, по данным разных авторов, от 100 около 300 видов микроорганизмов, в основном это аэробы, подавляющие развитие анаэробной микрофлоры Микрофлора полости рта, с одной стороны, отличается относительным постоянством качественного и количественного состава, даже несмотря на постоянный контакт с окружающей средой. С другой стороны, резидентная экосистема микрофлоры зависит от физиологических и патологических особенностей макроорганизма. Одним из главных факторов формирования постоянства микроэкологии полости рта значится слюна. Необходимо отметить, что 1 мл слюны содержит до 10^9 (от 43 млн до 5, 5 млрд.) бактерий, с наибольшим содержанием в небных миндалинах и десневых карманах, в 1 мл содержимого желудка достигает 10^5-10^7 микробных клеток, в основном переносящих хорошо кислую среду и данные показания отмечены после еды.

Следует отметить, что полость рта человека с достаточно стабильным иммунитетом содержит резидентную микробиоматерию, находящуюся под тонким балансом между различными биотопами в ротовой полости и имеющимся иммунофизиологическим фоном. В литературе достаточно убедительно показано разделение ротовой полости, как экологической ниши, на такие биотопы: слизистая оболочка полости рта, протоки слюнных желез с находящейся в них слюной, десневая жидкость и зона десневого желобка, ротовая жидкость, зубная бляшка. Качественные и количественные различия микроэкологии вышеперечисленных биотопопов обеспечиваются совокупностью физико-химических особенностей, а именно, *pH* среды, вязкость, температура, наличие органических соединений и остатков пищи, парциальное давление газов.

Известно, что по количественному и качественному многообразию слизистая оболочка полости рта является довольно обширным биотопом, и в разных ее участках микробная флора достаточно вариабельна [2]. Также прослеживается относительное постоянство качественного и количественного состава нормобиоценоза ротовой полости, который характеризуется устойчивостью, как уже отмечалось выше, несмотря на постоянное влияние факторов внешней среды. Следует заметить, что данные возможности, конечно же, не бесконечны.

Ученые называют множество причин, способствующих изменению нормофлоры ротовой полости (нормальной микроэкологии). Анализ современного состояния данной проблемы позволил выделить следующие провоцирующие факторы: заболевания органов желудочно-кишечного тракта с наличием секреторно-моторных нарушений и воспалительного характера влияют на развитие вторичной патологической реакции – дисбиоза, который в последующем негативно влияет на течение основного заболевания, усугубляя хронизацию процесса; перенесенные острые инфекционные заболевания; неполноценное питание ферментопатии; иммунодефицитные состояния; психологические и физические стрессы; профессиональные факторы, смена климато-географических условий и др. Сообщения из научных работ показывают, что микробиоценоз полости рта чувствителен к изменениям происходящим во внешней среде [18,36]. Например, при нарушении экологии некоторые исследователи отмечают снижение в микробиоценозе ротовой полости лактобактерий и превалирование стафилококков, грибов рода *Candida*, увеличивается и плотность микробных популяций.

Лечебно-профилактические мероприятия с применением лекарственных средств, (например антибиотиков, цитостатиков, иммунодепрессантов, химиопрепаратов и др.) которые могут привести к нарушению чувствительности организма к ним, спровоцировать трансформацию положительных свойств нормофлоры в патогенные и инвазивные. Это факт доказан при нерациональном, необоснованном или длительном приеме, приеме лекарственных препаратов с неправильной дозировкой или режимом постоянного применения препаратов в течение суток, а также с популярным на сегодня самолечением [8,11]. Итогом вышеназванного являются негативные последствия различного характера на организм человека, о чем свидетельствуют значительное количество публикаций и научных работ, посвященной проблеме побочных эффектов от определенных лекарственных препаратов.

Особое внимание на протяжении многих десятилетий учеными в своих исследованиях уделялось влиянию антибиотикотерапии на изменение иммунного статуса, проявляющееся в ослаблении резистентности организма человека, подавлении нормальной микрофлоры, провоцирующее развитие различных форм кандидоза, локальных проявлений на слизистой оболочке полости рта [29]. Причиной возникновения дисбиотических изменений является негативное воздействие приема антибиотиков в течение длительного времени, также многие авторы определенную роль таким проявлениям отводят

противомикробным препаратам широкого спектра действия, подчеркивая неблагоприятный эффект от комбинации антибиотиков [45].

По мнению зарубежных авторов кратковременная общая или местная антибиотикотерапия не изменяла частоту обнаружения микобиоты до и после лечения, поэтому грибы могут вызвать заболевание только при наличии какого-то соматического заболевания [42]. Клинические наблюдения нацеливают на то, что не всякие дозы и концентрации антибиотиков способствуют возникновению кандидозной инфекции.

В литературе имеются сообщения о развитии дисбиоза от длительного приема высоких доз кортикостероидов, которые снижая фагоцитарную активность белых клеток крови, повреждая клетки моноцитарно-макрофагальной системы и снижая воспалительную реакцию на местном уровне, обладая доказанным иммуносупрессорным действием, повышают чувствительность организма к вирусным и инфекционным агентам. Проявления дисбиотического характера подтверждаются выявлением при лечении цитостатиками подавления иммунитета, проявляющемся как локальным проявлением кандидозного стоматита, так и тяжелыми системными формами кандидоза с 10% частотой летального исхода [32].

Поражения иммунной системы и заболевания крови, отражающие лучевую болезнь, часто осложняется кандидозной инфекцией не только локального, но и генерализованного характера [38], что также было доказано в эксперименте на животных [19].

У лиц, злоупотребляющих курением, в ряде статей подробно показано количественное увеличение грибов рода *Candida*, патогенных стрептококков, стафилококков, бактероидов, количественное превалирование анаэробов над аэробами также увеличивается количество [31].

Многочисленные исследования показывают количественное повышение грибов рода *Candida* при множественных кариозных поражениях увеличивается [26]. Легкоферментируемые углеводы являются ключевым этиологическим фактором возникновения деминерализующих и воспалительных процессов в полости рта, в том числе и дисбиотических проявлений (кандидоз), а преобладающими группами микроорганизмов являются облигатные анаэробы. Ученые *Pizzo G., Giuliana G. et all*. предлагали заменить обычный сахар ксилитом или сорбитом, тогда коллонизация *Candida* снижается.

Некоторые авторы обращают внимание на то, что у детей, употреблявших фторированную соль, при исследовании микропейзажа ротовой полости реже обнаруживался *Staph.aureus*, грибы рода *Candida*, не выявлялась *E.coli.*

Доказано, что микроэкология слизистой оболочки полости рта видоразнообразна, что определяет функциональную стабильность сообщества, а в микробиоценозе СОПР наиболее значимыми остаются стрептококки и лактобактерии [27]. Отмечено, что индекс видового разнообразия отражает качественные сдвиги в экосистеме, если он меньше 1,71 *lg* КОЕ/ч, то происходит нарушение постоянства экосистемы. В этом случае, по мнению С.И. Сытина, гомеостатические механизмы теряют способность возвратить ее к исходному уровню, так как экосистема выходит из управляемого состояния.

По мере появления дисбиотических явлений, сначала происходит уменьшение, а при дальнейшем развитии и исчезновение полезной микрофлоры с соответствующим снижением, а затем и выпадением ее функций. При этом экологическая ниша освобождается и заполняется патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Последние, адгезируются к слизистой оболочке, пролиферируют, выделяют токсины, проникая в участки слизистой, провоцируют развитие синдрома бактериальной контаминации, характеризующегося цепочкой патологических процессов и дисбиотических проявлений [17,30].

В последнее время интерес практикующих врачей и ученых возрос к влиянию стоматологических ортопедических конструкций на микроэкологию ротовой полости, работы свидетельствуют о динамичном ее изменении.

Восстановление дефектов зубов и зубных рядов в современной ортопедической стоматологии становится необходимым с учетом комплексного влияния ортопедических конструкций как на ткани и органы полости рта, так и организм в целом. На положительный результат (успешность и качество) в клинике ортопедической стоматологии влияет не только правильно выполненная, согласно индивидуальным особенностям зубочелюстной системы пациента, конструкция зубного протеза, но и минимизация осложнений местного и общего характера от ортопедического лечения, в возникновении последних особую роль играют свойства основных материалов, используемых при их изготовлении. Известно, что изготовленные лечебные и профилактические зубные протезы, оказывают весьма разнообразное действие на ткани и органы зубочелюстной системы с соответствующими ответными реакциями организма [6,16]. Свойства конструкционных материалов, способы фиксации ортопедических конструкций, характер передачи жевательного давления и многое другое, в зависимости от вида используемой ортопедической конструкции, обуславливают со стороны тканей протезного ложа патогенетический механизм реакций [12]. На последние в свою очередь влияют такие показатели, как реактивность самого организма, так и характер, продолжительность и интенсивность раздражителя.

В стоматологической практике при изготовлении ортопедических конструкций применяются различные по природе конструкционные материалы, с определенными, как положительными, так и отрицательными характеристиками. Конечно же, прикладная наука (материаловедение) не стоит на мес-

те, основные и вспомогательные материалы постоянно, в отношении технологических и клинических свойств, усовершенствуются, создаются новые материалы с требуемыми характеристиками. К современным стоматологическим материалам предъявляют высокие технологические, эстетические, физико-механические, химические, токсикологические и гигиенические требования. Сегодня большой вопрос остается открытым, несмотря на все достижения материаловедения и грамотности проведенного клинико-лабораторного ортопедического лечения в отношении ответной индивидуальной реакции, как со стороны тканей и органов зубочелюстной системы, так и всего организма в целом на изготовленный зубной протез. Негативное действие на слизистую оболочку полости рта и организм «протезоносителя» проявляется в комплексе патологических изменений, описанный в специальной литературе, как «непереносимость стоматологических конструкционных материалов». Полиэтиологичность, сложность биопроцессов данного симптомокомлекса говорит о серьезности данной проблемы в вопросах эффективности всего ортопедического лечения и качестве жизни пациента [13].

Имеются публикации о снижении в первые дни количества микроорганизмов после фиксации несъемных мостовидных протезов, сохранении этого показателя в первые две недели и повышении их количества через полгода до полутора раз [43]. Неблагоприятное влияние металлических включений в полости рта на окружающие ткани организм пациента из токсико-химической, аллергической и электрогальванической составляющей, последние в свою очередь, активизируя сапрофитную микрофлору и подавляя факторы неспецифической защиты СОПР, провоцируют явления воспалительного характера [9,10]. Имеющие тенденцию к возрастанию, дисбиотические изменения в микробиоте полости рта выявление *Candida albicans* и отклонение от нормы *pH* слюны наблюдались у пациентов с гальванизмом.

По мнению М.А. Темирбаева дисбаланс в микробном пейзаже у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями, выполненными из золота не наблюдался. Следует заметить, что микроэкология полости рта «протезоносителя» достаточно вариабельна в зависимости от использованного стоматологического конструкционного материала. Наглядным при этом становится то, что частота высеваемости микообиоты довольно высока, у ортопедических пациентов с диагнозом «протезный стоматит» дисбиоз дополняется энтеробакгериями и *E.coli.*

Заслуживает внимание факт преобладания на слизистой оболочке протезного ложа факультативно-анаэробных и аэробных бактерий при пользовании съемными протезами. Данные представители составляют значительную долю всей добавочной флоры, участвующих в развитии и ухудшающих течение патологических процессов на слизистой протезного ложа у пациентов со съемными ортопедическими конструкциями. Поэтому и сегодня актуальным остается анализ формирования микроэкологии СОПР, как в отношении названных, так и других видов микроорганизмов при использовании различных по конструкционному материалу съемных протезов.

Многочисленные клинические наблюдения показали, что при протезном стоматите микробного происхождения высеваются преимущественно представители кокковой флоры, такие как микрококки, диплококки, стрептококки, стафилококки (10-25%), и грибы рода *Candida* (10-35%). Количество *E. Coli* повышается от 10-65%, содержание энтерококка возрастает до 22%, тогда как в нормофлоре данный представитель не прослеживается. Кандидозный стоматит по распространенности у пациентов со съемными протезами с базисом из полимеров акрилового ряда занимает лидирующие позиции и составляет 35-75% от всех пользующихся [1,5]. В последнее время внимание ученых и теории и на практике занимает использование термопластических полимеров, которые обладают неоспоримыми и совершенно доказанными преимуществами. По данным отечественных и зарубежных сообщений данные материалы характеризует: отсутствие остаточного мономера, токсичных или аллергенных добавок, высокая биосовместимость, «способность запоминания формы», точность при изготовлении, высокая степень пластичности, отсутствие металлических кламмеров, широкий спектр цветовой гаммы позволяющий расширить возможности частичного и съемного протезирования, изготовления иммедиат-протезов, десневых протезов, шинпротезов и повышающий требования в эстетики [6,28]. Однако серьезный недостаток, ограничивающий широкого применения данного конструкционного материала, – сложность окончательной обработки на завершающих этапах изготовления таких протезов, доказанная пористость термопласта, приводящая к повышенной обсемененности зубного протеза микроорганизмами, нарушению гигиенического состояния ортопедической конструкции и полости рта, приводящее в последующем к изменению микробиоциноза и возникновению дисбиоза. В последние годы учеными постоянно предпринимаются активные действия в области улучшении гигиенического состояния, как ортопедических зубных протезов, аппаратов, так и полости рта у больных, пользующихся ими.

Большое количество публикаций посвящено проблемам стоматологической гигиены у «протезоносителей», разработке и изучению гигиенических средств разных форм и назначения, алгоритму превентивных мероприятий в зависимости от вида зубного протезирования, методикам и способам профессиональной обработки, а также в поддержании гигиенического состояния ортопедических конструкций в домашних условиях [11,44].

В научно-исследовательских работах по использованию, таких положительных свойств наночастиц серебра, как антибактериальная активность, высокая стойкость к окислению, в ортопедической стомато-

логии разработаны принципы модифицирования адгезивных композиций, базиса съемного протеза наноразмерными частицами серебра [7,37].

Таким образом, опубликованные исследования точно доказывают развитие патологических изменений в СОПР протезного ложа, зависящие от функциональной полноценности ортопедической конструкции, соблюдения технологических аспектов изготовления, свойств стоматологических конструкционных материалов, сроков и качества эксплуатации, уровня гигиенического воспитания пациентов, заболеваний внутренних органов, психические факторы. Несмотря на постоянную работу в области стоматологического материаловедения и технологии зубного протезирования, проблема местного проявления воспалительного и дисбиотического характера, а также общих реакций организма при ортопедическом лечении пациентов существует и в современной стоматологической практике.

Многочисленными наблюдениями и исследованиями установлены особенности дисбактериоза на фоне поражения СОПР грибами *Candida* [15,22]. В природе широкое распространение дрожжеподобных грибов находят в молочных продуктах, на ягодах и плодах и т. д, их также обнаруживают на предметах и вещах, которые окружают человека. Они являются представителями нормофлоры здоровых людей, дрожжеподобные грибы обитают на коже, слизистых оболочках полости рта, зева, верхних дыхательных путей, кишечника, наружных половых органов человека.

Доказано, что микобиоматерия полости рта здорового человека включает культуральные и некультуральные грибы, с ослаблением иммунитета становящиеся патогенными. В настоящее время установлено, что наиболее часто встречаемые грибы рода *Candida* – 75%, 65% – *Cladosprium Saccharomycetales* и *Aureobasidium* по 50%, *Aspergillus* – 35, *Fusarium* – 30, *Cryptococcus* – 20%, причем практически половина населения являются носителями небольшого количества сапрофитных форм [43]. Углеводы, белки, витамины являются благоприятной средой для данных представителей микобиоты, но быстро приспосабливающиеся в условиях ограниченного питания, однако известно, что грибы рода *Candida* чувствительны к кислотам, щелочам, препаратам йода, анилиновым краскам [40]. *Candida Albicans* у человека является основным возбудителем кандидоза, *C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. Krusei, C. parakrusei, C. guilliermondii* вызывают кандидозные проявления гораздо реже. Следует заметить, что заболевание возникает эндогенно и обусловлено не столько патогенность возбудителя, а скорее ослаблением иммунофизиологического фона. Слизистая оболочка полости рта – это основное место локализации *Candida Albicans*, также их выявляют в содержимом пародонтальных карманов, зубном налете, на поверхности зубных протезов. Исследований показывают, что такие продукты жизнедеятельности *Candida Albicans*, как органические кислоты, вызывают в полости рта болевые ощущения и чувство жжения в полости рта, также продукты метаболизма являются питательной средой для размножения других микроорганизмов [24]. Предрасполагающим фактором к развитию грибковых поражений полости рта является нарушение тонкого баланса между микобиотами и микроорганизмами изучаемой экосистемы. Известно, что, помимо восстановления функциональной ценности зубочелюстной системы и лечебно-профилактического действия, – ортопедические зубные протезы, ортодонтические и челюстно-лицевые аппараты обладают побочным действием на количественные и качественные изменения нормобиоценоза слизистой протезного ложа с увеличением частоты грибковых поражений СОПР. В исследованиях смешанной слюны здоровых людей у одних авторов количество грибов составило 37%, по результатам других – 59%. У 75% пациентов, пользующиеся съемными зубными протезами были высеяны грибы рода *Candida*, причем основная локализация около 85% была сосредоточена на их поверхности. Результаты исследований слюны на присутствие микобиоты у мужчин и женщин с протезами полного зубного ряда составили 78% и 82% соответственно, а с интактными зубами и зубными рядами показатели были соответственно равны 33% и 55%.

При наличии причинных факторов дрожжеподобные грибы становятся патогенными и происходит их усиленное размножение, пусковым моментом чего является адгезия клетки гриба рода *Candida* к эпителию слизистой полости рта, размножаясь преимущественно в углублениях, складках, зубодесневых карманах, трещинках, на поверхности зубных протезов, участках десквамации. Клетка любого микроорганизма при попадании в ротовую полость сталкивается с новыми и сложными условиями, поэтому степень коллонизации и адгезии обусловлено не только видом самого микроорганизма, но и особенностями эпителия слизистой, местом локализации, гигиены полости рта, характера питания, факторами среды обитания. Известно, что разные участки ротовой полости характеризуются определенной кислотностью, содержанием питательных веществ, кислорода, углекислоты. Все это предрасполагает к нарушению баланса между микобиотами и мироорганизмами, благоприятствуя развитию дисбиоза, изменяя их взаимную координацию в отрицательную сторону [20]. Например, при значительном отклонении от нормы количества микроорганизмов (прием антибиотиков) грибковая флора проявляет себя с патогенной стороны. Это часто проявляется в адгезии, ускоренном росте и размножении, а в последующем может осложняться проникновением их от эпителия вглубь тканей, с возможной некротизацией и гибелью клеток эпителия [19]. Исследователями было отмечено, что в присутствии слюны микровзаимодействие грибов рода *Candida albicans* с бактериями полости рта способст-

вует усилению адгезионных свойств названного представителя грибов *Candida*, влияющих на образование микобиопленки [1]. Установлена способность у определенных видов микробной флоры, вырабатывающие фунгицидные вещества, упомянутые выше, сдерживать колонизацию и адгезию грибов рода *Candida*. На сегодняшний день по экспериментальным данным определен примерный состав оральной микрофлоры, подавляющей рост дрожжеподобных грибов [2].

Отечественные и зарубежные исследователи в своих работах проводили изучение адгезионного процесса грибов рода *Candida* к эмали зубов, эпителию слизистой и поверхностям зубных протезов, по результатам которых были определены несколько ключевых моментов: гидрофобные связи, электростатические силы, сложные лиганд-рецепторные взаимодействия, некоторые белки слюны (4,8%), а также ферменты, расщепляющие нейраминовую кислоту.

После проводимых исследований, ученые сделали вывод, что имеющаяся кандидозная адгезия еще есть гарантия ее колонизации, для которой необходимы определенные благоприятствующие условия, например регулярное поступление легкоусвояемых углеводов и сахара, низкая кислотность в полости рта, активность протеолитических ферментов, гипосекреция слюны, как для существования, так и активного размножения.

Выполненный обзор источников отечественной и иностранной литературы на предмет этиологии и патегенеза, систематизации видов дисбактериоза (дисбиоза), особенностей проявления дисбиоза в полости рта, позволяет сделать вывод, что на возникновение изменений слизистой полости рта, носящих дисбиотический характер, в том числе и кандидоз, серьезный отпечаток накладывает общее состояние организма человека. Изучаемый нами синдром «дисбиоза полости рта» сопровождает или осложняет не только течение определенных соматических заболеваний, причинами могут служить как эндогенные, так и экзогенные факторы. Одни авторы рассматривают дисбактериоз с точки зрения патогенеза как «вторичный синдром», другие – как болезнь «конца какого-либо предшествующего соматического заболевания». Несомненным и актуальным сегодня остается необходимость дальнейшего изучения проблемы дисбиоза, полости рта в современной ортопедической практике и изыскания новых методов лечебно-профилактических мероприятий для устранения дисбиотических нарушений, вызванных стоматологическими конструкционными материалами.

Литература / References

1. Арутюнов С.Д., Ипполитов Е.В., Пивоваров А.А., Царёв В.Н. Взаимосвязь шероховатости и рельефа поверхности базисного стоматологического полиметилметакрилатного полимера и формирования микробной биоплёнки при разных способах полировки образцов // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, №2. С. 224–231 / Arutyunov SD, Ippolitov EV, Pivovarov AA, Tsarev VN. Vzaimosvyaz' sherokhovatosti i rel'efa poverkhnosti bazisnogo stomatologicheskogo polimetilmetakrilatnogo polimera i formirovaniya mikrobnoy bioplenki pri raznykh sposobakh polirovki obraztsov [Relationship of roughness and surface relief of basic dental polymethylmethacrylate polymer and formation of microbial biofilm at different methods of polishing samples]. Kazan medical journal. 2014;95(2):224-31. Russian.

2. Биохимия полости рта: учебное пособие / Данилова Л.А. [и др.]. 2-е из., испр. и доп. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. 99 с. / Danilova LA, et al. Biokhimiya polosti rta: uchebnoe posobie. 2-e iz., ispr. i dop. [Biochemistry of the oral cavity: a training manual. 2nd ed., ISPR. and extra] Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2016. Russian.

3. Булкина Н.В., Башкова Л.В. Иммуногистохимические критерии эффективности комплексного лечения больных быстропрогрессирующим пародонтитом с применением комбинированных физиотерапевтических методов // Дентал Юг. 2009. № 9 (69). С. 15–17 / Bulkina NV, Bashkova LV. Immunogistokhimicheskie kriterii effektivnosti kompleksnogo lecheniya bol'nykh bystroprogressiruyushchim parodontitom s primeneniem kombinirovannykh fizioterapevticheskikh metodov [Immunohistochemical criteria for the effectiveness of complex treatment of patients with rapidly progressive periodontitis using combined physiotherapy methods]. Dental Yug. 2009;9(69):15-7. Russian.

4. Вечеркина Ж.В., Смолина А.А., Чиркова Н.В., Чубаров Т.В., Воронина Е.Э. Синтропия общесоматической патологии с воспалительными заболеваниями пародонта у детей. Современное состояние вопроса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-11.pdf (дата обращения: 16.04.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16348 / Vecherkina ZHV, Smolina AA, Chirkova NV, Chubarov TV, Voronina EE. Sintropija obshhesomaticheskoj patologii s vospalitel'nymi zabolevanijami parodonta u detej. Sovremennoe sostojanie voprosa (obzor literatury) [Syntropy somatic pathology with inflammatory periodontal diseases in children. The current issue (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Apr 16];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-11.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16348.

5. Воронов А.П., Воронов И.А., Воронов Д.А. Пути улучшения адаптации к пластиночным протезам при полном отсутствии зубов // Маэстро стоматологии. 2008 №2. С. 40–41 / Voronov AP, Voronov IA, Voronov DA. Puti uluchsheniya adaptatsii k plastinochnym protezam pri polnom otsutstvii zubov [Ways to improve adaptation to plate prostheses in the complete absence of teeth]. Maestro stomatologii. 2008;2:40-1. Russian.

6. Денисова В.Ю., Рыжова И.П., Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Денисов М.М., Саливончик М.С. Результаты использования метода конечных элементов в конструировании ортодонтических аппаратов из термопластических полимеров // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2015. Т. 3, №16. С. 92–97 / Denisova VYu, Ryzhova IP, Gontarev SN, Gontareva IS, Denisov MM, Salivonchik MS. Rezul'taty ispol'zovaniya metoda konechnykh elementov v konstruirovanii ortodonticheskikh apparatov iz termoplasticheskikh polimerov [Results of using the finite element method in the design of orthodontic devices made of thermoplastic polymers]. Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Meditsinskoe priborostroenie. 2015;3(16):92-7. Russian.

7. Евстигнеева Р.П., Пчелкин В.П. Лиганды БАВ в нанохимии серебра и золота (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2006 . Т. 40 , №4. С. 34–44 / Evstigneeva RP, Pchelkin VP. Ligandy BAV v nanokhimii serebra i zolota (obzor) [The ligands of biologically active substances in the nanochemistry of silver and gold (review)]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2006;40(4):34-44. Russian.

8. Есауленко И.Э., Морозов А.Н., Чиркова Н.В., Вечеркина Ж.В. Симуляционное обучение в системе подготовки врача-стоматолога для улучшения качества стоматологической помощи // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015. Т. 14, № 2. С. 334–337 / Esaulenko IE, Morozov AN, Chirkova NV, Vecherkina ZhV. Simulyatsionnoe obuchenie v sisteme podgotovki vracha-stomatologa dlya uluchsheniya kachestva stomatologicheskoy pomoshchi [Simulation training in the system of training a dentist to improve the quality of dental care]. Sistemnyy ana-liz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2015;14(2):334-7. Russian.

9. Жолудев С.Е. Способы улучшения адаптации у лиц с проблемами непереносимости материалов съемных зубных протезов // Маэстро стоматологи. 2007. №19. С. 6–11 / Zholudev SE. Sposoby uluchsheniya adaptatsii u lits s problemami neperenosimosti materialov s"emnykh zubnykh protezov [Ways to improve adaptation in people with problems of intolerance to removable denture materials]. Maestro stomatologi. 2007;19:6-11. Russian.

10. Заидо А., Морозов А.Н., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В. Роль антисептической лечебно - профилактической жидкости во время стоматологического приема // Системный анализ и управле-

ние в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, № 4. С. 847–849 / Zaido A, Morozov AN, Vecherkina ZhV, Chirkova NV. Rol' antiseptic heskoy lechebno - profilakticheskoy zhidkosti vo vremya stomatologicheskogo priema [The role of antiseptic therapeutic and prophylactic fluid during dental treatment]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2014;13(4):847-9. Russian.

11. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Устинова О.Ю. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, №1. С. 34–43 / Zemlyanova MA, Zaytseva NV, Kir'yanov DA, Ustinova OYu. Metodicheskie podkhody k otsenke i prognozirovaniyu individual'nogo riska zdorov'yu pri vozdeystvii kompleksa raznorodnykh faktorov dlya zadach personalizirovannoy profilaktiki [Methodological approaches to the assessment and prediction of individual health risk under the influence of a complex of heterogeneous factors for personalized prevention tasks]. Gigiena i sanita-riya. 2018;97(1):34-43. Russian.

12. Каливраджиян Э.С., Брагин Е.А., Рыжова И.П., Шемонаев В.И., Абакаров С.И.. Стоматологическое материаловедение: М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. 560 с. / Kalivradzhiyan ES, Bragin EA, Ryzhova IP, Shemonaev VI, Abakarov SI. Stomatologicheskoe materialovedenie [Dental materials science]: Moscow: GEOTAR – Media; 2019. Russian.

13. Кицуп И.С. Изучение потребности населения в ортопедической стоматологической помощи // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения. 2008. №3. С. 27–29 / Kitsup IS. Izuchenie potrebnosti naseleniya v ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshchi [Study of the population's need for orthopedic dental care]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya. 2008;3:27-9. Russian.

14. Кубышкина К.П., Олейник О.И. Цитобактериоскопическое исследованине как важный аспект в лечебно-диагностических мероприятиях при хроническом генерализованном пародонтите // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019. Т.18, №2 С. 101–104 / Kubyshkina KP, Oleynik OI. Tsito-bakterioskopicheskoe issledovanine kak vazhnyy aspekt v lechebno-diagnosticheskikh meropriyatiyakh pri khronicheskom generalizovannom parodontite [CITO-bacterioscopic examination as an important aspect in treatment and diagnostic measures for chronic generalized periodontitis]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh siste-makh. 2019;18(2):101-4. Russian.

15. Кузьмина Э.М., Ибрагимов Т.И., Казанский М.Р. Оценка состояния гигиены съемных ортопедических стоматологических конструкций зубных протезов у пациентов с частичным отсутствием зубов // Dental Forum. 2011. №5. С. 60–61 / Kuz'mina EM, Ibragimov TI, Kazanskiy MR. Otsenka sostoyaniya gigieny s"emnykh ortopedicheskikh sto-matologicheskikh konstruktsiy zubnykh protezov u patsientov s chastichnym otsutstviem zubov [Assessment of the state of hygiene of removable orthopedic dental structures dentures in patients with partial absence of teeth]. Dental Forum. 2011;5:60-1. Russian.

16. Нери Пинзути, Симоне Феди. Съемный протез: гигиена, функции, эстетика // Современная ортопедическая стоматология. 2018. №30. С. 44–49 / Neri Pinzuti, Simone Fedi. S"emnyy protez: gigiena, funktsii, estetika [Removable dentures: oral hygiene, function, aesthetics]. Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya. 2018;30:44-9. Russian.

17. Павленко О.В., Мазур И.П., Валосовец Т.Н. Профилактика и предупреждение развития воспаления тканей пародонта // Вестник института стоматологии. 2012. Т. 3, №15. С. 62–66 / Pavlenko OV, Mazur IP, Valosovets TN. Profilaktika i preduprezhdenie razvitiya vospaleniya tkaney parodonta [Prevention and prevention of periodontal tissue inflammation]. Vestnik instituta stomatologii, 2012;3(15):62-6. Russian.

18. Попов В.И., Скребнева А.В., Есауленко И.Э., Мелихова Е.П. Сравнительная оценка показателей здоровья и образа жизни городского и сельского населения пожилого возраста Воронежской области // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, №8. С. 681–685 / Popov VI, Skrebneva AV, Esaulenko IE, Melikhova EP. Sravnitel'naya otsenka pokazateley zdorov'ya i obraza zhizni gorodskogo i sel'skogo naseleniya pozhilogo vozrasta Voronezhskoy oblasti [Comparative assessment of health and lifestyle indicators of the urban and rural elderly population of the Voronezh region]. Gigiena i sanitariya. 2018;97(8):681-5. Russian.

19. Профилактическая стоматология: Учебник / Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. [и др.]. М.: Практическая медицина, 2016. 544 с. / Kuz'mina EM, Yanushevich OO, et al. Profilakticheskaya stomatologiya: Uchebnik [Preventive dentistry: Textbook]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. Russian.

20. Рубцова Е.А., Чиркова Н.В., Полушкина Н.А., Картавцева Н.Г., Вечеркина Ж.В., Попова Т.А. Оценка микробиологического исследования съемных зубных протезов из термопластического материала // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2017-2/3-5.pdf (дата обращения 01.06.2017) / Rubtsova EA, Chirkova NV, Polushkina NA, Kartavtseva NG, Vecherkina ZhV, Popova TA. Otsenka mikrobiologicheskogo issledovaniya s"emnykh zubnykh protezov iz termoplastiche-skogo materiala [Evaluation of the microbiological examina-tion of removable dentures of thermoplastic material]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2017[cited 2017 Jun 01];2[about 4 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/3-5.pdf.

21. Рыжова И.П., Денисова В.Ю., Погосян Н.М. Диагностика воспалительно-аллергических реакций в стоматологической практике // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, №1. С. 150–154 / Ryzhova IP, Denisova VYu, Pogosyan NM. Diagnostika vospalitel'no-allergicheskikh reaktsiy v stomatologicheskoy praktike [Diagnostics of inflammatory and allergic reactions in dental practice]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazo-vanie v XXI veke. 2018;20(1):150-4. Russian.

22. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков // Антибиотики и химиотерапия. 2006. Т. 34, №11. С. 874–878 / Ryzhova IP, Denisova VYu, Pogosyan NM. Diagnostika vospalitel'no-allergicheskikh reaktsiy v stomatologicheskoy praktike [Diagnostics of inflammatory and allergic reactions in dental practice]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazo-vanie v XXI veke. 2018;20(1):150-4. Russian.

23. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Бурдина В.О., Осадчук А.М., Лазарева А.Е. Синдром раздражённого кишечника с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода (синдром перекреста): клинические и иммуноморфологические особенности // Медицинский вестник северного КАВКАЗА. 2018. Т. 13, № 2. С. 325–329 / Svistunov AA, Osadchuk MA, Kireeva NV, Burdina VO, Osadchuk AM, Lazareva AE. Sindrom razdrazhennogo kishechnika s soputstvuyushchimi zabolevaniyami zheludka i pishchevoda (sindrom perekresta): klinicheskie i immunomorfologi-cheskie osobennosti [Irritable bowel syndrome with concomitant diseases of the stomach and esophagus (cross-over syndrome): clinical and immunomorphological features]. Meditsinskiy vestnik severnogo KAVKAZA. 2018;13(2):325-9. Russian.

24. Серазетдинова А.Р., Трунин Д.А., Кириллова В.П. Дисбиоз слизистой оболочки полости рта при заболеваниях внутренних органов и пути его коррекции. В книге: Аспирантские чтения - 2017 Материалы научно-практической конференции с международным участием "Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны". Самарский государственный медицинский университет, 2017. С. 205–206 / Serazetdinova AR, Trunin DA, Kirillova VP. Disbioz slizistoy obolochki polosti rta pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov i puti ego korrektsii. V knige: Aspirantskie chteniya - 2017 Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Nauchnye dostizheniya molodykh uchenykh XXI veka v ramkakh prioritetnykh napravleniy strategii nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya strany". Samarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Dysbiosis of the oral mucosa in diseases of internal organs and ways to correct it. In the book: postgraduate readings-2017 Materials of the scientific and practical conference with international participation "Scientific achievements of young scientists of the XXI century in the framework of priority directions of the strategy of scien-tific and technological development of the country". Samara state medical University]; 2017. Russian.

25. Сергеев Б.М., Лопатина Л.И., Сергеев Г.Б. Влияние ионов серебра на превращения кластеров серебра в водных растворах полиакрилата // Коллоидный журнал. 2006. Т. 68, №6. С. 833–838 / Sergeev B M, Lopatina LI, Sergeev GB. Vliyanie ionov serebra na prevrashcheniya klasterov serebra v vodnykh rastvorakh poliakrilata [vliyanie ionov serebra na prevrashchenie klasterov serebra v vodnykh rastvorakh poliakrilata]. Kolloidnyy zhurnal. 2006;68(6):833-8. Russian.

26. Смолина А.А., Кунин В.В., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Корецкая И.В. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 172–177 / Smolina AA, Kunin VV, Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Koretskaya IV. Otsenka organizatsionnykh meropriyatiy, napravlennykh na snizhenie zabolevaemosti detey kariesom [assessment of organizational measures to reduce morbidity of children with caries]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;2:172-7. Russian.

27. Трезубов В.Н. Изучение эффективности антисептической композиции, содержащей серебро, при лечении протетических и аппаратурных поражений слизистой оболочки полости рта // Стоматология. 2010. Т. 89, №4. С. 54–56 / Trezubov VN. Izuchenie effektivnosti antisepticheskoy kompozitsii, soderzhashchey serebro, pri lechenii pro-teticheskikh i apparaturnykh porazheniy slizistoy obolochki polosti rta [Study of the effectiveness of an antiseptic composition containing silver in the treatment of prosthetic and hardware lesions of the oral mucosa]. Stomatologiya. 2010;89(4):54-6. Russian.

28. Трезубов В.Н., Сапронова О.И., Кусевицкий Л.Я., Привалов А.В., Косенко Л.Г. Способы индексной оценки гигиенического состояния зубных протезов различных конструкций // Пародонтология. 2011. Т. 1, №58. С. 34 / Trezubov VN, Sapronova OI, Kusevitskiy LYa, Privalov AV, Kosenko LG. Sposoby indeksnoy otsenki gigienicheskogo

sostoyaniya zubnykh protezov razlichnykh konstruktsiy [Methods of index assessment of the hygienic state of dental prostheses of various designs]. Parodontologiya. 2011;1(58):34. Russian.

29. Улитовский С.Б. Роль ополаскивателей в гигиене полости рта // Маэстро стоматологии. 2011. №2. С. 65–66 / Ulitovskiy SB. Rol' opolaskivateley v gigiene polosti rta [The role of mouthwash in oral hygiene]. Maestro stoma-tologii. 2011;2:65-6. Russian.

30. Фомина К.А., Полушкина Н.А., Чиркова Н.В., Картавцева Н.Г., Вечеркина Ж.В. Профилактические мероприятия по гигиеническому уходу за съемными конструкциями из термопластических полимеров (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 211–216. DOI: 10.12737/article_59c4ae8cb46860.22941232 / Fomina KA, Polushkina NA, Chirkova NV, Kartavtseva NG, Vecherkina ZhV. Profilakticheskie meropriyatiya po gigie-nicheskomu ukhodu za s"emnymi konstruktsiyami iz termo-plasticheskikh polimerov (obzor literatury) [Preventive measures hygienic care of removable dentures of thermo-plastic polymers (literature report)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;3:211-6. DOI: 10.12737/article_59c4ae8cb46860.22941232. Russian.

31. Хмель И.А., Кокшарова О.А., Радциг М.А. Антибактериальные эффекты ионов серебра: влияние на рост грамотрицательных бактерий и образование биоплёнок // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2009. №4. С. 27–31 / Khmel' IA, Koksharova OA, Radtsig MA. Antibakterial'nye effekty ionov serebra: vliyanie na rost gramotritsatel'nykh bakteriy i obrazovanie bioplenok [Antibacterial effects of silver ions: influence on the growth of gram-negative bacteria and the formation of biofilms]. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2009;4:27-31. Russian.

32. Цуканова Е.А., Сущенко А.В., Попов П.А. Разработка и реализация комплекса персонифицированной профилактики осложнений, ассоциированных с эксплуатацией съемных пластиночных протезов, у пациентов с частичной вторичной адентией и сопутствующей хронической патологией ЖКТ // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019. Т. 18, № 1. С. 81–88 / Tsukanova EA, Sushchenko AV, Popov PA. Razrabotka i realizatsiya kompleksa personifitsirovannoy profilaktiki oslozhneniy, assotsiirovannykh s ekspluatatsiey s"emnykh plastinochnykh protezov, u patsientov s chastichnoy vtorichnoy adentiey i soputstvuyushchey khronicheskoy patologiey ZhKT [Development and implementation of a complex of personalized prevention of complications associated with the operation of removable plate prostheses in patients with partial secondary adentia and concomitant chronic gastrointestinal pathology]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2019;18(1):81-8. Russian.

33. Чижов Ю.В., Рубленко С.С., Кунгуров С.В. Микробная обсемененность полости рта у лиц пожилого возраста при наличии акриловых и нейлоновых протезов // Клиническая геронтология. 2012. Т.18, №11-12. С. 71–74 / Chizhov YuV, Rublenko SS, Kungurov SV. Mikrobnaya obsemenennost' polosti rta u lits pozhilogo vozrasta pri nalichii akrilovykh i neylonovykh protezov [Microbial contamination of the oral cavity in the elderly in the presence of acrylic and nylon prostheses]. Klinicheskaya gerontologiya. 2012;18(11-12):71-4. Russian.

34. Чиркова Н.В., Морозов А.Н., Вечеркина Ж.В., Пшеничников И.А., Попова Т.А., Зайцева Н.В. Современные аспекты гигиенических мероприятий в ортопедической стоматологии. Воронеж, 2019 / Chirkova NV, Morozov AN, Vecherkina ZhV, Pshenichnikov IA, Popova TA, Zaytseva NV. Sovremennye aspekty gigienicheskikh meropriyatiy v ortopedicheskoy stomatologii [Modern aspects of hygiene measures in orthopedic dentistry]. Voronezh; 2019. Russian.

35. Шумилович Б.Р., Косолапов В.П., Ростовцев В.В., Филиппова З.А. Современные аспекты решения проблемы бактериальной обсеменённости различных составляющих стоматологического приёма // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, №8. С. 743–749 / Shumilovich BR, Kosolapov VP, Rostovtsev VV, Filippova ZA. Sovremennye aspekty resheniya problemy bakterial'noy obsemenennosti razlichnykh sostavlyayushchikh stomatologicheskogo priema [Modern aspects of solving the problem of bacterial contamination of various components of dental treatment]. Gigiena i sanitariya. 2018;97(8):743-9. Russian.

36. Chirkova N.V., Polushkina N.A., Kubyshkina K.P., Vecherkina Z.V., Petrosyan A., Plutahina A.A., Chirkova K.E. New method of orthopedic treatment of patients with partial and complete lack of teeth on the background of diabetes. In the: Scientific achievements of the third millennium Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference, 2019. P. 35 / Chirkova NV, Polushkina NA, Kubyshkina KP, Vecherkina ZV, Petrosyan A, Plutahina AA, Chirkova KE. New method of orthopedic treatment of patients with partial and complete lack of teeth on the background of diabetes. In the Scientific achievements of the third millennium Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference; 2019.

37. Chirkova N.V., Vecherkina Zh.V., Morozov A.N., Chirkova K.E., Soloveva A.L. Application of antiseptic solution for mouth cavity. Global science. Development and novelty Collection of scientific papers on materials VII International Scientific Conference, 2018. P. 19–21 / Chirkova NV, Vecherkina ZhV, Morozov AN, Chirkova KE, Soloveva AL. Application of antiseptic solution for mouth cavity. Global science. Development and novelty Collection of scientific papers on materials VII International Scientific Conference; 2018.

38. Kochkina N.A. The influence of modern orthopedic constructions on the condition of periodontal tissues of patients with generalized periodontitis // Lik Sprava. 2015 № 1-2. P. 59–63 7/ Kochkina NA. The influence of modern orthopedic constructions on the condition of periodontal tissues of patients with generalized periodontitis. Lik Sprava. 2015;1-2:59-63.

39. Kumar P.S. Systemic Risk Factors for the Development of Periimplant Diseases // Implant Dent. 2019. Vol. 8, №2. P. 115–119. DOI: 10.1097/ID.0000000000000873 / Kumar PS. Systemic Risk Factors for the Development of Periimplant Diseases. Implant Dent. 2019;8(2):115-9. DOI: 10.1097/ID.0000000000000873.

40. Kröger A., Hülsmann C., Fickl S., Spinell T., Hüttig F., Kaufmann F., Heimbach A., Hoffmann P., Enkling N., Renvert S., Schwarz F., Demmer R.T., Papapanou P.N., Jepsen S., Kebschull M. The severity of human peri-implantitis lesions correlates with the level of submucosal microbial dysbiosis // J Clin Periodontol. 2018. Vol. 45, №12. P. 1498–1509. DOI: 10.1111/jcpe.13023. Epub 2018 Nov 19 / Kröger A, Hülsmann C, Fickl S, Spinell T, Hüttig F, Kaufmann F, Heimbach A, Hoffmann P, Enkling N, Renvert S, Schwarz F, Demmer RT, Papapanou PN, Jepsen S, Kebschull M. The severity of human peri-implantitis lesions correlates with the level of submucosal microbial dysbiosis. J Clin Periodontol. 2018;45(12):1498-509. DOI: 10.1111/jcpe.13023. Epub 2018 Nov 19.

41. Makarenko O.A., Uspensky O.E., Sevostyanova T.A., Shnajder S.A. Stomatoprotective efficacy of quercetin in rats with toxic hepatitis on the background of dysbiosi // Vestnik stomatologii. 2019. Vol. 33, № 3. S. 12–16 / Makarenko OA, Uspensky OE, Sevostyanova TA, Shnajder SA. Stomatoprotective efficacy of quercetin in rats with toxic hepa-titis on the background of dysbiosi. Vestnik stomatologii. 2019;33(3):12-6.

42. Miranda-Silva W., Knebel F.H., Tozetto-Mendozo T.R., Palmieri M., da Fonseca F.P., Camargo A.A., Braz-Silva P.H., Fregnani E.R. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis // Clin Oral Investig. 2020. DOI: 10.1007/s00784-020-03234-3 / Miranda-Silva W, Knebel FH, Tozetto-Mendozo TR, Palmieri M, da Fonseca FP, Camargo AA, Braz-Silva PH, Fregnani ER. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis. Clin Oral Investig. 2020. DOI: 10.1007/s00784-020-03234-3.

43. Moiseeva N.S., Ippolitov Y.A., Kunin D.A., Morozov A.N., Chirkova N. V The use of led radiation in prevention of dental diseases // The EPMA Journal. 2016. Vol. 7, № S 1. P. 24–29 / Moiseeva NS, Ippolitov YA, Kunin DA, Morozov AN, Chirkova N. V The use of led radiation in prevention of dental diseases. The EPMA Journal. 2016;7(S 1):24-9.

44. Morozov A.N., Chirkova N.V., Vecherkina Zh.V., Leshcheva E.A. Dentaseptin for periodontal diseases prevention // The EPMA Journal. 2017. Vol. 8, № S1. P. 52 / Morozov AN, Chirkova NV, Vecherkina ZhV, Leshcheva EA. Dentaseptin for periodontal diseases prevention. The EPMA Journal. 2017;8(S1):52.

45. Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Zaido A., Fomina K.A. The efficient use of therapeutic antiseptic liquid for mouth cavity // Medicus. 2016. № 3. P. 121–122 / Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Zaido A, Fomina KA. The efficient use of therapeutic antiseptic liquid for mouth cavity. Medicus. 2016;3:121-2.

Библиографическая ссылка:

Вечеркина Ж.В., Шалимова Н.А., Чиркова Н.В., Морозов А.Н., Попова Т.А. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 11–19. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16684.

Bibliographic reference:

Vecherkina ZhV, Shalimova NA, Chirkova NV, Morozov AN, Popova TA. Analiz etiopatogeneza disbioza v stomatologii (obzor literatury) [Analysis of etiopathogenesis of dysbiosis in dentistry (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:11-19. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16684. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 20–29
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 20–29

УДК: 616 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16689

ПРАКТИЧЕСКАЯ ХРОНОБИОЛОГИЯ: ДАТА РОЖДЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ (обзор литературы)

Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, А.Х. МЕЛЬНИКОВ, Е.Н. КАЗИДАЕВА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В обзоре приведена клинически значимая информации по хронобиологической тематике из базы статей *PubMed*, опубликованных с 1985 по май 2020 года, при поиске, по ключевым словам, «Месяц/сезон рождения». Показана связь даты рождения со смертностью и продолжительностью жизни, с возникновением болезней легких, желудочно-кишечного тракта, аллергических и эндокринных заболеваний, включая ожирение, а также с развитием онкологической, неврологической и психической патологии. В качестве объяснений подобной связи приводятся сезонные изменения температуры, солнечного света и, соответственно, уровня витамина *D*, характера питания матери и перенесенных ею инфекции, частота которых возрастает в холодное время года. Физиологической основой также могут являться окологодовые колебания гормонального профиля, в том числе секреции мелатонина, и вегетативного статуса, тесно связанные с динамикой климатических и гелиогеомагнитных факторов.

Ключевые слова: месяц рождения, сезон рождения, хронобиология, внутренние болезни.

PRACTICAL CHRONOBIOLOGY: DATE OF BIRTH AND DIFFERENT DISEASES (literature review)

YU.L. VENEVTSEVA, A.CH. MELNIKOV, E.N. KAZIDAEVA

Medical Institute of Tula State University, 128 Boldina str., Tula, 300012, Russia

Abstract. This review summarizes current clinical relevant knowledge from chronobiology papers have been published in PubMed database between 1985 and May 2020. The searching process was conducted using keywords “Month/Season of birth”. The date of birth was associated with mortality and longevity. Relation to different internal diseases (asbestosis, inflammatory bowel disease, allergic and endocrine disorders, including obesity, and oncological, neurological and psychiatric diseases) was detected. Seasonal mechanisms explaining these phenomena include temperature and sunshine changes, vitamin D status, and different nutritional habits and maternal exposures during pregnancy. It is well known that frequency of maternal infection significantly increases during cold seasons. Circ-annual changes of hormone profile including melatonin secretion, and autonomic nervous system dynamics related to climate and heliogeomagnetic disturbances in different seasons may serve as physiological background of revealed facts.

Keywords: month of birth, season of birth, chronobiology, internal disease.

В настоящее время научный интерес в изучении этиологии заболеваний сфокусирован в области молекулярной генетики. Вместе с тем, многие практикующие врачи рано или поздно обращают внимание на «мистические совпадения» дат рождения пациентов, имеющих один и тот же диагноз, или на «концентрацию» дат смерти вблизи даты рождения. Хотя сезонность возникновения или обострения той или иной болезни, связываемая с факторами окружающей среды, хорошо изучена, клиническая значимость месяца/сезона рождения пациента представляется менее разработанной. Целью настоящего обзора является обобщение клинической информации по хронобиологической тематике из исследований, опубликованных до мая 2020 года и включенных в базу данных *PubMed*, при поиске по таким ключевым словам, как «Месяц/сезон рождения».

Стремление человечества осознать значимость этого феномена имеет давнюю историю: астрологи на протяжении тысячелетий пытались угадать человеческие судьбы, основываясь на времени рождения [1]. Эти попытки получили солидное научное обоснование в 1929 году, когда была опубликована работа о связи месяца рождения с ментальными расстройствами [2].

В прошлом веке было опубликовано свыше 250 работ из 29 стран Северного и 5 – Южного полушария, подтверждающих связь сезонности рождения с возникновением шизофрении, биполярного расстройства, депрессии и аутизма [3]. Были установлены связи между месяцем рождения и такими состояниями, как аллергия и ринит [4,5], репродуктивное здоровье [6,7], дефицит внимания с гиперактивностью [8], дерматит [9], болезнь Крона [10], средний отит [11]. Также выявлена связь между месяцем рождения и ростом человека [12], продолжительностью жизни [13] и некоторыми жизненными событиями [14]. Потенциальные объяснения включали различные причины, такие, как дефицит витамина *D* при рождении [15], действие аллергенов [16] и социальные факторы [14].

Даты рождения, заболевания и продолжительность жизни. Сезонные факторы потенциально могут влиять еще до рождения в соответствии с гипотезой «фетального происхождения взрослых болезней», согласно которой изменения окружающей среды, приводящие к изменениям структуры и функции тканей эмбриона/плода, могут быть связаны с физиологическими и патологическими состояниями во взрослой жизни [17,18]. Для подтвержде-

ния гипотезы о связи даты рождения и смерти в последние годы в разных странах было выполнено несколько обширных исследований.

Так, в Греции были проанализированы даты рождения и смерти в двух независимых базах данных: родившихся (516 874 чел.) или умерших (554 101 чел.) в период с 1999 по 2003 год. Обнаружили достоверно больший вес при рождении, возраст гестации и продолжительность жизни у лиц, родившихся осенью и зимой, а также – меньшее число патологии беременности и родов (задержка внутриутробного развития или преждевременные роды). Обнаружили прямую связь между рождением во время высокой температуры воздуха с нарушениями внутриутробного развития и обратную – с продолжительностью жизни [19].

При анализе заболеваний, возникших у всех родившихся в Дании в 1940, 1977 и 1996 году (всего свыше 230 000 человек), – не выявили связей с сезоном рождения в когорте 1940 и 1996 годов, в то время как среди родившихся в 1977 году найдено пограничное снижение риска рассеянного склероза среди родившихся зимой (с октября по март) по сравнению с родившимися летом (апрель-сентябрь). Не обнаружено связи риска развития *сахарного диабета* (СД) 1 типа, разных типов онкологии, шизофрении и инфаркта миокарда. В когорте 1977 года риск пневмонии был достоверно ниже среди родившихся летом по сравнению с родившимися зимой, что объяснили низкой инсоляцией и уровнем витамина *D* у матери в зимнее время [20].

В исследовании, опубликованном в США в 2015 году, обнаружили связь 55 заболеваний с месяцем рождения из проанализированных 1688 состояний по МКБ-9/10 у пациентов одного медицинского учреждения в Нью-Йорке [21]. В дальнейшем этот авторский коллектив в 2016 году опубликовал результаты анализа пациентов уже двух медицинских учреждений этого города. Первую выборку составили 1 749 400 пациентов Медицинского центра Университета Колумбии (средний возраст – 38 лет), вторую – 1 169 599 лиц, родившихся в период с 1926 по 2000 год (средний возраст – 53 года), пациентов больницы *Mount Sinai* (с 1979 по 2015 год).

В обеих группах были получены сходные результаты: риск *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) возрастал у родившихся в конце зимы – начале весны, а полностью совпали 7 из 9 обнаруженных фактов. Результаты по коронарному атеросклерозу, эссенциальной гипертензии, *ишемической болезни сердца* (ИБС) и нестабильной стенокардии были идентичны, а данные по фибрилляции предсердий, кардиомиопатии и хронической ИБС были близки [22].

В 2017 году было проведено еще более обширное исследование с включением 11,8 млн пациентов из 5 баз данных в трех разных географических регионах США. Подтвердили 11 из 16 ранее описанных ассоциаций ССЗ и месяца рождения, в то время как в сравниваемом исследовании *Sea WAS* – только 7 из 16. Из 9 новых ассоциаций ССЗ с датой рождения, подтвердили 4, но не нашли совпадений с новыми заболеваниями некардиального генеза. В то же время обнаружили 30 других взаимосвязей, однако только 6 из них повторялись чаще, чем в одной когорте, что может быть связано с различиями в составе и месте проживания пациентов [1].

В течение 20 лет, с 1986 по 2006 год, в США наблюдали 17 082 мужчины и 19 075 женщин. У мужчин, родившихся в конце года (в четвертом квартале) и женщин, родившихся в третьем квартале, смертность была на 11 и 14% ниже относительно родившихся в первом квартале. Основной причиной смерти у мужчин были ССЗ, а у женщин – злокачественные новообразования. Эти результаты совпали с полученными в некоторых развитых, но не в развивающихся странах. Предположили, что простые механизмы, основанные на особенностях окружающей среды в перинатальный период, не могут объяснить этих расхождений, а определенную, но не исчерпывающую роль отвели семье [23].

Полученные еще в 2001 году результаты также подтверждают приведенные выше факты: жители двух стран Северного полушария, родившиеся осенью (октябрь-декабрь), жили дольше, чем родившиеся весной (апрель-июнь). По данным из Австралии, в Южном полушарии имеется сдвиг на полгода [13]. В опубликованном в мае 2020 года исследовании обнаружены генотипические особенности, связывающие сезон рождения с траекторией изменения хронотипа и времени сна в последующей жизни. В качестве потенциального кандидата рассматривается ген *SIRT1*, участие которого ранее было подтверждено в процессе старения и длительности жизни [24].

Практический интерес представляют сведения о датах рождения долгожителей. В 2011 году были опубликованы результаты анализа 1574 жителей США, родившихся в 1880-1895 гг. и доживших до 100 лет, а также их 10885 братьев/сестер и 1083 супруга. Дата рождения влияла на продолжительность жизни: для родившихся в сентябре-ноябре шанс дожить до 100 лет был выше, чем для родившихся в марте. Аналогичные данные были получены и для супругов долгожителей [25].

Влияние сезона рождения на возникновение заболеваний. Болезни легких. Для подтверждения влияния сезона рождения на развитие асбестоза оценили данные компьютерной томографии у 528 лиц. Оказалось, что у родившихся зимой и осенью (сентябрь-февраль) фибротические изменения были более выражены, за исключением субплевральных узлов, чем у родившихся весной и летом. Полагают, что это может быть связано с респираторными инфекциями в раннем возрасте, низкой температурой, разницей в уровне загрязнения воздуха, а также с некоторыми метаболическими и гормональными эффектами [26].

Болезни кишечника. Сравнение дат рождения 5125 пациентов контрольной группы и 1025 пациен-

тов с *болезнью Крона* (БК) в Бельгии в период с 1935 по 1990 год, показало, что риск развития БК повышен для лиц, родившихся в апреле и августе и снижен – в июне [27]. Этот факт был отчасти подтвержден и в недавнем исследовании в Канаде: мужчины с БК чаще, чем в популяции, рождались в период с апреля по июнь [28]. При изучении дат рождения 411 пациентов с язвенным колитом и 316 пациентов с БК в 6 университетских клиниках Южной Кореи обнаружили повышенный риск для родившихся зимой – в январе и феврале, особенно для пациентов с язвенным колитом [29], однако в некоторых работах никакой зависимости не обнаружили [30].

В Израиле изучили даты рождения 431 ребенка (239 девочек и 192 мальчика) с аутоиммунными болезнями кишечника (целиакия) и выявили аномальное распределение по сравнению с генеральной популяцией с пиком в сентябре, различавшееся в зависимости от пола. Считают, что способствовать возникновению болезни могла перинатальная вирусная инфекция, выступающая в роли триггера [31].

Аллергология. Исследования по данной проблеме начались еще более 40 лет назад, и во многих работах были получены сходные результаты: даты рождения пациентов были противоположны времени экспозиции аллергена. Так, в Великобритании даты рождения пациентов, особенно женщин, с аллергией на пыльцу трав чаще приходились в период с декабря по февраль, чем с августа по ноябрь [5]. Обнаружили увеличение частоты астмы среди лиц 18 лет, родившихся в Швеции с августа по январь, а аллергического ринита – с ноября по май [4]. Рождение в период с сентября по февраль было связано с повышением риска сенсибилизации к пищевым продуктам и атопическим болезням, при этом уровень *IgE* у этих детей в возрасте 9 месяцев был выше, чем у родившихся весной и летом. Дети, родившиеся весной, были менее чувствительны к пыльце трав [9].

В Японии с февраля 1995 по февраль 2000 года были обследованы 2136 детей с аллергическим дерматитом. У детей, родившихся весной, заболевание встречалось реже (в 22,3%), чем у родившихся осенью (34,6%). Уровень *IgE* и уровень специфического *IgE* к белку яйца в 3 месяца были ниже у родившихся весной и летом и выше – осенью и зимой [32].

Связь аллергии и зимнего рождения была подтверждена и в недавнем исследовании в Корее: у детей, родившихся зимой, во время обучения в начальной школе чаще отмечались атопический дерматит или пищевая аллергия [33]. Проведенный опрос 14699 школьников 7-15 лет в Киото, Япония, также показал, что риск пищевой аллергии достоверно выше при рождении осенью и зимой по сравнению с весной и летом [34]. Этот факт был подтвержден и в другом исследовании, выполненном в Японии, с участием 1197 пациентов [35]. Повышение риска экземы у 8-летних детей, родившихся осенью, по сравнению с весной, связали с участием метилирования ДНК в механизмах развития аллергии [36].

Все эти факты хорошо согласуются с результатами опубликованного в 2017 году мета-анализа 10 работ, в котором было установлено, что у родившихся зимой достоверно выше риск увеличения уровня *IgE* в пуповинной крови. Считают, что данный факт может объясняться воздействием в определенные сроки беременности факторов окружающей среды, таких, как экспозиция аэроаллергенов, инфекции матери и уровень витамина *D* [37].

Только в двух исследованиях, выполненных в прошлом веке, были получены противоположные результаты. В Риме даты рождения 2124 детей с респираторными симптомами аллергии, вызванными пылевыми клещами, чаще приходились на июнь-сентябрь, а вызванными пыльцой растений – на март-май [16]. Аналогичные данные приводят и авторы из Швейцарии: лица, родившиеся в сезон цветения березы (март-апрель), имели повышенный риск сенсибилизации/аллергии. Обнаружили также тенденцию к повышению риска развития аллергии при рождении в сезон цветения трав (май-июнь) [38]. Рождение поздним летом и осенью повышало у детей риск повторных отитов [11].

Можно предположить, что такие исследования будут продолжены из-за высокой распространенности аллергии в современном обществе.

Эндокринология. В Греции выявили особенности сезонного распределения дат рождения 1023 пациентов с патологией щитовидной железы: болезнью Грейвса (359 чел.) и аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (664 чел.). Риск был повышен для мужчин, родившихся зимой, и для женщин, родившихся весной и осенью. Особенно четко это наблюдалось у женщин с очень высоким титром антител к пероксидазе тиреоидных гормонов, а у мужчин – как с очень высоким, так и низким их титром. Считают, что возникновение аутоиммунных болезней щитовидной железы может быть обусловлено сезонной вирусной инфекцией, что сходно с этиологией СД 1 типа и рассеянного склероза [39].

Анализ дат рождения 111 565 лиц с аутоиммунным тиреоидитом из Национального регистра Дании выявил повышенный риск его развития у родившихся летом и, особенно, в июне с отношением шансов 1,04 [40]. Однако эти же авторы, проведя анализ дат рождения 36 087 пациентов с болезнью Грейвса и 20 537 пациентов с узловым токсическим зобом в сравнении с контрольной группой, включавшей 4 пациента соответствующего пола и возраста на каждый случай, не выявили связи между сезоном рождения и риском возникновения этих заболеваний [41].

СД в настоящее время является широко распространенным заболеванием. В работе авторов из Украины проанализированы даты рождения пациентов, начиная с 1960 года, у которых СД обнаружили в возрасте моложе 30 лет (n=20117). Число родившихся за это время (29 105 560) служило референтной группой. Выявили четкие сезонные вариации: больше

всего пациентов с СД родилось в апреле (в 1,32 раза) и меньше всего – в декабре, при этом корреляций с полом или возрастом установления диагноза не было обнаружено [42].

При изучении распределения рождений 604 детей американцев-африканского происхождения в возрасте 18 лет с инсулинопотребным СД 1 типа в Чикаго, в сравнении с основной совокупностью (758 658) за тот же период (1968-1995), обнаружили снижение числа родившихся в октябре. Этот феномен был четче выражен среди мальчиков, чем девочек, а также среди пациентов с СД 2 типа (*n*=155), чем 1 типа (*n*=449). У детей, у которых СД был выявлен в возрасте 15-17 лет, также обнаружена выраженная сезонная периодичность рождений [43].

Среди 1118 детей от 0 до 14 лет и 810 молодых людей (15-29 лет) с СД 1 типа на Сардинии, Италия, с 1989 по 1998 год обнаружили выраженную сезонность дат рождения с пиком летом и зеркальным отражением сезонности начала болезни [44]. Однако, не было найдено достоверного влияния сезонных факторов в пре- и неонатальном периоде на возникновение СД 1 типа у детей до 15 лет в 19 европейский регионах, за исключением Великобритании [45].

В недавно опубликованном проспективном исследовании, в котором в течение 7,2 лет наблюдали 500 000 жителей Китая, связь с сезоном рождения вновь была обнаружена, однако, противоположная, чем в более ранних работах: риск СД 2 типа был ниже у родившихся летом и выше – у родившихся весной, осенью и зимой (ОШ 1,09; 1,08 и 1,09) [46].

Годовое распределение дат рождений пациентов с аутоиммунной болезнью Аддиссона изучалось в двух странах: Великобритании (415 пациентов и 8 180 180 жителей) и Польши (231 пациент и 2 421 384 жителей). Были получены сходные результаты: в целом по всей когорте обнаружили пик рождений пациентов в декабре и надир – в мае, а при разделении по странам – пик в декабре и надир в мае в Великобритании, и пик в январе и надир в июле – в Польше [47].

Ожирение. В большинстве публикаций исследовали связь даты рождения и избыточной массы тела/ожирения у детей, и только в одной работе, выполненной в Канаде, провели анализ у лиц 12-64 лет. Риск, связанный с сезоном, авторы сравнили с ранее установленными факторами ожирения (малая физическая активность, низкий социоэкономический статус). Даты рождения лиц 20-64 лет с ожирением III степени (ИМТ свыше 40 кг/м^2) в 1,54 раза чаще приходились на зиму. Особенно четко эффект рождения зимой/весной был выражен в группе лиц 20-29 лет с ожирением II-III степени. Однако пациенты 40-49 лет с ожирением II-III степени достоверно чаще рождались летом. Не было обнаружено различий в возрастной группе 12-19 лет с ожирением I степени или у лиц старше 20 лет с избыточной массой тела [48]. Можно предположить, что это могло быть связано с более поздней манифестацией метаболического синдрома у лиц, родившихся в середине прошлого столетия.

В исследовании, выполненном в Финляндии, проанализировали связь месяца зачатия с развитием ожирения и заболеваний ССЗ в когорте 13 345 мужчин и женщин, родившихся в Хельсинки. У женщин необычно низкие температуры в месяц зачатия предсказывали более низкий *индекс массы тела* (ИМТ) и процент жира, в то время как зачатие в жаркие месяцы было ассоциировано с повышением риска артериальной гипертензии. Для мужчин, наоборот, более низкий ИМТ предсказывало зачатие в жаркие месяцы. Не выявили связи с массой тела при рождении и возникновением ожирения, ИБС или инсульта [49].

Вес детей при рождении, зачатых в январе-апреле из группы 809 новорожденных в центральной Италии (т.е. родившихся осенью/зимой), был выше по сравнению с другими периодами года, что, по мнению авторов, было обусловлено действием экологических и генетических факторов и могло предрасполагать к ожирению [50]. В аналогичном исследовании, проведенном в Польше, также обнаружили больший рост и вес детей, родившихся с октября по март (т.е. зимой), чем с апреля по сентябрь [51].

Противоположные данные приводят авторы из Японии: рост и вес детей из сельских районов, родившихся весной, был выше, чем у родившихся в зимние месяцы. Также больше случаев ожирения среди родившихся весной детей обоего пола наблюдалось в возрасте 6 лет [52]. Однако в недавно выполненном исследовании в Дании не нашли связи между сезоном рождения, ИМТ или ожирением в возрасте 7 лет [53].

Онкология. Риск рака легких у жителей Пекина, родившихся зимой, был достоверно ниже, чем у родившихся в другие сезоны, а сквамозноклеточной карциномы – ниже у родившихся зимой, чем летом [54]. При сравнении дат рождения 1019 пациентов с колоректальным раком и 1277 пациентов контрольной группы в Великобритании выявили повышение риска для родившихся осенью с пиком в сентябре (на 14,8%), чем для родившихся весной [55].

Риск острого миелолейкоза у жителей Швеции был повышен при рождении зимой (декабрь-февраль; ОШ=1,72) по сравнению с летом (июнь-август) [56]. Эти же авторы выявили повышение риска неходжкинских лимфом у родившихся в апреле (ОШ= 1,25) и летом (июнь-август; ОШ=1,21) по сравнению с осенью, а среди пациентов с лимфогранулематозом этой зависимости не было [57]. В США риск острого лимфобластного лейкоза был повышен при рождении весной и летом, что связывают с перенесенными респираторными инфекциями и гриппом в возрасте 9-12 месяцев [58]. Эти данные совпадают с полученными в Великобритании: пик рождения детей в возрасте от 1 до 6 лет с лимфобластным лейкозом приходился на март [59].

Несколько работ было выполнено в области

дерматологии. В Италии рождение с февраля по апрель было связано с повышением риска рака кожи по сравнению с летними месяцами, что объясняют повышенным уровнем ультрафиолета в период новорожденности [60]. В когорте из 3 571 574 пациентов, родившихся в Швеции с 1973 по 2008 год, риск меланомы также был выше у родившихся весной (март-май; ОШ 1,21) по сравнению с осенью [61]. Однако в большом исследовании из Баварии с участием 28 374 пациентов в период с 2002 по 2012 год этого эффекта не выявили [62].

Несмотря на то, что у всех пациенток с раком яичников был снижен уровень мелатонина, связи месяца рождения с развитием этого заболевания не было обнаружено [63]. Риск развития некоторых опухолей мозга (другие глиомы) в Великобритании для подростков и молодых людей в возрасте 15-24 лет по данным регистра за 1996-2005 годы был выше у родившихся в мае и ноябре [64].

Неврология и психиатрия. Работ по данной тематике выполнено достаточно много. Обнаружили сезонное увеличение рождаемости пациентов с шизофренией (декабрь-март), большой депрессией (март-май) и аутизмом (март), но не с другими психиатрическими состояниями, кроме расстройств пищевого поведения и антисоциальных проявлений личности [3].

Весенний пик рождения пациентов с рассеянным склерозом (апрель-май), относительно родившихся осенью и зимой, был подтвержден в нескольких исследованиях [20, 65]. Диагноз «Дефицит внимания с гиперактивностью» чаще ставили жителям Швеции с пиком в возрасте 6-7 лет, родившимся в ноябре/декабре по сравнению с январем/февралем [8].

При изучении сезонности рождения пациентов с боковым амиотрофическим склерозом оказалось, что пик рождений этих пациентов, умерших в Швейцарии в 1969-1993 гг., приходился на весну (март-май), что связывали с инфекционными заболеваниями [66]. Противоположные данные содержит более позднее исследование. По данным регистра пациентов боковым амиотрофическим склерозом с 1991 по 2005 год в Швеции обнаружили повышение риска заболевания для лиц, родившихся осенью (с октября по декабрь) по сравнению с весной (апрель – июнь) [67].

Высказано предположение, что рождение зимой и весной может предрасполагать к развитию патологии нервной системы.

Офтальмология. При обследовании в течение 5 лет (2000-2004 гг.) для службы в Армии Израиля 276 911 подростков (157 663 мужчин и 119 248 женщин) 16-22 лет обнаружили, что риск миопии высокой степени (свыше *6D*) был в 1,24 раза выше у родившихся летом, что объясняли длинным фотопериодом [68]. Подобное исследование, выполненное в Великобритании, также подтвердило связь времени рождения летом или осенью с развитием миопии высокой степени по сравнению с рождением зимой, однако в качестве объяснения указывали на влияние других физиологических факторов, варьирующих в зависимости от сезона, например, вес при рождении [69].

Возможные причины выявленных фактов. Сезонные изменения температуры, солнечного света и, соответственно, уровня витамина *D*, характера питания матери, а также перенесенные инфекции считаются главными факторами, которые могут объяснять эффект сезона рождения для развития тех или иных заболеваний [70]. У здоровых лиц также установлены сезонные изменения психологических характеристик, хронотипа, характера питания и сна, метаболизма и аутоиммунных реакций, терморегуляции, скорости нейротрансмиссии и гуморального ответа на стимуляцию [71].

Физиологическая основа циркааннуальных (окологодовых) ритмов была подробно изучена в 80-х годах прошлого века. У молодых людей годовой ритм был обнаружен для *17-OH-CS*, уровня свободного кортизола в моче и для *18-OH-DOC*, но не для *17-KS*, а исчезновение годовой ритмики кортизола у пожилых связали со снижением возможности адаптации к сезонным экстремальным факторам [72]. У мужчин был обнаружен годовой ритм для АКТГ, ФСГ, инсулина, ЛГ, тестостерона и *ТЗ*. Фазы секреции АКТГ, ФСГ и ЛГ у мужчин и женщин не совпадали [73], при этом сезонные ритмы у мужчин более выражены, чем у женщин [74]. Высокий уровень ТТГ наблюдается летом и осенью, а наивысшая концентрация в плазме тиреоидных гормонов – в холодное время года [75].

Высказано предположение, что одним из механизмов циркааннуальных ритмов может быть динамика секреции мелатонина, связанная с фотопериодизмом, реализующаяся через *pars tuberalis* шишковидной железы [76,77].

Большое внимание в современной научной литературе уделяется витамину *D* и влиянию его дефицита на здоровье детей и взрослых. С 1961 по 1985 год в Дании действовала государственная программа обязательного обогащения маргарина витамином *D* (1,25 мг витамина *D* /100 г маргарина). Оказалось, что риск развития гестационного диабета у женщин, родившихся весной в период действия программы, был ниже и составлял 0,68 относительно женщин, родившихся после ее окончания [78].

Риск развития СД 1 типа у мужчин, родившихся весной после окончания программы, был в 1,74 раза выше, чем у родившихся осенью, что совпадает с другими работами, в которых риск СД был повышен при рождении весной [43]. Эти различия не выявлялись у мужчин и женщин в период действия программы, а также у женщин после ее окончания [79]. Высокий уровень витамина *D* связывают со снижением риска развития и более мягким течением рассеянного склероза [80].

Вместе с тем, обогащение витамином *D* маргарина в Дании в пренатальный период не снижало риск переломов у детей 10-18 лет [81], и в последнем

обзоре и мета-анализе не была подтверждена гипотеза о связи уровня витамина *D* в раннем постнатальном периоде с развитием астмы в возрасте до или после 5 лет [82].

Клинический интерес представляют данные недавнего исследования авторов из Швеции, в котором проверили гипотезу о связи сезона рождения, низкого уровня витамина *D*3 при беременности и риска развития ССЗ. Хотя связи сезона рождения с риском ССЗ не обнаружили, среди 284 новорожденных уровень витамина *D* был ниже у родившихся в конце зимы, чем в конце лета 1975 года (31,5 и 48,5 *nmol/L*; *P*<0.001). Более высокий уровень $25(OH)D_3$ (>50 *nmol/L*) при рождении был связан с повышением на 25,8% уровня инсулина натощак, на 29,6% – триглицеридов и холестерина (у женщин) и с более высоким риском избыточной массы тела и ожирения (у женщин) в возрасте 35 лет, но не с одним другим фактором риска у взрослых [83].

Высказано предположение о возможных механизмах этой связи. Дефицит витамина *D* может увеличивать риск ССЗ, особенно у пациентов с имеющейся эссенциальной гипертензией [84]. Кроме того, уровень витамина *D* у женщин варьирует в разные сезоны [85], а его уровень у младенцев зависит от уровня витамина *D* у матери. Другая гипотеза основана на факте более частых респираторно-вирусных заболеваний беременных в зимние месяцы (январь-март). Так как витамин *D* влияет на иммунную систему [86], именно зимой действие этих факторов может механически суммироваться [22]. Установлена связь перенесенной в зимний период инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барра, с развитием рассеянного склероза, а ротавирусной инфекции – с СД 1 типа [87].

Недавно опубликованные работы о возможном влиянии климатических факторов на здоровье и функциональные показатели подтверждают результаты эпидемиологических исследований о большей продолжительности жизни лиц, родившихся осенью. Так, у детей, родившихся в зимний сезон в сельской местности западного Китая, была более высокая концентрация гемоглобина, а также показатели умственного и психомоторного развития, чем у родившиеся летом [88]. Дети школьного возраста, родившиеся в октябре, имели более высокие показатели аэробной выносливости, а школьники, родившиеся в октябре-ноябре – лучшие силовые показатели, чем родившиеся в апреле, мае и июне [89].

Физиологическим обоснованием данного феномена может служить обнаруженная авторами из Университета Тайбэя, Тайвань, сезонная зависимость вариабельности сердечного ритма у 382 школьников 6-10 лет. Мальчики, родившиеся зимой, имели более высокую мощность дыхательных волн (*HF*) и более низкое отношение симпато-вагального индекса (*LF/HF*), чем родившиеся в другие сезоны, что может указывать на относительную парасимпатикотонию. Этот феномен отсутствовал у девочек [90].

Этот факт был подтвержден в большом мультицентровом исследовании, опубликованном в 2019 году авторами из Нидерландов и включавшем 1831 участника обоего пола из международной базы данных ресурсов мозга. Оказалось, что мужчины, родившиеся зимой, имеют более низкое отношение *LF/HF* в покое, чем родившиеся летом и осенью, и, хотя и менее выраженную, более высокую мощность волн *HF* по сравнению с родившимися летом. Выявленные различия в *LF/HF* сохранялись и при умственной нагрузке [91].

Можно видеть, что исследование клинической информативности сезона/даты рождения, рассматриваемых в качестве экзогенных индикаторов условий окружающей среды в ранний период жизни [42], вызывает интерес у представителей разных клинических специальностей. Наконец, Нобелевская премия за 2017 год в области физиологии и медицины была присуждена Джеффри Холлу (*Jeffrey Hall*), Майклу Росбашу (*Michael Rosbash*) и Майклу Янгу (*Michael Young*) за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадианные ритмы. Это свидетельствует не только о признании выдающихся заслуг американских ученых, но и подтверждает актуальность дальнейшего изучения биологических ритмов в клинической практике.

Литература / References

1. Borsi J.P. Hypothesis-Free Search for Connections between Birth Month and Disease Prevalence in Large, Geographically Varied // AMIA Annu Symp Proc. 2017. 2016. P. 319–325 / Borsi JP. Hypothesis-Free Search for Connections between Birth Month and Disease Prevalence in Large, Geographically Varied Cohorts. AMIA Annu Symp Proc. 2017;2016:319-25.

2. Tramer M. Uber die biologische Bedeutung des Geburtsmonates insbesondere fur die Psychoseerkrankung. The biological significance of the birth month, with special reference to psychosis // Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie. 1929. Vol. 24. P. 17–24 / Tramer M. Uber die biologische Bedeutung des Geburtsmonates insbesondere fur die Psychoseerkrankung. The biological significance of the birth month, with special reference to psychosis. Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie. 1929;24:17-24.

3. Torrey E.F., Miller J., Rawlings R., Yolken R.H. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophrenia Research. 1999. Vol. 28, N1. P. 1–38 / Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophrenia Research. 1999;28(1):1-38.

4. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis // Clin Exp Allergy. 1989. Vol. 19, 6. P. 643–648 / Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 1989;19(6):643-8.

5. Pearson D.J., Freed D.L.J., Taylor G. Respiratory allergy and month of birth // Clin Exp Allergy. 1977. Vol. 7, N1. P. 29–33 / Pearson DJ, Freed DLJ, Taylor G. Respiratory allergy and month of birth. Clin Exp Allergy. 1977;7(1):29-33.

6. Huber S., Fieder M. Strong association between birth month and reproductive performance of Vietnamese women // Am J Hum Biol. 2009. Vol. 21, N1. P. 25–35 / Huber S, Fieder M. Strong association between birth month and reproductive performance of Vietnamese women. Am J Hum Biol. 2009;21(1):25-35.

Lummaa V., Tremblay M. Month of birth predicted reproductive success and fitness in pre-modern Canadian women // Proc Royal Soc Biol Sci. 2003. Vol. 270(1531). P. 2355–2361 / Lummaa V, Tremblay M. Month of birth predicted reproductive success and fitness in pre-modern Canadian women. Proc Royal Soc Biol Sci. 2003;270(1531):2355-61.

7. Halldner L., Tillander A., Lundholm C. Relative immaturity and ADHD: findings from nationwide registers, parent- and self-reports // J

Child Psychol Psychiatry. 2014. Vol. 55, N8. P. 897–904 / Halldner L, Tillander A, Lundholm C. Relative immaturity and ADHD: findings from nationwide registers, parent- and self-reports. J Child Psychol Psychiatry. 2014;55(8):897-904.

8. Nilsson L., Bjorksten B., Hattevig G., Kjellman B., Sigurs N., Kjellman N.M. Season of birth as predictor of atopic manifestations // Arch Dis Child. 1997. Vol. 76. P. 341–344 / Nilsson L, Bjorksten B, Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Kjellman NM. Season of birth as predictor of atopic manifestations. Arch Dis Child. 1997;76:341-4.

9. Joossens M., Joossens S., Van Steen K. Crohn's disease and month of birth // Inflammatory Bowel Diseases. 2005. Vol. 11, 6. P. 597–599 / Joossens M, Joossens S, Van Steen K, et al. Crohn's disease and month of birth. Inflammatory Bowel Diseases. 2005;11(6):597-9.

10. Biles R.W., Buffler P.A., O'Donell A.A. Epidemiology of otitis media // Am J Pub Health. 1980. Vol. 70, N6. P. 593–598 / Biles RW, Buffler PA, O'Donell AA. Epidemiology of otitis media. Am J Pub Health. 1980;70(6):593-8.

11. Weber G.W., Prossinger H., Seidler H. Height depends on month of birth // Nature. 1998. Vol. 391. P. 754–755 / Weber GW, Prossinger H, Seidler H. Height depends on month of birth. Nature. 1998;391:754-5.

12. Doblhammer G., Vaupel J.W. Lifespan depends on month of birth // Proc Natl Acad Sci. 2001. Vol. 98, N5. P. 2934–2939 / Doblhammer G, Vaupel JW. Lifespan depends on month of birth. Proc Natl Acad Sci. 2001;98(5):2934-9.

13. Skirbekk V., Kohler H.P., Prskawetz A. Birth month, school graduation, and the timing of births and marriages // Demography. 2004. Vol. 41, N3. P. 547-68.

14. McGrath J.J., Burne T.H., Eyles D.W. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a ten-year update // Schizophrenia Bulletin. 2011. Vol. 37. / McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a ten-year update. Schizophrenia Bulletin. 2011;37.

15. Businco L., Catani A., Farinella F., Businco E. Month of birth and grass-pollen or mite sensitization in children with respiratory allergy - a significant relationship // Clinical Allergy. 1988. Vol. 18, 3. P. 269–274 / Businco L, Catani A, Farinella F, Businco E. Month of birth and grass-pollen or mite sensitization in children with respiratory allergy - a significant relationship. Clinical Allergy. 1988;18(3):269-74.

16. Barker D.J. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease // Proc Biol Sci.1995. vol. 262. P. 37–43 / Barker DJ. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease. Proc Biol Sci.1995;262:37-43.

17. Langley-Evans S.C., McMullen S. Developmental origins of adult disease // Med Princ Pract. 2010. Vol. 19. P. 87–98 / Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. Med Princ Pract. 2010;19:87-98.

18. Flouris A.D., Spiropoulos Y., Sakellariou G.J., Koutedakis Y. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature // Am J Hum Biol. 2009. Vol. 21, N2. P. 214–216 / Flouris AD, Spiropoulos Y, Sakellariou GJ, Koutedakis Y. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. Am J Hum Biol. 2009;21(2):214-6.

19. Við Streym S., Rejnmark L., Mosekilde L., Vestergaard P. No effect of season of birth on risk of type 1 diabetes, cancer, schizophrenia and ischemic heart disease, while some variations may be seen for pneumonia and multiple sclerosis // Dermatoendocrinol. 2013. Vol. 5, N2. P. 309–316. DOI: 10.4161/derm.22779 / Við Streym S, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P. No effect of season of birth on risk of type 1 diabetes, cancer, schizophrenia and ischemic heart disease, while some variations may be seen for pneumonia and multiple sclerosis. Dermatoendocrinol. 2013;5(2):309-16. DOI: 10.4161/derm.22779.

20. Boland MR, Shahn Z, Madigan D, Hripcsak G, Tatonetti NP. Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method // J Am Med Inform Assoc. 2015. Vol. 22, N5. P. 1042–1053. DOI: 10.1093/jamia/ocv046 / Boland MR, Shahn Z, Madigan D, Hripcsak G, Tatonetti NP. Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method. J Am Med Inform Assoc. 2015;22(5):1042-53. DOI: 10.1093/jamia/ocv046.

21. Li L., Boland M.R., Miotto R., Tatonetti N.P., Dudley J.T. Replicating Cardiovascular Condition-Birth Month Associations // Sci Rep. 2016. Vol. 6. P. 33166. DOI: 10.1038/srep33166 / Li L, Boland MR, Miotto R, Tatonetti NP, Dudley JT. Replicating Cardiovascular Condition-Birth Month Associations. Sci Rep. 2016;6:33166. DOI: 10.1038/srep33166.

22. Sohn K. The influence of birth season on mortality in the United States // Am J Hum Biol. 2016. Vol. 28, N5. P. 662–670. DOI: 10.1002/ajhb.22848 / Sohn K. The influence of birth season on mortality in the United States. Am J Hum Biol. 2016;28(5):662-70. doi: 10.1002/ajhb.22848.

23. Didikoglu A., Maharani A., Canal M.M., Pendleton N., Payton A. Interactions between season of birth, chronological age and genetic polymorphisms in determining later-life chronotype [published online ahead of print, 2020 May 1] // Mech Ageing Dev. 2020. Vol. 188. P. 111253. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111253 / Didikoglu A, Maharani A, Canal MM, Pendleton N, Payton A. Interactions between season of birth, chronological age and genetic polymorphisms in determining later-life chronotype [published online ahead of print, 2020 May 1]. Mech Ageing Dev. 2020;188:111253. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111253

24. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Season of birth and exceptional longevity: comparative study of american centenarians, their siblings, and spouses // J Aging Res. 2011. Vol. 2011. P. 104616. DOI: 10.4061/2011/104616 / Gavrilov LA, Gavrilova NS. Season of birth and exceptional longevity: comparative study of american centenarians, their siblings, and spouses. J Aging Res. 2011;2011:104616. DOI: 10.4061/2011/104616.

25. Hannu T., Jaakkola M.S., Kivisaari L., Huuskonen M.S., Vehmas T. Season of birth and lung fibrosis among workers exposed to asbestos // Chronobiol Int. 2007. Vol. 24, N3. P. 539–551 / Hannu T, Jaakkola MS, Kivisaari L, Huuskonen MS, Vehmas T. Season of birth and lung fibrosis among workers exposed to asbestos. Chronobiol Int. 2007;24(3):539-51

26. Van Ranst M., Joossens M., Joossens S., Van Steen K., Pierik M., Vermeire S., Rutgeerts P. Crohn's disease and month of birth // Inflamm Bowel Dis. 2005. Vol. 11, N6. P. 597–599 / Van Ranst M, Joossens M, Joossens S, Van Steen K, Pierik M, Vermeire S, Rutgeerts P. Crohn's disease and month of birth. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(6):597-9.

27. Shaw S.Y., Nugent Z., Targownik L.E., Singh H., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between spring season of birth and Crohn's disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol. 12, N2. P. 277–282. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.028 / Shaw SY, Nugent Z, Targownik LE, Singh H, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between spring season of birth and Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):277-82. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.028.

28. Jung Y.S., Song C.S., Kim E.R., Park D.I., Kim Y.H., Cha J.M., Kim J.H., Lee S.H., Eun C.S., Han D.S. Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with inflammatory bowel disease // Gut Liver. 2013. Vol. 7, N6. P. 661–667. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.6.661 / Jung YS, Song CS, Kim ER, Park DI, Kim YH, Cha JM, Kim JH, Lee SH, Eun CS, Han DS. Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with inflammatory bowel disease. Gut Liver. 2013;7(6):661-7. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.6.661.

29. Sonnenberg A. Date of birth in the occurrence of inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. 2009. Vol. 15, N2. P. 206–211. DOI: 10.1002/ibd.20730 / Sonnenberg A. Date of birth in the occurrence of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(2):206-11. DOI: 10.1002/ibd.20730.

30. Lewy H., Meirson H., Laron Z. Seasonality of birth month of children with celiac disease differs from that in the general population and between sexes and is linked to family history and environmental factors // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009. Vol. 48, N2. P. 181–185 / Lewy H, Meirson H, Laron Z. Seasonality of birth month of children with celiac disease differs from that in the general population and between sexes and is linked to family history and environmental factors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(2):181-5

31. Kuzume K., Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants // Pediatr Allergy Immunol. 2007. Vol. 18, N4. P. 281–287 / Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(4):281-7.

32. Hwang J.M., Oh S.H., Shin M.Y. The relationships among birth season, sunlight exposure during infancy, and allergic disease // Korean J Pediatr. 2016. Vol. 59, N5. P. 218–225. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.5.218 [34] / Hwang JM, Oh SH, Shin MY. The relationships among birth season, sunlight exposure during infancy, and allergic disease. Korean J Pediatr. 2016;59(5):218-25. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.5.218 [34].

33. Kusunoki T., Morimoto T., Sakuma M., Mukaida K., Yasumi T., Nishikomori R., Heike T. Effect of eczema on the association between season of birth and food allergy in Japanese children // Pediatr Int. 2013. Vol. 55, N1. P. 7–10. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03725.x / Kusunoki T, Morimoto T, Sakuma M, Mukaida K, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T. Effect of eczema on the association between season of birth and food allergy in Japanese children. Pediatr Int. 2013;55(1):7-10. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03725.x.

34. Tanaka K., Matsui T., Sato A. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children // Pediatr Allergy Immunol. 2015. Vol. 26, N7. P. 607–613. DOI: 10.1111/pai.12440 / Tanaka K, Matsui T, Sato A. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26(7):607–13. DOI: 10.1111/pai.12440

35. Lockett G.A., Soto-Ramírez N., Ray M.A. Association of season of birth with DNA methylation and allergic disease // Allergy. 2016. Vol. 71, N9. P. 1314–1324. DOI: 10.1111/all.12882 / Lockett GA, Soto-Ramírez N, Ray MA. Association of season of birth with DNA methylation and allergic disease. Allergy. 2016;71(9):1314-24. DOI: 10.1111/all.12882.

36. Susanto N.H., Vicendese D., Salim A., Lowe A.J., Dharmage S.C., Tham R., Lodge C., Garden F., Allen K., Svanes C., Heinrich J., Abramson M.J., Erbas B. Effect of season of birth on cord blood IgE and IgE at birth: A systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2017. Vol. 157. P. 198–205. DOI: 10.1016/j.envres.2017.05.026 / Susanto NH, Vicendese D, Salim A, Lowe AJ, Dharmage SC, Tham R, Lodge C, Garden F, Allen K, Svanes C, Heinrich J, Abramson MJ, Erbas B. Effect of season of birth on cord blood IgE and IgE at birth: A systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2017;157:198-205. DOI: 10.1016/j.envres.2017.05.026.

37. Graf N., Johansen P., Schindler C. Analysis of the relationship between Pollinosis and date of birth in Switzerland // Int Arch Allergy Immunol. 2007. Vol. 143, N4. P. 269–275 / Graf N, Johansen P, Schindler C. Analysis of the relationship between Pollinosis and date of birth in Switzerland. Int Arch Allergy Immunol. 2007;143(4):269-75.

38. Krassas G.E., Tziomalos K., Pontikides N., Lewy H., Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population // Eur J Endocrinol. 2007. Vol. 156, N6. P. 631–636 / Krassas G.E., Tziomalos K., Pontikides N., Lewy H., Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. Eur J Endocrinol. 2007;156(6):631-6.

39. Thvilum M., Brandt F., Brix T.H., Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study // Clin Endocrinol (Oxf). 2017. Vol. 87, N6. P. 832–837. DOI: 10.1111/cen.13425 / Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(6):832-7. DOI: 10.1111/cen.13425.

40. Sivalingam S., Thvilum M., Brix T.H., Hegedüs L., Brandt F. No link between season of birth and subsequent development of Graves' disease or toxic nodular goitre: a nationwide Danish register-based study // Endocr Connect. 2018. Vol. 7, N10. P. 1090–1095. DOI: 10.1530/EC-18-0185 / Sivalingam S, Thvilum M, Brix TH, Hegedüs L, Brandt F. No link between season of birth and subsequent development of Graves' disease or toxic nodular goitre: a nationwide Danish register-based study. Endocr Connect. 2018;7(10):1090-5. DOI: 10.1530/EC-18-0185.

41. Vaiserman A.M., Carstensen B., Voitenko V.P. Seasonality of birth in children and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes in Ukraine // Diabetologia. 2007. Vol. 50, N1. P. 32–35 / Vaiserman AM, Carstensen B, Voitenko VP et al. Seasonality of birth in children and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes in Ukraine. Diabetologia. 2007;50(1):32-5.

42. Grover V., Lipton R.B., Sclove S.L. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago //J Pediatr Endocrinol Metab. 2004. Vol. 17, N3. P. 289–296 / Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17(3):289-96.

43. Songini M., Casu A., Ashkenazi I., Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM // J Pediatr Endocrinol Metab. 2001. Vol. 14, N6. P. 781–783 / Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(6):781-3.

44. McKinney P.A. EURODIAB Seasonality Of Birth Group. Europe and Diabetes // Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. 2001. Vol. 44, Suppl 3. P. B67–74 / McKinney PA; EURODIAB Seasonality Of Birth Group. Europe and Diabetes. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. 2001;44 Suppl 3:B67-74.

45. Si J., Yu C., Guo Y. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Season of birth and the risk of type 2 diabetes in adulthood: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults // Diabetologia. 2017. Vol. 60, N5. P. 836–842. DOI: 10.1007/s00125-016-4200-4 / Si J, Yu C, Guo Y. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Season of birth and the risk of type 2 diabetes in adulthood: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults. Diabetologia. 2017 May;60(5):836-42. DOI: 10.1007/s00125-016-4200-4.

46. Pazderska A., Fichna M., Mitchell A.L., Napier C.M., Gan E., Ruchała M., Santibanez-Koref M., Pearce S.H. Impact of Month of Birth on the Risk of Development of Autoimmune Addison's Disease // J Clin Endocrinol Metab. 2016. Vol. 101, N11. P. 4214–4218 / Pazderska A, Fichna M, Mitchell AL, Napier CM, Gan E, Ruchała M, Santibanez-Koref M, Pearce SH. Impact of Month of Birth on the Risk of Development of Autoimmune Addison's Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4214-8.

47. Wattie N., Ardern C.I., Baker J. Season of birth and prevalence of overweight and obesity in Canada // Early Hum Dev. 2008. Vol. 84, N8. P. 539–547 / Wattie N, Ardern CI, Baker J. Season of birth and prevalence of overweight and obesity in Canada. Early Hum Dev. 2008;84(8):539-47

48. Schreier N., Moltchanova E., Forsén T., Kajantie E., Eriksson J.G. Seasonality and ambient temperature at time of conception in term-born individuals - influences on cardiovascular disease and obesity in adult life // Int J Circumpolar Health. 2013. Vol. 72. P. 21466. DOI: 10.3402/ijch.v72i0.21466. eCollection 2013 / Schreier N, Moltchanova E, Forsén T, Kajantie E, Eriksson JG. Seasonality and ambient temperature at time of conception in term-born individuals - influences on cardiovascular disease and obesity in adult life. Int J Circumpolar Health. 2013;72:21466. DOI: 10.3402/ijch.v72i0.21466. eCollection 2013.

49. Gloria-Bottini F., Magrini A., Bottini E. The effect of genetic and seasonal factors on birth weight // Early Hum Dev. 2009. Vol. 85, N7. P. 439–441 / Gloria-Bottini F, Magrini A, Bottini E. The effect of genetic and seasonal factors on birth weight. Early Hum Dev. 2009;85(7):439-41.

50. Kościński K., Krenz-Niedbała M., Kozłowska-Rajewicz A. Month-of-birth effect on height and weight in Polish rural children // Am J Hum Biol. 2004. Vol. 16, N1. P. 31–42 / Kościński K, Krenz-Niedbała M, Kozłowska-Rajewicz A Month-of-birth effect on height and weight in Polish rural children. Am J Hum Biol. 2004;16(1):31-42.

51. Tanaka H., Sei M., Binh T.Q., Munakata H., Yuasa K., Nakahori Y. Correlation of month and season of birth with height, weight and degree of obesity of rural Japanese children // J Med Invest. 2007. Vol. 54, N1-2. P. 133–139 / Tanaka H, Sei M, Binh TQ, Munakata H, Yuasa K, Nakahori Y. Correlation of month and season of birth with height, weight and degree of obesity of rural Japanese children. J Med Invest. 2007;54(1-2):133-9.

52. Jensen C.B., Sørensen T.I., Heitmann B.L. No seasonality of birth in BMI at 7 years of age // Early Hum Dev. 2016. Vol. 103. P. 129–131. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.08.007 / Jensen CB, Sørensen TI, Heitmann BL. No seasonality of birth in BMI at 7 years of age. Early Hum Dev. 2016;103:129-31. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.08.007.

53. Hao Y., Yan L., Ke E., Wang H., He J. Birth in winter can reduce the risk of lung cancer: A retrospective study of the birth season of patients with lung cancer in Beijing area, China // Chronobiol Int. 2017. Vol. 34, N4. P. 511–518. DOI: 10.1080/07420528.2017.1305964 / Hao Y, Yan L, Ke E, Wang H, He J. Birth in winter can reduce the risk of lung cancer: A retrospective study of the birth season of patients with lung cancer in Beijing area, China. Chronobiol Int. 2017;34(4):511-8. DOI: 10.1080/07420528.2017.1305964.

54. Francis N.K., Curtis N.J., Noble E., Cortina-Borja M., Salib E. Is Month of Birth a Risk Factor for Colorectal Cancer? // Gastroenterol Res Pract. 2017. Vol. 2017. P. 5423765. DOI: 10.1155/2017/5423765 / Francis NK, Curtis NJ, Noble E, Cortina-Borja M, Salib E. Is Month of

Birth a Risk Factor for Colorectal Cancer? Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:5423765. DOI: 10.1155/2017/5423765.

55. Crump C., Sundquist J., Sieh W., Winkleby M.A., Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia // Eur J Epidemiol. 2015. Vol. 30, N12. P. 1277–1285. DOI: 10.1007/s10654-015-0063-0 / Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. Eur J Epidemiol. 2015;30(12):1277-85. DOI: 10.1007/s10654-015-0063-0.

56. Crump C., Sundquist J., Sieh W., Winkleby M.A., Sundquist K. Season of birth and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma // Int J Cancer. 2014. Vol. 135, N11. P. 2735–2739. DOI: 10.1002/ijc.28909 / Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Season of birth and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer. 2014;135(11):2735-9. DOI: 10.1002/ijc.28909.

57. Marcotte E.L., Ritz B., Cockburn M., Yu F., Heck J.E. Exposure to infections and risk of leukemia in young children // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. Vol. 23, N7. P. 1195–1203. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1330 / Marcotte EL, Ritz B, Cockburn M, Yu F, Heck JE. Exposure to infections and risk of leukemia in young children. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(7):1195-203. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-13-1330

58. Basta N.O., James P.W., Craft A.W., McNally R.J. Season of birth and diagnosis for childhood cancer in Northern England, 1968-2005 // Paediatr Perinat Epidemiol. 2010. Vol. 24, N3. P. 309–318. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2010.01112.x / Basta NO, James PW, Craft AW, McNally RJ. Season of birth and diagnosis for childhood cancer in Northern England, 1968-2005. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010;24(3):309-18. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2010.01112.x.

59. La Rosa F., Liso A., Bianconi F., Duca E., Stracci F. Seasonal variation in the month of birth in patients with skin cancer // Br J Cancer. 2014. Vol. 111, N9. P. 1810–1813. DOI: 10.1038/bjc.2014.522 / La Rosa F, Liso A, Bianconi F, Duca E, Stracci F Seasonal variation in the month of birth in patients with skin cancer. Br J Cancer. 2014;111(9):1810-3. DOI: 10.1038/bjc.2014.522.

60. Crump C., Sundquist K., Sieh W., Winkleby M.A., Sundquist J. Season of birth and other perinatal risk factors for melanoma // Int J Epidemiol. 2014. Vol. 43, N3. P. 793–801. DOI: 10.1093/ije/dyt277 / Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Season of birth and other perinatal risk factors for melanoma. Int J Epidemiol. 2014;43(3):793-801. DOI: 10.1093/ije/dyt277

61. Gefeller O., Fiessler C., Radespiel-Tröger M., Uter W., Pfahlberg A.B. The Effect of Exposure to Ultraviolet Radiation in Infancy on Melanoma Risk // Stud Health Technol Inform. 2016. Vol. 228. P. 788–792 / Gefeller O, Fiessler C, Radespiel-Tröger M, Uter W, Pfahlberg AB. The Effect of Exposure to Ultraviolet Radiation in Infancy on Melanoma Risk. Stud Health Technol Inform. 2016;228:788-92.

62. Zhao M., Wan J., Zeng K., Tong M., Lee A.C., Ding J., Chen Q. The Reduction in Circulating Melatonin Level May Contribute to the Pathogenesis of Ovarian Cancer: A Retrospective Study // J Cancer. 2016. Vol. 7, N7. P. 831–836. DOI: 10.7150/jca.14573. eCollection 2016 / Zhao M, Wan J, Zeng K, Tong M, Lee AC, Ding J, Chen Q. The Reduction in Circulating Melatonin Level May Contribute to the Pathogenesis of Ovarian Cancer: A Retrospective Study. J Cancer. 2016;7(7):831-6. DOI: 10.7150/jca.14573. eCollection 2016.

63. van Laar M., Kinsey S.E., Picton S.V., Feltbower R.G. First description of seasonality of birth and diagnosis amongst teenagers and young adults with cancer aged 15-24 years in England, 1996-2005 // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. P. 365. DOI: 10.1186/1471-2407-13-365 / van Laar M, Kinsey SE, Picton SV, Feltbower RG. First description of seasonality of birth and diagnosis amongst teenagers and young adults with cancer aged 15-24 years in England, 1996-2005. BMC Cancer. 2013;13:365. DOI: 10.1186/1471-2407-13-365.

64. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013. Vol. 84, N4. P. 427–432. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303934 / Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(4):427-32. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303934.

65. Ajdacic-Gross V., Wang J., Gutzwiller F. Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis // Eur J Epidemiol. 1998. Vol. 14, N4. P. 359–361 / Ajdacic-Gross V, Wang J, Gutzwiller F. Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Epidemiol. 1998;14(4):359-61.

66. Fang F., Valdimarsdóttir U., Bellocco R., Ronnevi L.O., Sparén P., Fall K., Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005 // Arch Neurol. 2009. Vol. 66, N4. P. 515–519. DOI: 10.1001/archneurol.2009.1 / Fang F, Valdimarsdóttir U, Bellocco R, Ronnevi LO, Sparén P, Fall K, Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. Arch Neurol. 2009;66(4):515-9. DOI: 10.1001/archneurol.2009.13

67. Mandel Y., Grotto I., El-Yaniv R., Belkin M., Israeli E., Polat U., Bartov E. Season of birth, natural light, and myopia. Ophthalmology. 2008. Vol. 115, N4. P. 686–692 / Mandel Y, Grotto I, El-Yaniv R, Belkin M, Israeli E, Polat U, Bartov E. Season of birth, natural light, and myopia. Ophthalmology. 2008;115(4):686-92.

68. McMahon G., Zayats T., Chen Y.P., Prashar A., Williams C., Guggenheim J.A. Season of birth, daylight hours at birth, and high myopia // Ophthalmology. 2009. Vol. 116, N3. P. 468–473. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.004 / McMahon G, Zayats T, Chen YP, Prashar A, Williams C, Guggenheim JA. Season of birth, daylight hours at birth, and high myopia. Ophthalmology. 2009;116(3):468-73. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.004.

69. Disanto G., Handel A.E., Para A.E., Ramagopalan S.V., Handunnetthi L. Season of birth and anorexia nervosa // Br J Psychiatry. 2011. Vol. 198, N5. P. 404–405. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.085944) / Disanto G, Handel AE, Para AE, Ramagopalan SV, Handunnetthi L. Season of birth and anorexia nervosa. Br J Psychiatry. 2011;198(5):404-5. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.085944)

70. Garbazza C., Benedetti F. Genetic Factors Affecting Seasonality, Mood, and the Circadian Clock // Front Endocrinol (Lausanne). 2018. Vol. 9. P. 481. DOI: 10.3389/fendo.2018.00481. eCollection 2018. / Garbazza C, Benedetti F. Genetic Factors Affecting Seasonality, Mood, and the Circadian Clock. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:481. DOI: 10.3389/fendo.2018.00481. eCollection 2018.

71. Touitou Y., Sulon J., Bogdan A., Reinberg A., Sodoyez J.C., Demey-Ponsart E. Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids // J Endocrinol. 1983. Vol. 96, N1. P. 53–64 / Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Reinberg A, Sodoyez JC, Demey-Ponsart E. Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids. J Endocrinol. 1983;96(1):53-64.

72. Nicolau G.Y., Lakatua D., Sackett-Lundeen L., Haus E. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women // Chronobiol Int. 1984. Vol. 1, N4. P. 301–319 / Nicolau GY, Lakatua D, Sackett-Lundeen L, Haus E. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women. Chronobiol Int. 1984;1(4):301-19.

73. Nicolau G.Y., Haus E. Chronobiology of the endocrine system // Endocrinologie. 1989. Vol. 27, N3. P. 153–183 / Nicolau GY, Haus E. Chronobiology of the endocrine system. Endocrinologie. 1989;27(3):153-83.

74. Nicolau G.Y., Haus E., Plîngă L. Chronobiology of pituitary-thyroid functions // Rom J Endocrinol. 1992. Vol. 30, N3-4. P. 125–148 / Nicolau GY, Haus E, Plîngă L. Chronobiology of pituitary-thyroid functions. Rom J Endocrinol. 1992;30(3-4):125-48

75. Lincoln G.A. Melatonin entrainment of circannual rhythms // Chronobiol Int. 2006. Vol. 23, N1-2. P.301–306 / Lincoln GA. Melatonin entrainment of circannual rhythms. Chronobiol Int. 2006;23(1-2):301-6

76. Duncan M.J. Circannual prolactin rhythms: calendar-like timer revealed in the pituitary gland // Trends Endocrinol Metab. 2007. Vol. 18, N7. P. 259–260 / Duncan MJ. Circannual prolactin rhythms: calendar-like timer revealed in the pituitary gland.Trends Endocrinol Metab. 2007;18(7):259-60.

77. Keller A., Stougård M., Frederiksen P., Thorsteinsdottir F., Vaag A., Damm P., Jacobsen R., L Heitmann B. In utero exposure to extra vitamin D from food fortification and the risk of subsequent development of gestational diabetes: the D-tect study // Nutr J. 2018. Vol. 17, N1. P. 100. DOI: 10.1186/s12937-018-0403-5 / Keller A, Stougård M, Frederiksen P, Thorsteinsdottir F, Vaag A, Damm P, Jacobsen R, L Heitmann B. In utero exposure to extra vitamin D from food fortification and the risk of subsequent development of gestational diabetes: the D-tect study. Nutr J. 2018;17(1):100. DOI: 10.1186/s12937-018-0403-5.

78. Jacobsen R., Moldovan M., Vaag A.A., Hypponen E., Heitmann B.L. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study // J Dev Orig Health Dis. 2016. Vol. 7, N1. P. 114–119. DOI: 10.1017/S2040174415007849 / Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, Hypponen E, Heitmann BL. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study. J Dev Orig Health Dis. 2016;7(1):114-9. DOI: 10.1017/S2040174415007849.

79. Sintzel M.B., Rametta M., Reder A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review // Neurol Ther. 2018. Vol. 7, N1.

P. 59-85. DOI: 10.1007/s40120-017-0086-4 / Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. Neurol Ther. 2018;7(1):59-85. DOI: 10.1007/s40120-017-0086-4.

80. Händel M.N., Frederiksen P., Osmond C., Cooper C., Abrahamsen B., Heitmann B.L. Prenatal exposure to vitamin D from fortified margarine and risk of fractures in late childhood: period and cohort results from 222 000 subjects in the D-tect observational study // Br J Nutr. 2017. Vol. 117, N6. P. 872–881. DOI: 10.1017/S000711451700071X / Händel MN, Frederiksen P, Osmond C, Cooper C, Abrahamsen B, Heitmann BL. Prenatal exposure to vitamin D from fortified margarine and risk of fractures in late childhood: period and cohort results from 222 000 subjects in the D-tect observational study. Br J Nutr. 2017;117(6):872-81. DOI: 10.1017/S000711451700071X.

81. Shen S.Y., Xiao W.Q., Lu J.H., Yuan M.Y., He J.R., Xia H.M., Qiu X., Cheng K.K., Lam K.B.H. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm Med. 2018. Vol. 18, N1. P. 120. DOI: 10.1186/s12890-018-0679-4 /Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM, Qiu X, Cheng KK, Lam KBH. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2018;18(1):120. DOI: 10.1186/s12890-018-0679-4.

82. Tornhammar P., Ueda P., Hult M., Simila H., Eyles D., Norman M. Season of birth, neonatal vitamin D status, and cardiovascular disease risk at 35 y of age: a cohort study from Sweden // Am J Clin Nutr. 2014. Vol. 99, N3. P. 472–478. DOI: 10.3945/ajcn.113.072520 / Tornhammar P, Ueda P, Hult M, Simila H, Eyles D, Norman M. Season of birth, neonatal vitamin D status, and cardiovascular disease risk at 35 y of age: a cohort study from Sweden. Am J Clin Nutr. 2014;99(3):472-8. DOI: 10.3945/ajcn.113.072520.

83. Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D., Hensrud D.D., Holick M.F. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? // J Am Coll Cardiol. 2008. Vol. 52, N24. P. 1949–1956. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.050 / Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol. 2008;52(24):1949-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.050.

84. Meier C., Woitge H.W., Witte K., Lemmer B., Seibel M.J. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial // Journal of Bone and Mineral Research. 2004. Vol. 19, N8. P. 1221–1230 / Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. Journal of Bone and Mineral Research, 2004;19(8):1221-30.

85. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system // Am J Clin Nutr. 2004. Vol. 80, 6 Suppl. P. 1717S–1720S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1717S / Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1717S-20S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1717S.

86. Watad A., Azrielant S., Bragazzi N.L. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity // J Autoimmun. 2017. Vol. 82. P. 13–30. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.001 / Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. J Autoimmun. 2017;82:13-30. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.001.

87. Bai Y., Shang G., Wang L., Sun Y., Osborn A., Rozelle S. The relationship between birth season and early childhood development: Evidence from northwest rural China // PLoS One. 2018. Vol. 13, N10. P. e0205281. DOI: 10.1371/journal.pone.0205281. eCollection 2018 / Bai Y, Shang G, Wang L, Sun Y, Osborn A, Rozelle S. The relationship between birth season and early childhood development: Evidence from northwest rural China. PLoS One. 2018;13(10):e0205281. DOI: 10.1371/journal.pone.0205281. eCollection 2018.

88. Sandercock G.R., Ogunleye A.A., Parry D.A., Cohen D.D., Taylor M.J., Voss C. Athletic performance and birth month: is the relative age effect more than just selection bias? // Int J Sports Med. 2014. Vol. 35, N12. P. 1017–1023. DOI: 10.1055/s-0034-1368725 / Sandercock GR, Ogunleye AA, Parry DA, Cohen DD, Taylor MJ, Voss C. Athletic performance and birth month: is the relative age effect more than just selection bias? Int J Sports Med. 2014;35(12):1017-23. DOI: 10.1055/s-0034-1368725.

89. Huang W.L., Hwang B.T., Lai C.T., Li J.Y., Kuo T.B., Yang C.C. Is Heart Rate Variability Related to Season of Birth? // Clin Cardiol. 2015. Vol. 38, N7. P. 407–412. DOI: 10.1002/clc.22410 / Huang W.L., Hwang B.T., Lai C.T., Li J.Y., Kuo T.B., Yang C.C. Is Heart Rate Variability Related to Season of Birth? Clin Cardiol. 2015;38(7):407-12. DOI: 10.1002/clc.22410.

90. Iseger T.A., Vollebregt M.A., Krepel N., Arns M. Heart rate variability related to season of birth: A replication study // Psychophysiology. 2019. Vol. 56, N10. P. e13419. DOI: 10.1111/psyp.13419 / Iseger TA, Vollebregt MA, Krepel N, Arns M. Heart rate variability related to season of birth: A replication study. Psychophysiology. 2019;56(10):e13419. DOI: 10.1111/psyp.13419.

Библиографическая ссылка:
Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Казидаева Е.Н. Практическая хронобиология: дата рождения и возможные болезни (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 20–29. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16689.

Bibliographic reference:
Venevtseva YuL, Melnikov ACh, Kazidaeva EN. Prakticheskaya khronobiologiya: data rozhdeniya i vozmozhnye bolezni (obzor literatury) [Practical chronobiology: date of birth and different diseases (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:20-29. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16689. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 30–33

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 30–33

УДК: 612.216.2 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16690

СОЧЕТАННЫЕ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ТРЕНИРОВКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СПОРТИВНУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

Н.А ФУДИН, С.Я. КЛАССИНА

ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. Поиск новых эффективных методов и средств управления функциональным состоянием спортсмена во время тренировочной и соревновательной деятельности, при все возрастающих объемов и интенсивности выполняемой работы, – одна из актуальных междисциплинарных задач спортивной науки. ***Цель исследования –*** изучение влияния сочетанного гиповентиляционного дыхания на результативность спортивной деятельности и показатели функции внешнего дыхания. ***Материал и методы исследования***. В эксперименте с использованием сочетанного метода гиповентиляционных тренировок приняли участие 45 лиц мужского пола в возрасте 18-21 год, разделенных на 3 группы. Это были высококвалифицированными спортсмены-легкоатлеты, тренировавшиеся в беге на средние дистанции. У них регистрировали показатели функции внешнего дыхания: частоту дыхания, дыхательный объем, минутного объема дыхания, уровень поглощения кислорода, коэффициента использования кислорода, жизненную емкость легких, максимальную вентиляцию легких и резервов дыхания. Изучение осуществлялось через 15, 30 и 45 дней. Фиксировали уровень спортивной результативности. ***Результаты и их обсуждение***. Показано, что гиповентиляционные тренировки в сочетании с физическими упражнениями повышают устойчивость к вентиляционной и двигательной гипоксии. При сочетанных воздействиях физиологический механизм вентиляторного аппарата спортсменов модифицируется в результате снижения чувствительности хеморецепторов дыхательного центра и рефлексогенных зон периферических сосудов к высокому уровню содержания двуокиси углерода. Выраженная положительная динамика функциональных показателей спортсменов 3 группы свидетельствует о высокой эффективности сочетанных гиповентиляционных и физических нагрузок на вентиляторные и газообменные показатели. ***Заключение.*** При дополнительном более полном и глубоком исследовании предлагаемого метода тренировок открывается возможность построения тренировочного процесса заранее программируемыми физиологическими параметрами, ориентированными на достижение высокого спортивного результата.

Ключевые слова: спортивная работоспособность, функция внешнего дыхания, сочетанные гиповентиляционные тренировки.

COMBINED HYPOVENTILATION TRAINING AND THEIR INFLUENCE ON SPORTS OPERATION

N.A. FUDIN, S.YA. KLASSINA

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the study of the effect of combined hypoventilation breathing on the efficiency of sports activity and indicators of the function of external respiration. 45 males aged 18-21 took part in the experiment using the combined method of hypoventilation training. All of them were highly qualified athletes, who were trained in middle-distance running. There were recorded indicators of the function of external respiration: respiratory rate, tidal volume, minute volume of respiration, oxygen absorption level, oxygen utilization rate, lung capacity, maximum ventilation and respiratory reserves. The sports performance levels were fixed too. It was shown that hypoventilation training in combination with physical exercises increase a resistance to ventilatory and motor hypoxia. Under combined effects, the physiological mechanism of the athletic ventilator apparatus is modified as a result of a decrease in the sensitivity of the respiratory center chemoreceptors and reflexogenic zones of peripheral vessels to a high level of carbon dioxide.

Keywords: sports performance, function of external respiration, combined hypoventilation training.

Тренировка спортсменов высшей квалификации, ориентированная на достижение высокого спортивного результата – это чрезвычайно сложный многофакторный процесс, опирающийся на новейшие достижения педагогической, медицинской и медико-биологической науки. При этом роль медико-биологического обеспечения спортсменов во время тренировочной и соревновательной деятельности – значительно возрастает, поскольку медико-биологическое обеспечение на научной основе обеспечивает объективное управление тренировочным процессом и прогнозирует рост спортивных результатов. Анализ спортивных результатов, показанных на чемпионатах мира, Европы и Олимпийских играх свидетельствует о том, что подготовка высококвалифицированных спортсменов вышла на принципиально новый научно обоснованный уровень. В настоящее время поиск новых эффективных методов и средств управления функциональным состоянием спортсмена в процессе тренировочной и соревновательной деятельности на фоне все возрастающих объемов и интенсивности выполняемой работы – одна из актуальных междисциплинарных проблем спортивной науки.

Многочисленные физиологические исследования были направлены на изучение механизмов дыхания, его паттерна и легочных объемов [1,2,4-6], подтверждена роль коры головного мозга в регуля-

ции функциональной системы дыхания, а также в произвольно кортикальной ее регуляции, компенсаторно формирующей новые вентиляторные и газообменные взаимоотношения в организме [3]. Однако проблема гиповентиляционного дыхания, и, особенно, сочетание его с физической нагрузкой – до сих пор изучены недостаточно. В этой связи предлагается изучить эффективность использования сочетанного гиповентиляционного метода спортивной тренировки на модели спортсменов-легкоатлетов высшей квалификации.

Цель исследования – изучить влияние сочетанного гиповентиляционного дыхания на результативность спортивной деятельности и показатели функции внешнего дыхания.

Материалы и методы исследования. В основу разработки сочетанного гиповентиляционного метода были положены материалы наших многолетних исследований, направленных на изучение физиологических механизмов произвольных влияний на структуру и акт дыхания, обеспечивающих более экономные вегетативные и метаболические процессы в организме с вовлечением собственных компенсаторных механизмов саморегуляции, повышающих устойчивость организма к физическим нагрузкам, а также к вентиляторной и двигательной гипоксии [7-10].

В нашем эксперименте с использованием сочетанного метода гиповентиляционных тренировок приняли участие 45 лиц мужского пола в возрасте 18-21 лет, высококвалифицированных спортсменов-легкоатлетов, тренировавшихся в беге на средние дистанции. Все испытуемые после первичного обследования *частоты дыхания* (ЧД), *дыхательного объема* (ДО), *минутного объема дыхания* (МОД), *поглощения кислорода* ($ПО_2$), *коэффициента использования кислорода* ($КИО_2$), *жизненной емкости легких* (ЖЕЛ) в л, *максимальной вентиляции легких* (МВЛ) и *резервов дыхания* (РД) были разделены на три равноценные группы:

1-ая группа (n=14) – контрольная, тренировалась по общепринятой методике легкоатлета;

2-ая группа (n=16) – основная, тренировалась на произвольное урежение ритмики дыхания в состоянии покоя;

3-я группа (n=15) – основная, тренировалась с использованием гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическим упражнениями (пробегание отрезков дистанции на фоне максимальной задержки дыхания);

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ показателей функции внешнего дыхания и газообмена у испытуемых вышеуказанных групп. Изучаемые показатели функции внешнего дыхания и газообмена, кроме ЧД и ДО на всех этапах наблюдения рассчитывались в процентах по отношению к должным величинам (табл. 1).

На протяжении всего периода (45 дней) наблюдаемые спортсмены, помимо гиповентиляционных тренировок (2 и 3 группы), тренировались по индивидуальным легкоатлетическим планам.

Анализ различных режимов гиповентиляционных воздействий на структуру и акт дыхания во 2 и 3 группах после 15 дней занятий ожидаемо выявил различия в изучаемых физиологических показателях относительно исходных данных. Так, во 2 группе ЧД снизилась с 16,7 до 13,6 (в 1 мин), ДО во всех группах изменился незначительно, но МОД при этом во 2-ой группе уменьшился со 139% до 120,6 (%), а в 3-ей группе – с 138,3 до 117,8%. При этом на фоне снижения ЧД и МОД и неизменных показателях ДО во 2-ой и 3-ей группах отмечается значительное увеличение $КИО_2$ – с 98,2 до 108,3% и со 102,4 до 107,7% соответственно. Жизненная емкость легких, МВЛ и РД практически не изменились и остались на прежнем уровне.

Таблица 1

Сравнительная динамика функции внешнего дыхания и газообмена у спортсменов в результате различных режимов произвольных воздействий на структуру и акт дыхания (средние данные)

Этапы обследования	Группа	n	ЧД в 1 мин	ДО, мл	МОД, % к должному	$ПО_2$, % к должному	$КИО_2$, % к должному	ЖЕЛ, % к должному	МВЛ, % к должному	РД, % к должному
Исходные	1-я	16	16,8	550	140	107	100,3	101,3	125 Л	89,8
данные	2-я	14	16,7	510	139	108	98,2	10,1,2	120,4	90,3
	3-я	15	16,8	550	138,3	105	102,4	104,6	1,23,3	89,5
На 15 день	1-я	16	17,1	540	136	103	98,6	102,8	124,3	96,1
занятий	2-я	14	13,6	620	120,6	102	108,3	103,6	134,6	91,3
	3-я	15	11,1	695	117,8	105	107,7	109,8	131,5	91,5
На 30 день	1-м	16	16,3	653	131	108	100,4	103,4	128,6	87,1,
занятий	2-я	14	12,1	626	115,6	109	101,3	106,3	132,6	90,1
	3-я	15	10,2	634	110,1	108	111,4	11 1,7	131,4	90,4
На 45 день	1-я	16	15,0	612	123,4	108	109,8	104,1	125,6	87,5
занятий	2-я	14	10,3	641	99,6	103	102,3	111,9	131,8	93,6
	3-я	15	9,2	686	95,0	102	118,2	112,5	135,7	99,0

На 30 день тренировочных занятий были выявлены более выраженные физиологические изменения изучаемых показателей в наблюдаемых группах. Комплексные обследования спортсменов показали дальнейшее снижение ЧД во второй – 12,1 (в 1 мин) и третьей – 10,2 (в 1 мин) группах, при этом параллельно снизился показатель МОД до 115,6% и 110,1% соответственно. Полученные результаты свидетельствовали в пользу того, что многократно повторяемое произвольное уменьшение легочной вентиляции формирует в дыхательном центре новый и достаточно эффективный компенсаторный стереотип временных соотношений частоты дыхания, дыхательного и минутного объемов дыхания. Подтверждением тому является повышение $КИО_2$ до 101,3% во 2-й группе и

до 111,4% в 3-й группе при неизменившихся показателях ЖЕЛ, ПО2, РД и МВЛ (табл. 1).

Дальнейшие обследования спортсменов в наблюдаемых 2 и 3 группах на 45 день наблюдения показали выраженную положительную динамику изучаемых показателей. При снижении ЧД во второй группе – 10,3 (в 1 мин) и в третьей группе – 9,2 (в 1 мин), наблюдалось снижение МОД соответственно по 99,6% во второй и 95,0% в третьей группах. При этом КИО$_2$ возрос во 2-й группе до 102,3% и значительно в 3-й группе – до 118,2%, в 3-й группе увеличились показатели МВЛ – 135,7% и РД – 99,0%.

Выраженная положительная динамика функциональных показателей спортсменов 3 группы свидетельствует о высокой эффективности сочетанных гиповентиляционных и физических нагрузок на вентиляторные и газообменные показатели, которые формируют принципиально новые физиологические взаимоотношения, выразившихся в экономизации функциональной системы дыхания и эффективного повышения коэффициента использования кислорода. Во 2-й группе отмечалась аналогичная динамика изучаемых показателей, но в сравнении с 3-й группой они были менее выраженными. В первой группе на всех этапах наблюдалась положительная динамика функциональных показателей, которые были характерны для тренировочного процесса легкоатлетов, тренировавшихся по общепринятым методикам, но они были значительно ниже показателей 2 и 3 групп.

В табл. 2 представлены средние значения спортивных результатов на дистанциях 800 и 1500м в зависимости от метода тренировки.

Таблица 2

Сравнительная динамика спортивных результатов (время, мин) на дистанциях 800 и 1500 метров в наблюдаемых группах в зависимости от проведенного метода тренировок (*M*±*m*)

Группы	*n*	Дистанция, м	Исходные результаты	1-е контрольное соревнование	2-е контрольное соревнование	3-е контрольное соревнование
I-я	16	800	2,13±1,07	2,12±1,37	2,10±1.36	2,10±1,68
контрольная		1500	4,37±1,13	4,35±1,18	4,35±1,43	4,34±1,66
2-я	14	800	3,12±0,86	2,12±1,43	2,06±1,46	2,05±1,44
основная		1 500	4,36±2,05	4,35±1,33	4,26±1,48	4,27±1.13
3-я	15	800	2,13±0,75	2,12±1,44	2,04±1,39	1,59±1,14
основная		1500	4,37±1,89	4,35±1,46	4,24±1,49	4,13±1,44

Анализируя функциональные показатели в наблюдаемых группах и спортивные результаты на 15, 30 и 45 день наблюдения, была выявлена значительная их разница. В данном случае они напрямую зависели от метода предшествующей тренировки. Контрольные соревнования в беге на 800 и 1500 м проводились после проведения комплексных обследований функции внешнего дыхания и газообмена (табл. 2).

Различные методы предсоревновательной тренировки показали различную динамику спортивных результатов в наблюдаемых группах. Не вызывает сомнения тот факт, что гиповентиляционные тренировки в покое во второй группе и в сочетании с физическими упражнениями в третьей группе обеспечили не только экономно-эффективные вентиляторно-газообменные возможности, но и принципиально новые вегетативные, метаболические и локомоторные взаимоотношения в организме спортсменов, обеспечивших достаточно высокие спортивные результаты на указанных дистанциях (табл. 2).

Динамика полученных спортивных результатов на этапах наблюдения в беге на 800 и 1500 м во всех наблюдаемых группах была положительной. Однако их конкретные результаты зависели от метода предшествовавшей тренировки. Более высокие показатели у спортсменов 3 группы были напрямую связаны с сочетанными гиповентиляционными тренировками, когда осознано навязанная двигательная и вентиляционная гипоксия, многократно суммируясь и повторяясь, формировала в организме устойчивые компенсаторные взаимоотношения, которые обеспечили более высокую работоспособность и результативность. В данном случае зависимость полученных параметров физической работоспособности отображала эффективность вентиляторного обеспечения напряженной мышечной работы на уровне максимально аэробной мощности. Заметим, что понятие аэробной мощности было введено при подготовке спортсменов высшей квалификации, а также разработаны и апробированы тестовые процедуры, ориентированные на оценку этого качества.

Заключение. Таким образом, гиповентиляционные тренировки в сочетании с физическими упражнениями повышают устойчивость к вентиляторной и двигательной гипоксии, поскольку при сочетанных воздействиях физиологический механизм вентиляторного аппарата модифицируется в результате снижения чувствительности хеморецепторов дыхательного центра и рефлексогенных зон периферических сосудов к высокому уровню содержания двуокиси углерода.

При дополнительном более полном и глубоком исследовании предлагаемого метода тренировок открывается возможность в построении тренировочного процесса заранее программируемыми физиологическими параметрами, ориентированными на достижение высокого спортивного результата.

Литература / References

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания, физиология, экстремальные состояния, патология. Л: Наука, 1984, 206с. / Breslav IS. Patterny dykhaniya, fiziologiya, ekstremal'nye sostoyaniya, patologiya. [Breathing patterns, physiology, extreme conditions, pathology]. Leningrad: Nauka; 1984. Russian.

2. Трачев В.М. Исследование эффективности дыхательных упражнений в подготовке спортсменов: Автореф. дисс. к.м.н., М., 1972. 19 с. / Trachev VM. Issledovanie effektivnosti dykhatel'nykh uprazhneniy v podgotovke sportsmenov [A study of the effectiveness of breathing exercises in the training of athletes: Abstract.] [dissertation]. Moscow: 1972. Russian.

3. Фудин Н.А. Материалы Всесоюзной конф. по кортико-висцеральным взаимоотношениям в норме и патологии. Целино-

град. 1969. Т. 3. С. 269–280 / Fudin NA. Materialy Vsesoyuznoy konf. po kortiko-vistseral'nym vzaimootnosheniyam v norme i patologii [Materials of the All-Union Conf. on cortico-visceral relationships in normal and pathological conditions]. Tselinograd; 1969. Vol. 3. Russian.

4. Фудин Н.А. Произвольная регуляция дыхания у спортсменов // Вопросы теории и методики физвоспитания. 1972. Т. 2, С. 8–11 / Fudin NA. Proizvol'naya regulyatsiya dykhaniya u sportsmenov [Arbitrary breath regulation in athletes]. Voprosy teorii i metodiki fizvospitaniya. 1972;2:8-11. Russian.

5. Фудин Н.А. Физиологическая целесообразность произвольной регуляции дыхания у спортсменов // Теория и практика физической культуры. 1983. N2. С. 21–22. / Fudin NA. Fiziologicheskaya tselesoobraznost' proizvol'noy regulyatsii dykhaniya u sportsmenov [Physiological feasibility of arbitrary regulation of respiration in athletes]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 1983;2:21-2. Russian.

6. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания). Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с. / Fudin NA. Gazovyy gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dykhaniya). [Gas homeostasis (arbitrary formation of a new breathing stereotype)]. Tula: “Tul'skiy poligrafist”; 2004. Russian.

7. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. №12. С. 55–57 / Fudin NA. Gipoventilyatsionnoe dykhanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoy rabote do otkaza [Hypoventilation breathing as a means of increasing a person’s physical performance during physical work to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

8. Фудин Н.А., Чернышев С.Д. Дыхание и газообмен у лиц различного вида локомоторной деятельности и уровня тренированности // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С.127-129 / Fudin NA, Chernyshev SD. Dykhanie i gazoobmen u lits razlichnogo vida lokomotornoy deyatel'nosti i urovnya trenirovannosti [Respiration and gas exchange in individuals of various types of locomotor activity and level of fitness]. Journal of New Medical Technologies. 2017;2:127-9. Russian.

9. Классина С.Я., Фудин Н.А. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 142–148. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055 / Klassina SYa, Fudin NA. Vliyanie proizvol'nogo gipoventilyatsionnogo dykhaniya v sochetanii s fizicheskimi nagruzkami na kardiorespiratornye pokazateli cheloveka [The effect of arbitrary hypoventilation breathing in combination with physical activity on human cardiorespiratory parameters]. Journal of New Medical Technologies. 2018;2:142-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055. Russian.

10. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н., Вагин Ю.Е. Сочетанное влияние гиповентиляционных и физических упражнений на работоспособность и функциональное состояние человека при работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2018. №10. С. 10–12 / Fudin NA, Klassina SYa, Pigareva SN, Vagin YuE. Sochetannoe vliyanie gipoventilyatsionnykh i fizicheskikh uprazhneniy na rabotosposobnost' i funktsional'noe sostoyanie cheloveka pri rabote do otkaza [The combined effect of hypoventilation and physical exercises on the performance and functional state of a person when working to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2018;10:10-2. Russian.

Библиографическая ссылка:
Фудин Н.А., Классина С.Я. Сочетанные гиповентиляционные тренировки и их влияние на спортивную работоспособность // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 30–33. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16690.

Bibliographic reference:
Fudin NA, Klassina SYa. Sochetannye gipoventilyatsionnye trenirovki i ikh vliyanie na sportivnuyu rabotosposobnost' [Combined hypoventilation training and their influence on sports operation]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:30-33. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16690. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 34–37

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 34–37

УДК: 617–089.844 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16693

НОВАЯ МЕТОДИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ НЕНАТЯЖНОЙ АЛЛОПЛАСТИКИ ПРИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ГРЫЖАХ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОКАРБОНОВОГО ИМПЛАНТАТА

И.И. РОЗЕНФЕЛЬД, Д.Л. ЧИЛИКИНА, А.А. СОСНОВСКИЙ, Д.П. ЧИРКИН

Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100 , e-mail: iiggo@mail.ru

Аннотация. Данная работа является частью крупного рандомизированного проспективного исследования, проведённого с 2014 по 2017 год в рамках изучения оптимальной методики оперирования больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Статья посвящена анализу результатов хирургического лечения грыж и их сравнение с исходными данными. ***Цель работы*** состоит в описании отдалённых результатов проведения аллопластики с использованием двухслойного сетчатого биокарбонового имплантата при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. ***Материалы и методы исследования.*** Для минимизации послеоперационных осложнений и анатомических рецидивов был предложен новый способ лапароскопической ненатяжной каркасной аллопластики с использование сетчатого двухслойного биокарбонового имплантата. Данная конструкция состоит из двух слоёв: каркасный нанослой биокарбона с памятью формы обеспечивает основу жёсткости заднего края имплантата, что позволяет избежать анатомических рецидивов, и внутренний слой – рассасывающийся. ***Результаты и их обсуждение.*** Проспективное когортное исследование включило 44 пациента. Все пациенты были разделены на 2 равные группы по 22 человека в каждой. В *I* группу вошли пациенты с «*onlay*» пластикой пищеводного дефекта диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом. *II* группу составили пациенты с двухслойной аллопластикой с использованием облегчённого частично рассасывающегося сетчатого биокарбонового имплантата. ***Выводы.*** Двухслойная пластика облегчённым частично рассасывающимся биокарбоновым сетчатым имплантатом характеризуется низкой частотой пищеводных осложнений и анатомических рецидивов при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы по сравнению с «*onlay*» пластикой полипропиленовым сетчатым имплантатом.

Ключевые слова: большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гигантские грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; ненатяжная аллопластика; полипропиленовый имплантат; биокарбоновый двухслойный сетчатый имплантат.

NEW METHOD OF LAPAROSCOPIC ALLOPLASTIC FRAME WITH LARGE AND GIANT HERNIAS OF THE ESOPHAGEAL APERTURE OF THE DIAPHRAGM WITH THE USE OF THE BIOCARBON IMPLANT

I.I. ROSENFELD, D.L. CHILIKINA, A.A. SOSNOVSKIY, D.P. CHIRKIN

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100 , Russia, e-mail: iiggo@mail.ru

Abstract. This work is part of a large randomized prospective study conducted from 2014 to 2017 as part of the study of the optimal methods of operating large and giant hiatal hernia. The article is devoted to the analysis of the results of surgical treatment of hernia and their comparison with the original data. ***The aim*** of the work is to describe the long-term results of alloplasty with the use of a double-layer mesh biocarbon implant for large and giant hernias of the esophageal opening of the diaphragm. ***Materials and methods of research.*** To minimize postoperative complications and anatomical recurrences, a new method of laparoscopic non-tensioning skeletal alloplasty with the use of a reticular bilayer biocarboxylic implant was proposed. This design consists of two layers: a frame with a nano-layer bio-carbon with shape memory provides the basis for the rigidity of the posterior edge of the implant, thus avoiding anatomical recurrences, and the inner layer is absorbable. ***Results and discussion.*** A prospective cohort study included 44 patients. All patients were divided into 2 equal groups of 22 people each. Group *I* included patients with «*onlay*» plastic surgery of the esophageal defect of the diaphragm with a polypropylene mesh implant. Group *II* consisted of patients with bilayer alloplasty with the use of a lightweight, partially absorbable mesh biocarbon implant. ***Conclusions.*** A two-layer plastic with a lightweight, partially absorbable biocarbon mesh implant is characterized by a low incidence of esophageal complications and anatomical recurrences with large and giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm compared with onlay plastic polypropylene mesh implant.

Keywords: large hernias of the esophageal aperture of the diaphragm; giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm; alloplastic frame; polypropylene implant; double-layer bicarbonates mesh implant.

Согласно формуле измерения грыжевого дефекта по *Granderath F.A.* и соавторам, большие грыжи имеют площадь дефекта 11-20 см^2, гигантские – более 20 см^2 [7].

Необходимость разработки нового метода пластики больших и гигантских диафрагмальных грыж возникает на основании анализа данных литературы, которые показывают неприемлемо высокий процент послеоперационных осложнений, а именно, наличие анатомических рецидивов всех видов при использовании двухслойной пластики полипропиленовым имплантатом [2].

В то же время при обзоре литературы установлено, что все существующие в настоящее время методики и имплантаты или дают высокий процент анатомических рецидивов, или высокий процент пищеводных осложнений. Таким образом, проблема лапароскопической пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы – в настоящее время не решена.

Решение этой важной научно-практической задачи основано на следующей гипотезе. Одним из факторов возникновения анатомических рецидивов при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы является атрофия тканей диа-

фрагмы. Поэтому любой из существующих, сегодня традиционных методов аллопластики, например, «*onlay*» усиление задней крурорафии, вызывает прорезывания тканей и развитие анатомических рецидивов. При оперировании больших и гигантских диафрагмальных грыж необходимо использовать принцип ненатяжной аллопластики, как при грыжах передней брюшной стенки [11]. Однако, при стандартной ненатяжной аллопластике сетчатый имплантат фиксируется с обеих сторон к ножкам диафрагмы, а его передний край остаётся свободным [8]. За счёт мягкости материала, особенно при смыкании ножек диафрагмы, передний край пролабирует, и между ним и пищеводом возникает пространство, через которое желудок возвращается в заднее средостение, то есть возникает анатомический рецидив [5]. Кроме того, контакт свободного края сетчатого имплантата с пищеводом вызывает «пилящий» эффект. Данный эффект часто сочетается с формированием рубцовой ткани, особенно при близком расположении имплантата к пищеводу, вызывая тяжёлые пищеводные осложнения [6].

Цель исследования – оценка результатов при аллопластике больших и гигантских диафрагмальных грыж при применении двухслойного сетчатого биокарбонового имплантата.

Материал и методы исследования. Для ликвидации данного патогенетического звена был предложен новый способ ненатяжной каркасной аллопластики. Он заключается в использовании специальной конструкции, состоящей из двух слоёв: каркасный нанослой биокарбона с памятью формы – обеспечивает основу жёсткости заднего края имплантата, что позволяет избежать анатомических рецидивов, и внутренний слой – рассасывающийся.

Новый биокарбоновый двухслойный сетчатый имплантат имеет следующие преимуществам [1, 10].

Во-первых, имплантат не только является облегчённым, но и частично состоит из волокон биокарбона (сверхпрочный материал, снижающий вероятность рецидива), а также в его состав входит монокрил, который рассасывается на протяжении нескольких месяцев. При этом вокруг имплантата формируется негрубая рубцовая ткань, и сморщивание сетки происходит в небольшой степени.

Во-вторых, сетчатый имплантат закрывается ножками диафрагмы, которые препятствуют его контакту с пищеводом [3]. Таким образом, он не вызывает «пилящего» эффекта при дыхательных движениях диафрагмы [4,9].

Проспективное когортное исследование включило 44 пациента. Все пациенты были разделены на 2 равные группы по 22 человека в каждой.

В *I* группу вошли пациенты с «*onlay*» пластикой пищеводного дефекта диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом.

II группу составили пациенты с двухслойной аллопластикой с использованием облегчённого частично рассасывающегося сетчатого биокарбонового имплантата.

Из 44-х пациентов общей когорты, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы *II* типа были у 6 пациентов (13,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы *III* типа – у 37 пациентов (84,1%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы *IV* типа – у 1 пациентки (2,3%).

Субтотально-желудочные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы были у 39 пациентов (88,6%), тотально желудочные – у 5 пациентов (11,4%).

Средний возраст пациентов составил 56,1±8,7 (44-77) лет. Мужчин было 15 (34,1%), женщин – 29 (65,9%).

Операционный риск по шкале «*ASA*» I класса был у 23-х пациентов (52,3%), II класса – у 21 пациента (47,7%).

Средний индекс массы тела составил 30,4±4,0 (23,1-39,9) кг/м^2.

Средняя площадь пищеводного отверстия диафрагмы составила 37,5 ± 15,6 (21,7-75,4) см^2.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. *M* – выборочное среднее, *m* – ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение. В обеих группах интраоперационных осложнений не было.

Послеоперационные осложнения имели место у 2-х пациентов (8,3%) из *I* группы: 1 пациент с ателектазами с лихорадкой и 1 пациент с лихорадкой более 38°*C* и продолжительностью до 3-х суток, относящихся к *I* степени по классификации «*Clavien – Dindo*», а также у 1 пациентки (4,3%) из *II* группы с ателектазами и лихорадкой, относящихся к *I* степени по классификации «*Clavien – Dindo*».

Достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений между группами не было (8,3 против 4,3%; *p*=0,5163; точный критерий Фишера).

Средняя продолжительность операции составила 86,2±12,7 (65-120) минут в *I* группе и 83,3±14,6 (60-110) минут во *II* группе.

Достоверных различий по продолжительности операций между группами выявлено не было (86,2±12,7 против 83,3±14,6; *p*=0,4563; критерий Манна-Уитни).

Средний послеоперационный койко-день составил 6,2±2,4 (2-11) дней в *I* группе и во *II* группе 5,8±1,6 (3-9) дней.

Достоверных различий по послеоперационным койко-дням между группами не было (6,2±2,4 против 5,8±1,6; *p*=0,5371; критерий Манна-Уитни) (табл. 1).

Таким образом, в обеих группах все операции были выполнены успешно, а случаи послеоперационных осложнений без достоверного различия и относились к I степени по классификации «*Clavien – Dindo*». Проспективное рандомизированное исследование может быть продлено с изучением на следующем этапе предварительных результатов (табл. 2).

Таблица 1

Сравнение непосредственных результатов между группами

Показатель	Группа *I* (*n*=22) (*M*±*m*)	Группа *II* (*n*=22) (*M*±*m*)	Значение *p*
Интраоперационные осложнения	0	0	—
Послеоперационные осложнения	2 (8,3%)	1 (4,3%)	0,5163
Продолжительность операции	86,2±12,7 (65-120)	83,3±14,6 (60-110)	0,4563
Послеоперационный койко-день	6,2±2,4 (2-11)	5,8±1,6 (3-9)	0,5371

Таблица 2

Сравнение отдалённых результатов между группами по субъективным и объективным данным

Показатель	Группа *I* (*n*=22) (*M*±*m*)	Группа *II* (*n*=22) (*M*±*m*)	Значение *p*
Рефлюксные симптомы по визуальной аналоговой шкале, баллы	1,1±1,8 (0-6)	0,1±0,3 (0-1)	0,0675
Болевой синдром по визуальной аналоговой шкале, баллы	1,7±1,9 (0-6)	0,2±0,4 (0-1)	0,0022
Дисфагия по визуальной аналоговой шкале, баллы	0,4±0,6 (0-2)	0,4±0,7 (0-2)	0,8203
Внепищеводные симптомы по визуальной аналоговой шкале, баллы	0,5±1,2 (0-4)	0,6±1,1 (0-4)	0,7419
Доля пациентов с внепищеводными симптомами	4 (18,2%)	6 (26,0%)	0,3913
Качество жизни по «*GERD – HRQL*», баллы	3,6±4,1 (0-18)	0,6±1,0 (0-4)	< 0,0001
Удовлетворенность состоянием, да / частично / нет	16/4/2	22/0/0	0,0092
Рефлюкс – эзофагит, Лос-Анджелесская классификация *0/A/B/C/D*	2	0	0,2333
Доля пациентов с пищеводом Баррета	1 (4,5%)	0	0,4889
Индекс «*De Meester*» *I* группа (*n* = 20), II группа (*n* = 20)	18,7±31,1 (3,6-123,5)	4,7±2,8 (0,9-11,6)	< 0,0001
Время пассажа контраста по пищеводу, секунды	3,7±1,0 (3-7)	4,0±1,4 (3-8)	0,4744

По итоговым показателям, по частоте анатомических рецидивов всех видов обнаружена достоверная разница в пользу группы *II* (22,7 против 0,0%; *p*=0,0216; точный критерий Фишера). По частоте симптомного анатомического рецидива и функционального рецидива достоверной разницы выявлено не было (4,5 против 0,0%; *p*=0,4889; точный критерий Фишера). По частоте симптомных анатомических рецидивов достоверной разницы также выявлено не было (13,6 против 0,0%; *p*=0,1085; точный критерий Фишера). Бессимптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив в обеих группах отсутствовали. По частоте бессимптомных анатомических рецидивов достоверной разницы выявлено не было (4,5 против 0,0%; *p*=0,4889; точный критерий Фишера). По частоте симптоматических функциональных рецидивов достоверной разницы обнаружено также не было (4,5 против 0,0%; *p*=0,4889; точный критерий Фишера). Бессимптомные функциональные рецидивы отсутствовали. Пищеводные осложнения и повторные операции в обеих группах отсутствовали (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение отдалённых результатов между группами по итоговым показателям

Показатель	Группа *I* (*n*=22)	Группа *II* (*n*=23)	Значение *p*
Анатомические рецидивы всех видов	5 (22,7%)	0	0,0216
Симптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив	1 (4,5%)	0	0,4889
Симптомный анатомический рецидив	3 (13,6%)	0	0,1085
Бессимптомный анатомический рецидив и функциональный рецидив	0	0	—
Бессимптомный анатомический рецидив	1 (4,5%)	0	0,4889
Функциональные рецидивы всех видов	1 (4,5%)	0	0,4889
Симптоматический функциональный рецидив	1 (4,5%)	0	0,4889
Бессимптомный функциональный рецидив	0	0	—
Длительная функциональная дисфагия	0	0	—
Стриктуры	0	0	—
Повторные операции	0	0	—

Выводы:

1. Двухслойная пластика облегчённым, частично рассасывающимся биокарбоновым сетчатым имплантатом – характеризуется низкой частотой анатомических рецидивов при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы.

2. Кроме того, данная пластика характеризуется и низкой частотой пищеводных осложнений, достоверно ниже по сравнению с «*onlay*» пластикой полипропиленовым сетчатым имплантатом (2,1% против 21,3%, *p*<0,0001).

3. Через 24 месяца после операций была получена статистически достоверная разница в пользу группы с использованием биокарбоновой конструкции по среднему баллу визуальной аналоговой шкалы для болевого синдрома, по среднему баллу качества жизни опросника «*GERD – HRQL*», распределением по удовлетворенности состоянием, средним индексом «*De Meester*» и частотой анатомических рецидивов всех видов.

По другим объективным и субъективным данными и итоговым показателям статистически достоверных различий не получено, в том числе по частоте пищеводных осложнений.

Литература / References

1. Адамян А.А., Бабаев В.Г., Гусева М.Б. Биокарбон, способ его получения и устройство для его осуществления. Патент на изобретение № 2095464, 1997 / Adamyan AA, Babaev VG, Guseva MB. Biokarbon, sposob ego polucheniya i ustrojstvo dlya ego osushhestvleniya [Biocarbon, method of its production and device for its implementation]. Russian Federation patent RU 2095464; 1997. Russian.

2. Максимова К.А. Результаты эндоскопического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Международный журнал экспериментального образования. 2017. № 3 (1). С. 39–41 / Maksimova KA. Rezul`taty` e`ndoskopicheskogo lecheniya gry`zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy` [Results of endoscopic treatment of hiatal hernia]. Mezhdunarodny`j zhurnal e`ksperimental`nogo obrazovaniya. 2017;3(1):39-41. Russian.

3. Розенфельд И.И., Чиликина Д Л. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № 4. С. 82–90 / Rozenfel`d II, Chilikina DL. Ocenka rezul`tatov ispol`zovaniya setchaty`x implantatov pri alloplastike gry`zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy` [Evaluation of the results of the use of mesh implants in alloplasty of the hiatal hernia]. Issledovaniya i praktika v medicine. 2018;5(4):82-90. Russian.

4. Розенфельд И.И. Проблема больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы и результаты применения основных методов их пластики // Анналы хирургии. 2018. Т. 23, № 5. С. 278–284 / Rozenfel`d II. Problema bol`shix i gigantskix gry`zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy` i rezul`taty` primeneniya osnovny`x metodov ix plastiki [The problem of large and giant hiatal hernia and the results of applying the main methods of plastics]. Annaly` xirurgii. 2018;23(5):278-84. Russian.

5. Розенфельд И.И. Сравнительный анализ результатов лечения больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы методами фиксационной и бесфиксационной лапароскопической аллогерниопластики // Анналы хирургии. 2018. Т. 23, № 6. С. 348–353 / Rozenfel`d II. Sravnitel`ny`j analiz rezul`tatov lecheniya bol`shix i gigantskix gry`zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy` metodami fiksacionnoj i besfiksacionnoj laparoskopicheskoj allogernioplastiki [Comparative analysis of the results of treatment of large and giant hernia of the esophageal orifice of the diaphragm using methods of fixation and nonfixing laparoscopic allogeneoplasty]. Annaly` xirurgii. 2018;23(6):348-53. Russian.

6. Broeders J.A., Roks D.J., Ahmed A.U., Draaisma W.A., Smout A.J., Hazebroek E.J. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Annals of surgery. 2017. Vol. 254, № 1. P. 39–47 / Broeders JA, Roks DJ, Ahmed AU, Draaisma WA, Smout AJ, Hazebroek EJ. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Annals of surgery. 2017;254(1):39-47.

7. Furnee E.J.B., Smith C.D., Hazebroek E.J. The use of mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a survey of European surgeons // Surgical laparoscopy, endoscopy and percutaneous techniques. 2015. Vol. 25, № 4. P. 307–311 / Furnee EJB, Smith CD, Hazebroek EJ. The use of mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a survey of European surgeons. Surgical laparoscopy, endoscopy and percutaneous techniques. 2015;25(4):307-11.

8. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study // Archives of surgery. 2005. Vol. 140, № 1. P. 40–48 / Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. Archives of surgery. 2005;140(1):40-8.

9. Priego P., Peres de Oteyza J., Galindo J. Long-term results and complications related to Crurasoft mesh repair for paraesophageal hiatal hernias // Hernia. 2017. Vol. 20, № 1. P. 124–132 / Priego P, Peres de Oteyza J, Galindo J. Long-term results and complications related to Crurasoft mesh repair for paraesophageal hiatal hernias. Hernia. 2017;20(1):124-32.

10. Tan G., Yang Z., Wang Z. Meta – analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on randomized clinical trials // The Australian and New Zealand journal of surgery. 2011. Vol. 81, № 4. P. 246–252 / Tan G, Yang Z, Wang Z. Meta – analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on randomized clinical trials. The Australian and New Zealand journal of surgery. 2011;81(4):246-52.

11. Ward K.C., Costello K.P., Baalman S. Effect of acellular human dermis buttress on laparoscopic hiatal hernia repair // Surgical endoscopy. 2015. Vol. 29, № 8. P. 2291–2297 / Ward KC, Costello KP, Baalman S. Effect of acellular human dermis buttress on laparoscopic hiatal hernia repair. Surgical endoscopy. 2015;29(8):2291-7.

Библиографическая ссылка:

Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л., Сосновский А.А., Чиркин Д.П. Новая методика лапароскопической ненатяжной аллопластики при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы с использованием биокарбонового имплантата // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 34–37. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16693.

Bibliographic reference:

Rosenfeld II, Chilikina DL, Sosnovskiy AA, Chirkin DP. Novaya metodika laparoskopicheskoy nenatyazhnoy alloplastiki pri bol'shikh i gigantskikh gryzhakh pishchevodnogo otverstiya diafragmy s ispol'zovaniem biokarbonovogo implantata [New method of laparoscopic alloplastic frame with large and giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm with the use of the biocarbon implant]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:34-37. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16693. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 38–41

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 38–41

УДК: 612.64 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16645

НУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА – 10 В ПОЗИЦИИ 1082 A/G У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Т.С. ДЖАФАРОВА

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Фараджевой, ул. Басти Багировой, д. 17, г. Баку, AZ1065, Азербайджан, Тел.: (+994 12) 595-30-03, (+994 12) 594-79-25, (+994 12) 596-78-05, e-mail: tarana.c_86@mail.ru

Аннотация. В неонатологии одной из актуальных проблем считается некротический энтероколит, оказывающий значительное влияние на показатели заболеваемости смертности. Некротический энтероколит в кратчайшие сроки может стать причиной таких тяжелых осложнений как сепсис, синдром внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность. В настоящее время в патогенезе некротического энтероколита показывается защитная роль противоспалительного цитокина *İL*-10. Также известно, что течение болезни зависит от генетической системы организма. Так, полиморфизм различных генов цитокинов оказывает влияние на появление и развитие заболеваний в организме. Исследования, проведенные на гене *İL*-10 выявили, что степень выраженности этого гена связано только с нуклеотидным полиморфизмом. ***Цель исследований*** выявить действие единого нуклеотидного полиморфизма гена *İL*-10 в позиции – 1082 *A/G* на продукцию гена у больных с некротическим энтероколитом и изучить связь с некротическим энтероколитом. ***Материалы и методы исследования.*** В исследования были привлечены 53 новорожденных, из которых 36 были с диагнозом некротический энтероколит, а 17 – практические здоровые новорожденные, составившие группу контроль. *İL*-10 определяли в крови методом иммуноферментного анализа, единый нуклеотидный полиморфизм гена *İL*-10 в позиции –1082 *A/G* методом полимеразной цепной реакции длины полиморфизма фрагментов рестрикции. ***Результаты и их обсуждение***. *İL*-10 у больных с некротическим энтероколитом (9,98±0,75 (1,6-18,3)) статистически достоверно отличались от контрольной группы (5,65±0,57 (1,78-11,3)) ($p<0,05$). В промоторной области, представляющий ген *İL*-10 замещение аденина гуанином и у больных некротическим энтероколитом и у здоровых новорожденных способствовало повышению в крови продуктов гена в крови. У гомозигот *AA* генотипа наблюдалось самый низкий уровень *İL*-10, у гетерозигот *AG* генотипа – средний уровень, у гомозигот *GG* генотипа – самый высокий его уровень.

Ключевые слова: некротический энтероколит, интерлейкин-10, единый нуклеотидный полиморфизм.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM AT POSITION -1082 (A/G) IN INTERLEUKIN-10 GENE PROMOTER REGION IN THE NEWBORNS WITH NECROTIC ENTEROCOLITIS

T.S. JAFAROVA

K.Y. Farajova Scientific Research İnstitute of Pediatrics, 17, Basti Baghirov Str., Yasamal District, Baku, AZ1065, Azerbaijan, tel: (+994 12) 595-30-03, (+994 12) 594-79-25, (+994 12) 596-78-05, E-mail: tarana.c_86@mail.ru

Abstract. ***Background:*** Necrotic enterocolitis (NEC) is considered to be one of the topical problems in neonatology, which exerts a significant influence on morbidity and mortality rates. NEC may rapidly lead to many serious complications like septicemia, disseminated intravascular coagulation, etc. Currently, the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10) is stipulated as an agent playing a protective role in the pathogenesis of NEC. It is known that the course of a disease is also dependent on the body's genetic systems. Thus, the polymorphism of different cytokine genes exerts a certain influence on the onset and progress of a disease. The studies on the IL-10 gene have shown that the degree of its expression is related to single nucleotide polymorphisms located in a specific section. ***The research study*** was to investigate the impact of the single nucleotide polymorphism at position -1082 (A/G) in the interleukin-10 gene promoter region on the gene product and to determine the link between such polymorphism and NEC. ***Materials and methods:*** The study population included 53 newborns, 36 of which were diagnosed with NEC, while the remaining 17 healthy newborns were allocated to the control group. We used the immunoenzyme analysis for the detection of IL-10 and PCR RFLP (Polymerase chain reaction-Restriction fragment length polymorphism) method for the Single Nucleotide Polymorphism at position -1082 (A/G) in the Interleukin-10 gene. ***Results:*** In the NEC group (9,98±0,75 (1,6-18,3)), IL-10 was significantly different from the control group (5,65±0,57 (1,78-11,3)) ($p<0,05$). The substitution of adenine for a guanine in the studied promoter region of IL-10 resulted in the increase of the gene product both in healthy newborns and in those with the NEC diagnosis. Levels of IL-10 in homozygous dominant AA genotype (lowest level), heterozygous AG genotype average level) and homozygous GG genotype (highest level) individuals were determined.

Keywords: Necrotic Enterecolitis, Interleukin-10, Single Nucleotide Polymorphism.

Некротический энтероколит (НЕК) является одним из самых тяжелых гастроинтестинальных заболеваний новорожденных и в особенности недоношенных детей. В настоящее время, несмотря на повышение уровня ухода за недоношенными, участились случаи НЕК. НЕК в короткие сроки может способствовать развитию серьезных осложнений – сепсиса синдрома внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности. На фоне осложнений появляется необходимость длительного лечения. У 20-40% больных требуется хирургическое вмешательство. Летальность от НЕКа колеблется в пределах 20-30%. Летальность после оперативного вмешательства еще выше [1,2].

Актуальность проблемы объясняется малоизученностью причин и патогенеза заболевания. В настоящее время в патогенезе НЕК важную роль определяют провоспалительным и противоспалительным цитокинам. Доказано защитная роль противоспалительных цитокинов типа *İL*-10 при гастроинте-

стинальных заболеваниях. Показано как защитный реакция против повреждения кишок усиление противоспалительного ответа и повышение содержания *İL*-10 в плазме и тканях. Также наблюдается связь между повышением экспрессии информационной *рибонуклеиновой кислоты* (иРНК) этих цитокинов в поврежденной кишечной ткани и снижением повреждения тканей [3,4].

Иммунорегуляторный цитокин *İL*-10 – гомодимер с молекулярным весом 36 *kDa*, состоит из 178 аминокислот. Концентрация *İL*-10, циркулирующего в крови здоровых людей приблизительно составляет 0,*5pg/ml*. Основная функция *İL*-10 – иммуносупрессия и противовоспалительное действие. Участвует в гомеостатическом регулировании клеточного иммунитета. *T* лимфоциты, *İL*-10 синтезируется *B* лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, естественными киллерами, эозинофилами и дендритными клетками. Он участвует в организации *T* и *B* лимфоцитов, тем самым регулируя функцию иммунной системы. Препятствует синтезу различных цитокинов из *T*-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [5,6]. *İL*-10 ингибируя активацию *нуклеарного фактора kappaБ* (*NFkB*) также оказывает ингибирующее действие на макрофаги, одновременно снижает синтез воспалительных цитокинов *IL-1 σ и β, IL-6) и IL-8 в T хелпер 1 (Th1)* клетках. Научные исследования показывают, что у новорожденных по сравнению со зрелыми людьми снижение выделения *İL*-10. Бесконтрольный усиленный синтез провоспалительных цитокинов и склонность к повреждению тканей в течении продолжительного времени после острого воспалительного процесса у недоношенных по сравнению с новорожденными связывают с меньшим синтезом этого цитокина [7]. В исследованиях проведенных на гене *İL*-10 было выявлено, что степень выраженности этого гена связана единственным нуклеотидным полиморфизмом в специальном участке гена. Ген *IL*-10 расположен на *q*31-32 участке 1-ой хромосомы. В промоторной части этого гена (-1082 участок *A/G*, -819 участок *C/T*, -592 участок *C/A*) был выявлен единый нуклеотидный полиморфизм. С целью выявления фенотипического действия этих полиморфных частей в стимулированных лимфоцитах определяли уровень *İL*-10. В результате исследований было показано их действие на единый нуклеотидный полиморфизм продукта гена в позиции 1082 *A/G* [8].

Цель исследования – выявить действие единого нуклеотидного полиморфизма гена *İL*-10 в позиции -1082 *A/G* на продукцию гена у больных с некротическим энтероколитом и изучить связь с некротическим энтероколитом.

Материалы и методы исследования. В исследования были привлечены 53 новорожденных. Из них 36 новорожденных получали лечение по поводу НЕК в отделении реанимации *Научно-исследовательского института педиатрии* (НИИП) им. К. Фараджовой, а 17 здоровых новорожденных составляли контрольную группу. Средний гестационный возраст новорожденных в контрольной группе составлял 36,5±0,4 недель, а группе НЕК – 36,1±0,2 неделя. Средняя масса тела новорожденных в контрольной группе составляла 2850±169,5 гр, а в группе НЕК – 2390±80,9 гр.

Иммунологические исследования проводились иммунологической лаборатории клинико-диагностического отделения НИИП методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) на полностью автоматизированном анализаторе *Elisys UNO–Human İFA* при длине волны 450 *nm*.

Исследование *İL*-10 в плазме периферической крови новорожденных проводили на аппарате «*İL-10 EASIA (DİA Source. Louvain is-Neuve Belgium)*» с использованием стандартных наборов реактивов. Уровень цитокинов определяли в соответствии с протоколом производителя.

Исследование единого нуклеотидного полиморфизма гена *İL*-10 в позиции – 1082 *A/G* проводили методом п*олимеразной цепной реакции длины полиморфизма фрагментов рестрикции* (ПЦР-ДПФР*)* в Институте генетических ресурсов НАНАзербайджана. С этой целью пробы крови новорожденных собирались в специальные пробирки, обработанные раствором *EDTA* и сохранялись при температуре -20*ºC*. Из собранных проб крови производили экстракцию ДНК методом *Spin-Colon* набором реактивов *HiPurA™ (Catalog Number: MB504)*. Качество и количество ДНК проверяли на аппарате nanadrop по программе nanadrop. Изучение единого нуклеотидного полиморфизма гена *İL*-10 в позиции -1082 *A/G* проводили с помощью специфического праймер

F:5´CCAAGACAACACTACTAAGGCTCCTTT3'
R:5´GCTTCTTATATGCTAGTCAGGTA3 методом ПЦР-ДПФР. Каждое ПЦР объемом 25*µl* состоял из 2 *µl* ДНК, 2,5 *µl* 10 Буффера, 2*µl* $MgCl_2$, 0,25 *µl d*НТФ, 0,5 *µl F* praymer, 0,5 *µl R* praymer, 17 *µl* H_2O və 0,25 *µl Taq* фермента полимеразы. Стадии ПЦР проводились в требуемой последовательности. На первом этапе проводили денатурацию ДНК при температуре 95*ºC* в течении 3-х минут, на 3-ей стадии – 94*ºC* 45 сек, присоединение – 60*ºC* 45 сек, 72*ºC* 1минута – цикл спина к спине и завершалось процедура 1 циклом 72ºC 5 мин. После амплификацированный реакцией цепной полимеризации ДНК при помощи «разрывающих» ферментов разделялись на фрагменты, подвергались электрофорезу на агарозной гели (2%) в буфере из смеси *Tris* – ацетата и *EDTA*, и наконец окрашивались 0,05% раствора этидия бромида.

Для каждого новорожденного, включенного в данное исследование были открыты индивидуальные карты осмотра, для каждого показателя вычислены среднее значение (*M*) и его средняя погрешность, показаны минимальная и максимальная показатели. Проведена статистическая обработка данных с вычислением методом *Pirsonun χ2* (*xi*-квадрат) и 5% достоверности ($p<0,05$). С учетом количества показателей в группах с целью уточнения получен-

ных результатов были применены непараметрические методы *ANOVA, Mann Whitney U, Univarite Analysis of Variance).*

Статистическую обработку частоту полиморфных аллелей гена *IL*-10 в исследуемой позиции в НЕК и контрольной группах проводили при помощи теста *SPSS* компьютерной программы.

Результаты и их обсуждение. После разделения на фрагменты ПЦР с участием ретрикционных ферментов материалов ДНК гена *İL*-10 в позиции -1082, на агарозной гели были получены у А гомозитных особей 2 фрагмента ДНК с длиной 280 п.о и 97 п.о, у *G* гомозиготных особей – 3 фрагмента ДНК с длиной 253 п.о, 97 п.о и 27 п.о и у гетерозиготных особей – 3 фрагмента ДНК с длиной 280 п.о 253 п.о и 97 п.о (рис.1).

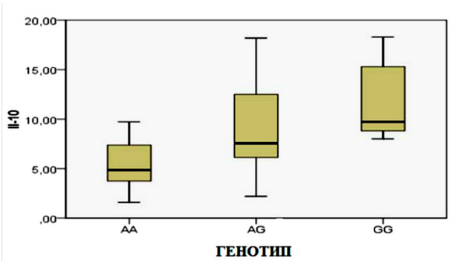


Рис. 1. Действие генотипа, выявленного в позиции 1082 гена *İL*-10 на уровень *İL*-10 у здоровых и больных НЕК новорожденных

При изучении уровня *İL*-10 было выявлено, что в группе НЕК по сравнению с контрольной группой произошло статистически достоверное повышение уровня *İL*-10 (табл. 1).

ждать, что содержание *İL*-10 у гомозиготных особей *AA* генотипа был на наиболее низком, у гетерозиготных особей *AG* генотипа на среднем, у гомозиготных особей *GG* генотипа на самом высоком уровне.

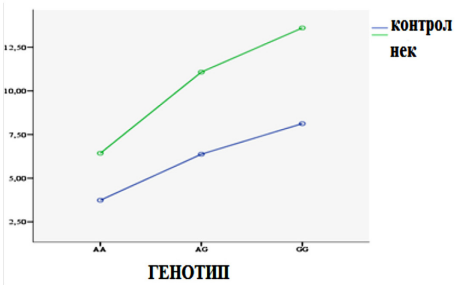


Рис. 2. Действие генотипа, выявленного в позиции 1082 гена *İL*-10 на продуктивность гена с учетом групп здоровых и больных новорожденных

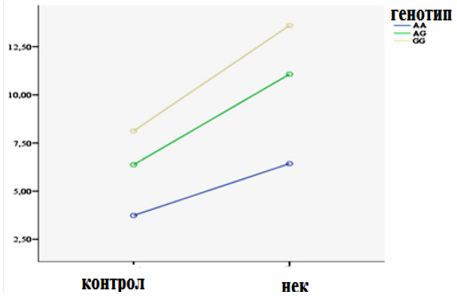


Рис. 3. Уровень *İL*-10 в контрольной и НЕК группах с учетом генотипа

Статистический анализ данных с учетом результатов обеих групп, выявил, что в группе НЕК и в группе здоровых у гомозиготных особей носителей *AA* аллелей уровень *İL*-10 был низким, а у гомозиготных особей носителей *GG* аллелей уровень *İL*-10 был высоким.

Таким же образом проведенный статистический анализ выявил, что у гомозиготных особей носителей *AA* аллелей по сравнению с гомозиготными особями носителями *GG* аллелей уровень *İL*-10 оказался на более высоком уровне (рис. 3).

Таблица 1

Определение уровня *IL*-10 в плазме крови новорожденных и пациентов с НЭК

Цитокин	Группы	Число больных	Средний показатель	Стандарт. погрешность	95% интервал достоверности		СИ границы		Показатель достоверности
							Min	*Max*	*P*
İL-10 *(ng/l).*	Контроль	17	5,65	0,57	4,43	6,87	1,78	11,30	*P*<0,001
	НЕК	36	9,98	0,75	8,47	11,49	1,60	18,30	
	Всего	53	8,59	0,60	7,38	9,80	1,60	18,30	

Таблица 2

Действие полиморфных вариантов аллелей, выявленных в позиции1082 гена *İL*-10 на уровень *İL*-10 у здоровых и больных новорожденных

Цитокин	Группы	Число больных	Средний показатель	Стандарт. погрешность	95% интервал достоверности		**СИ границы**		Показатель достоверности
							Min	***Max***	***P***
İL-10 *(ng/l).*	*AA*	15	5,35	0,69	3,87	6,83	1,60	9,73	***P*<0,05**
	AG	25	9,38	0,86	7,61	11,15	2,20	18,20	
	GG	7	12,04	1,57	8,19	15,89	8,01	18,30	
	Всего	47	8,49	0,65	7,19	9,79	1,60	18,30	

В том числе замещение аденина гуанином в исследуемой промоторном участке гена *İL*-10 в позиции 1082 и у здоровых и у больных НЕК новорожденных способствовало повышению содержания белка *İL*-10. Так, на основании полученных данных можно утверждать, что содержание *İL*-10 у гомозиготных особей *AA* генотипа был на наиболее низком, у гетерозиготных особей *AG* генотипа на среднем, у гомозиготных особей *GG* генотипа на самом высоком уровне.

Известно, что *İL*-10 – цитокин, оказывающий обратно регуляторное многостороннее действие на иммунную систему. Основные направления его действия синтеза таких важных факторов воспалительного процесса как *интерлейкин 1β* (*İL-1β*), *фактор некроза опухоли* (ФНО), *интерферон гамма* (*İNF-γ*), *гранулоцит макрофаг-колония стимулирующий фактор (GM-CSF*), *индуцированная синтетаза оксида азота* (*iNOS*) и *циклооксигеназа -2* (ЦОГ-2), тормозя тем самым воспалительный процесс. Он ингибирует ко-

стимулирующие молекулы макрофагов противодействует участию макрофагов в *T*-клеточной активации, тем самым направляя иммунный ответ по *Th*2 типу, регулирует воспалительный процесс [9-11]. По полученным результатам повышенный уровень *İL*-10 в группе НЕК по сравнению с контрольной группой мы связываем с регуляторным иммунным ответом на воспалительный процесс в группе НЕК. Обращает внимание то, что у некоторых больных НЕК с ухудшением клинической картины НЕК снижается уровень *İL*-10. У этих больных НЕК недостаток *İL*-10 предположительно вызывает стремительное развитие НЕК. Так, в исследовании было показано, что воспалительные процессы толстого кишечника связаны с низким уровнем *İL*-10. В тоже время показано, что различие в продукции *İL*-10 у различных людей 50-70% случаях связано с генетическими факторами. Так, синтезированные цитокины не депонируются в организме. Их синтез начинается с транскрипции гена и иРНК имеет короткую жизнь [12]. В последнее время наличие нуклеотидных полиморфизмов локализованных в регуляторных участках гена и воздействие на активность их транскрипции– одна из актуальных научно-практических проблем. Исследования, проведенные на генах *İL*-10 выявили, что выраженность этого гена связано с единственным полиморфизмом в определенной позиции гена. По результатам, проведенных нами исследований можно прийти к заключению, что цитокин *İL*-10 обладает важной роль в патогенезе НЕК и может оцениваться как диагностический маркер. По сравнению с группой здоровых новорожденных у больных НЕК 2-х кратное повышение уровня *İL*-10 и продолжающееся повышение его уровня в соответствии осложнением клинического течения НЕК связано с ответной реакцией организма на воспалительный процесс. У больных НЕК в соответствии с единым нуклеотидным полиморфизмом в позиции 1082*A/G* обычно более низкий уровень *İL*-10 у особей носителей *AA* аллели, по сравнению с особями носителями *GG* аллели, становится причиной недостаточности *İL*-10, бесконтрольности воспалительного процесса и более глубокого повреждения кишечной мукозы.

Литература / References

1. Thyoka M. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality // European Journal of Pediatric Surgery. 2012. Vol. 22, №1. P. 8–12 / Thyoka M. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. European Journal of Pediatric Surgery. 2012;22(1):8-12.

2. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis // N Engl J Med. 2011. Vol. 364 . P. 255–264 / Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 2011:364:255-64.

3. Erika C. Claud. Neonatal Necrotizing Enterocolitis – Inflammation and Intestinal Immaturit Antiinflamm Antiallergy Agents // Med Chem. 2009. Vol. 8, N3. P. 248–259 / Erika C. Claud. Neonatal Necrotizing Enterocolitis –Inflammation and Intestinal Immaturit Antiinflamm Antiallergy Agents. Med Chem. 2009;8(3):248-59.

4. Frost B.L., Jilling T., Caplan M.S. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal NEC // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, N2. P. 100–106 / Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal NEC. Semin Perinatol. 2008;32(2):100-06.

5. Moore K.W., Malefyt R.W., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 ve the Interleukin-10 receptor // Annu Rev Immunol. 2001. Vol. 19. P. 683–765 / Moore KW, Malefyt RW, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 ve the Interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol. 2001;19:683-765.

6. Mocellin S., Panelli M.C., Wang E., Nagorsen D., Marincola F.M. The dual role of IL-10 // Trends Immunol. 2003. Vol. 24. P. 36–43 / Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM. The dual role of IL-10.Trends Immunol. 2003;24:36-43.

7. Martin C.R., Walker W.A. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis // Semin Fetal Neonatal Med. 2006. Vol. 11. P. 369–377 / Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11:369-77.

8. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D., Lazarus M. An Investigation of Polymorphism in The Interleukin-10 Gene Promoter // Euro J Immunogen. 1997. Vol. 24. P. 1–8 / Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M. An Investigation of Polymorphism in The Interleukin-10 Gene Promoter. Euro J Immunogen. 1997;24:1-8.

9. Abbas A.K., Lichtman A.H., Poper J.S. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company, 1994. P. 240–261 / Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company; 1994.

10. Hui, Lei M.S., Dai, Yi M.D. Immunoregulation effects of different γδT cells and toll-like receptor signaling pathways in neonatal necrotizing enterocolitis // Medicine: 2017. Vol. 96, Issue 8. P. e6077 / Hui, Lei MS, Dai, Yi MD. Immunoregulation effects of different γδT cells and toll-like receptor signaling pathways in neonatal necrotizing enterocolitis. Medicine. 2017;96(Issue 8):e6077.

11. Thomas Benkoe, Suzann Baumann, Manfred Weninger, Mario Pones Comprehensive Evaluation of 11 Cytokines in Premature Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis // Journal PLOS ONE Published. 2013. March 5 / Thomas Benkoe, Suzann Baumann, Manfred Weninger, Mario Pones Comprehensive Evaluation of 11 Cytokines in Premature Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis. Journal PLOS ONE Published. 2013: March 5.

12. Kotlarz D., Beier R., Murugan D. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 347–343 / Kotlarz D, Beier R, Murugan D. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. Gastroenterology. 2012;143:347-3.

Библиографическая ссылка:
Джафарова Т.С. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим энтероколитом // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 38–41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16645.

Bibliographic reference:
Jafarova TS. Nukleotidnyy polimorfizm gena interleykina – 10 v pozitsii 1082 A/G u novorozhdennykh s nekroticheskim enterokolitom [Single nucleotide polymorphism at position -1082 (a/g) in interleukin-10 gene promoter region in the newborns with necrotic enterocolitis]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:38-41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16645. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 42–46

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 42–46

УДК: 616-001.4-002.3-085]-092.9 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16664

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИЕЙ С МИРАМИСТИНОМ И МЕТРОНИДАЗОЛОМ

А.Ю. ГРИГОРЬЯН[*], С.И. ТИГАНОВ[**], А.И. БЕЖИН[*], Б.С. СУКОВАТЫХ[*], Ю.Ю. БЛИНКОВ[*], Т.А. ПАНКРУШЕВА[*], Л.В. ЖИЛЯЕВА[*]

[*]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

[**]Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ул. Пирогова, д. 14, г. Курск, 305035, Россия

Аннотация. ***Цель исследования*** **–** оценить течение раневого процесса с локальным воздействием на гнойную рану комбинации мирамистина и метронидазола на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы. ***Материалы и методы исследования***. Эксперимент выполнен на 180 крысах породы Вистар, которым моделировалась гнойная рана площадью около 250 мм^2. Животные были разделены на четыре группы: контрольная группа (без лечения), группа сравнения (лечение проводилось с помощью диоксометилтетрагидропиримидиновой мази с хлорамфениколом), первая экспериментальная группа (лечение проводилось с использованием комбинации мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), вторая экспериментальная группа (лечение проводилось с помощью комбинации мирамистина и метронидазола на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (патент на изобретение РФ 2542376)). В ходе эксперимента *in vitro* был определен спектр антимикробной активности исследуемых препаратов. В эксперименте *in vivo* определяли площадь раны, процент уменьшения площади раны, скорость заживления, степень обсемененности раны. Была проведена морфометрия раневых клеток (определяли количество фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов) с последующим расчетом клеточного индекса. Полученные данные были обработаны статистически. ***Результаты и их обсуждение***. Исследуемые комбинации показали широкие зоны задержки роста по отношению ко всем исследованным тест-штаммам микроорганизмов: *St. aureus, E.coli, Bac. cereus, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans*. Процент уменьшения площади ран к 10-му дню составил: в контрольной группе – 57 (51,8; 57,7)%, в группе сравнения – 77,1 (76; 80,1)%, в первой опытной группе – 94,3 (93,7; 95,8)%, во второй опытной группе – 88,9 (88,1; 89,8)%. Максимальная скорость заживления отмечена в первой опытной группе на срок 3-5 дней – 17,4 (12,7; 20,3)%/сут. Обсемененность ран в первый день после моделирования составило примерно 14,5$\cdot$10^7 КОЕ/г во всех группах. К 10-му дню минимальная контаминация наблюдалась во второй опытной группе – 1,2 (1,1; 1,2)$\times$10^4 КОЕ/г. При морфометрии клеточного состава ран общее количество гранулоцитов и лимфоцитов уменьшалось относительно фибробластов и макрофагов, что указывало на переход фазы воспаления в фазу регенерации, что наиболее четко было выражено во второй опытной группе. ***Заключение***. Исследование показало высокую эффективность комбинации мирамистина и метронидазола с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы при лечении гнойных ран в эксперименте. Использование этой комбинации возможно на первом и втором этапах процесса заживления ран.

Ключевые слова: гнойная рана, лечение ран, гнойно-воспалительный процесс, лечение ран под повязкой, мирамистин, метронидазол, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, фазы раневого процесса.

TREATMENT OF PURULENT WOUNDS WITH AN ORIGINAL COMBINATION WITH MIRAMISTIN AND METRONIDAZOLUM

A.YU. GRIGORYAN[*], S.I. TIGANOV[**], A.I. BEZHIN[*], B.S. SUKOVATYKH[*], YU.YU. BLINKOV[*], T.A. PANKRUSHEVA[*], L.V. ZHILYAEVA[*]

[*]Kursk State Medical University, K. Marx Str., 3, Kursk, Kursk region, 305041, Russia

[**]Kursk City Clinical Hospital for Emergency Medicine, Pirogov Str., 14, Kursk, Kursk region, 305035, Russia

Abstract. ***The research purpose*** was to evaluate the course of the wound process with local effects on the purulent wound of a combination of Miramistin and Metronidazolum based on the sodium carboxymethylcellulose. ***Materials and methods***. The experiment was performed on 180 Wistar rats. The area of the purulent wound was about 250 mm^2. Animals were divided into four groups: control group (without treatment), comparison group (treatment was performed with dioxomethyltetrahydropyrimidine ointment with chloramphenicolum), the first experimental group (treatment was carried out with a combination of Miramistin based on the sodium carboxymethylcellulose), second experimental group (treatment was carried out with a combination of Miramistin and Metronidazolum based on the sodium carboxymethylcellulose (Russian patents for invention 2542376)). During the experiment in vitro the spectrum of antimicrobial activity of the studied drugs was determined. In an experiment in vivo the area of the wounds, the percentage of reduction in the area of the wounds and the healing rate were determined. Wound contamination was assessed. Wound cell morphometry was performed (determined the number of fibroblasts, macrophages, lymphocytes and granulocytes) followed by cell index calculation. The data obtained were statistically processed. ***Results***. The studied drugs showed wide zones of growth inhibition in relation to all studied test strains of microorganisms: *St. aureus, E. coli, Bac. cereus, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans*. The percentage reduction in the area of wounds by the 10th day was: in the control group - 57 (51.8; 57.7)%, in the comparison group – 77.1 (76; 80.1)%, in the first experimental group – 94.3 (93.7; 95.8)%, in the second experimental group – 88.9 (88.1; 89.8)%. The maximum healing rate was noted in the first experimental group for a period of 3-5 days – 17.4 (12.7; 20.3) % per day. Contamination of wounds at the first day after the simulation was approximately 14.5*10^7 CFU/g in all groups. By the 10th day mini-

mum contamination was observed in the second experimental group – 1.2 (1.1; 1.2)*10^4 CFU/g. During morphometry of the cellular composition of wounds, the total number of granulocytes and lymphocytes decreased relative to fibroblasts and macrophages, this indicated the transition of the phase of inflammation to the phase of regeneration, it was most clearly expressed in the second experimental group. ***Conclusion.*** The study showed the high effectiveness of the combination of Miramistin and Metronidazolum with sodium carboxymethylcellulose in the treatment of purulent wounds in the experiment. The use of this combination is possible in the first and second phase of the wound healing process.

Keywords: purulent wound, treatment of wounds, purulent-inflammatory process, bandage wound treatment, Miramistin, Metronidazolum, sodium carboxymethylcellulose, phases of the wound process.

Введение. Гнойно-воспалительные процессы кожного покрова и подлежащих мягких тканей занимают лидирующую позицию в структуре стационарного и амбулаторно звена и составляют от 15 до 62% среди всех пациентов хирургического профиля [1,3,9]. Нагноение послеоперационных ран является наиболее частым осложнением в хирургических стационарах и составляет 46,6-61,1% от общего числа осложнений [2,9]. Кроме того, актуальность представленной проблемы обостряется ввиду того, что у многих штаммов патогенных и условно-патогенных возбудителей раневой инфекции развивается резистентность к антибиотикам [4]. Так, многоцентровые российские исследования показали, что частота метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2011-2012 гг. достигала 66,9% [7]. Несмотря на, имеющийся арсенал современных [1], в том числе аппаратных средств для активного ведения больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей, основным методом лечения на сегодня остается местное воздействие на рану под повязкой [2,3,6,10]. В связи с вышеизложенным, считаем необходимым постоянно совершенствовать процесс лечения, изменяя комбинации лекарственных веществ, входящих в состав средств для местного воздействия на рану, экспериментировать с основами для иммобилизации активных компонентов, что может положительно влиять на пролонгированное воздействие на очаг раневой инфекции.

Цель исследования – изучить в сравнительном аспекте течение раневого процесса при местном воздействии на гнойную рану комбинации мирамистина и метронидазола на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Материалы и методы исследования. Изучаемые комбинации и официнальный препарат сравнения были подвергнуты микробиологическому исследованию, которое заключалось в оценке их противомикробной активности *in vitro* в отношении наиболее распространенных возбудителей инфекции кожи и подлежащих мягких тканей. Было выполнено по 6 серий экспериментов с каждым штаммом микроорганизмов стандартным диско-диффузионным методом [4].

Экспериментальная модель гнойной раны (методика П.И. Толстых) [8] была выполнена 180-ти особям крыс породы Вистар. Площадь моделируемой раны составляла около 250 мм^2, впоследствии подопытные животные были разделены на четыре группы:

Контрольная группа (30 крыс) – представляла собой нелеченую модель гнойной раны;

Сравнения (30 крыс) – лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом;

Первая опытная группа (60 крыс) – лечение проводилось комбинацией мирамистина и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (*Na*КМЦ);

Вторая опытная группа (60 крыс) – лечение проводилось комбинацией мирамистина и метронидазола на основе *Na*КМЦ (патент РФ на изобретение № 2542376).

Все животные содержались в виварии Курского государственного медицинского университета на стандартном пищевом рационе, доступ к воде свободный. Во всех группах смена повязки осуществлялась один раз в день в течение 15 суток. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета от 05.11.2013г. протокол №2.

По методике Л.Н. Поповой [6] фиксировались изменения планиметрических показателей (площадь ран, *процент уменьшения площади* (ПУП) ран, *скорость заживления* (СЗ)) на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е, 15-е сутки наблюдения.

Степень обсемененности ран определяли по стандартной методике путем посева суспензированной ткани участка раны газонным методом, с последующим подсчетом *колониеобразующих единиц* (КОЕ/г) [4].

Морфометрию клеточного состава ран проводили после забора материала (участка раны) и изготовления микропрепарата с окраской гематоксилином и эозином, фиксировали количество фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов (в %), с последующим расчетом *клеточного индекса* (КИ), как отношение суммы фибробластов и макрофагов к сумме лимфоцитов и гранулоцитов [5].

Была проведена статистическая обработка (*Microsoft Excel* 2010 и *Statistica v.* 6.0), цифровые признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (*Me*(25;75)). При множественном сравнении использовали *Kruskal-Wallis test*, с последующим сравнением средних рангов по группам. Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Из данных представленных в табл. 1 следует, что зоны задержки роста при применении опытных комбинаций и диоксометилтетрагидропиримидиновой мази с хлорамфениколом превосходили раствор мирамистина в отношении Грам (+) и Грам (-) микроорганизмов. В отношении *Bac. cereus ATCC 10702* и *Candida albicans*

ATCC 885-653 максимальная зона задержки роста наблюдалась при использовании комбинации Метронидазол + *Na*КМЦ + Мирамистин, отличия от официнальных препаратов статистически достоверны. По остальным штаммам микроорганизмов достоверных отличий между диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом и Метронидазол + *Na*КМЦ + Мирамистин выявлено не было.

их от контрольной группы и группы сравнения.

Максимальная скорость заживления наблюдалась в первой опытной группе на 3-5 сутки (табл. 3). Следует отметить, что в группе сравнения и второй опытной группе наблюдалось снижение СЗ на 5-8 сутки, но на отрезке 8-10 сутки вновь происходило увеличение СЗ почти в 2 раза.

Таблица 1

Зона задержки роста в мм, *n*=6, *Me* (25;75)

Комбинации	*St. aureus ATCC* 6538-*P* Грам (+)	*E. coli ATCC* 25922 Грам (-)	*Bac. cereus ATCC* 10702 Грам (+)	*Proteus Vulgaris* Грам (-)	*Pseudomonas aeruginosa ATCC* 9027 Грам (-)	*Candida albicans ATCC* 885-653
Мирамистин раствор 0,01%	5,5 (5; 6)	10 (9,3; 10,8)	9 (8,3; 9,8)	5,5 (5; 6)	9 (8,3; 9,8)	12 (10,5; 12,8)
Мирамистин + *Na*КМЦ (опытная комбинация 1)	15 (15; 15,8)**	18 (17,3; 18,8)	22,5 (21,3; 23,8)*	12 (11,3; 13,5)**	25 (24,3; 25)*	26,5 (26; 27,8)*,**
Метронидазол + *Na*КМЦ + мирамистин (опытная комбинация 2)	28,5 (28; 29,8)*	29,5 (28,3; 30)*,***	27,5 (25,5; 28)*,**	25 (24,3; 25)*	25 (24,3; 27,3)*	27,5 (26,3; 28,8)*,**
Диоксометилтетрагидропиримидиновая мазь с хлорамфениколом	30 (29,3; 30,8)*	26,5 (26; 27,8)*	22 (20,5; 22,8)*	26 (25,3; 26,8)*	27 (24,8; 27,8)*	11,5 (11; 12,8)

Примечание: * – *p*=0,042 и менее, при сопоставлении мирамистин раствор с остальными комбинациями; ** – *p*=0,048 и менее, при сопоставлении диоксометилтетрагидропиримидиновой мази с хлорамфениколом с опытными комбинациями; *** – *p*=0,031 при сопоставлении опытных комбинаций между собой

Таблица 2

Динамика площади ран (мм^2) и ПУП ран (%), *Me* (25;75)

Группа	Показатель	1 сутки	3 сутки	5 сутки	8 сутки	10 сутки	15 сутки
Контроль	*S* ран (мм^2)	250 (245,3; 254) *n*=30	220 (220; 225) *n*=25	175 (168,8; 180) *n*=20	130 (128; 135) *n*=15	110 (110; 118,8) *n*=10	70 (65; 75) *n*=5
	ПУП ран (%)		13,5 (10,2; 14,7) *n*=25	31,1 (29,3; 34,2) *n*=20	49 (46,5; 50,2) *n*=15	57 (51,8; 57,7) *n*=10	72,5 (71,2; 74) *n*=5
Сравнения	*S* ран (мм^2)	250 (250; 253) *n*=30	200 (196; 205)* *n*=25	138,5 (131,5; 142,8) *n*=20	103 (100; 108) *n*=15	57 (49,5; 60) *n*=10	29 (28; 31) *n*=5
	ПУП ран (%)		20,9 (18; 22)* *n*=25	44,8 (42,9; 47,8) *n*=20	59,2 (56,8; 60,2) *n*=15	77,1 (76; 80,1) *n*=10	88,3 (87,6; 88,8) *n*=5
Опытная 1	*S* ран (мм^2)	250 (250; 252) *n*=60	179 (160,8; 194,3)*,** *n*=50	89 (79; 100,3)*,** *n*=40	46 (39; 50)*,** *n*=30	14,5 (10,8; 16,3)*,** *n*=20	5 (4; 5,8)* *n*=10
	ПУП ран (%)		29,4 (23,2; 36,7)*,** *n*=50	65,6 (59,9; 67,9)*,** *n*=40	82,1 (80,3; 84,6)*,** *n*=30	94,3 (93,7; 95,8)*,** *n*=20	98 (97,7; 98,5)* *n*=10
Опытная 2	*S* ран (мм^2)	251 (250; 253) *n*=60	176,5 (168; 183,8)*,** *n*=50	121 (111,8; 130)*,*** *n*=40	79 (70,3; 84,8)*,**,*** *n*=30	28,5 (25,8; 30,3)*,**,*** *n*=20	1 (1; 1,8)*,** *n*=10
	ПУП ран (%)		30,4 (27,2; 33,9)*,** *n*=50	52,4 (48,6; 55,9)*,**,*** *n*=40	69 (66,5; 72,3)*,**,*** *n*=30	88,9 (88,1; 89,8)*,**,*** *n*=20	99,6 (99,3; 99,6)*,** *n*=10

Примечание: * – *p*=0,022 и менее, при сопоставлении контрольной группы с остальными группами; ** – *p*=0,039 и менее, при сопоставлении группы сравнения с опытными группами; *** – *p*=0,002 и менее, при сопоставлении опытной группы 1 с опытной группой 2

Во всех группах в процессе терапии происходило уменьшение площади ран и, соответственно, увеличение ПУП ран (табл. 2). Уже к 10 суткам в опытных группах ПУП ран составлял 90%, что достоверно отличало

При клинической оценке течения раневого процесса было отмечено, что в ранах начинали визуализироваться грануляции: в контрольной группе на 11 (10; 11) сутки, в группе сравнения на 8 (7,5; 9)

сутки, в первой опытной группе на 7 (6; 7) сутки, а во второй опытной группе на 6 (6; 7) сутки (отличия от группы сравнения и контрольной статистически значимые). Краевая эпителизация ранее всего отмечалась во второй опытной группе (на 7,5 (7; 8) сутки) и в первой опытной группе (8 (7; 8) сутки), что достоверно быстрее, чем в группе сравнения (10 (9; 10) сутки) и контрольной группе (10 (9; 11) сутки).

Таблица 3

Скорость заживления ран (%/сутки), *Me* (25;75)

Группа	1-3 сутки	3-5 сутки	5-8 сутки	8-10 сутки	10-15 сутки
Контроль	5 (3,9; 6,3) *n*=25	8,8 (7,5; 10,8) *n*=20	5,8 (4,6; 6,7) *n*=15	3,9 (3; 4,9) *n*=10	3,7 (2,7; 3,8) *n*=5
Сравнения	10,4 (9,2; 11,4)* *n*=25	12,6 (10,5; 14) *n*=20	4,9 (3,3; 5,3) *n*=15	10,1 (8,7; 11,2)* *n*=10	2 (2; 2,2) *n*=5
Опытная 1	14,2 (11,6; 17,1)*,** *n*=50	17,4 (12,7; 20,3)* *n*=40	5,6 (4,1; 7,5) *n*=30	6,3 (4,7; 7,1)** *n*=20	0,7 (0,5; 0,8)* *n*=10
Опытная 2	14,8 (13,4; 16,6)*,** *n*=50	10,9 (9,6; 12,6)*** *n*=40	5,6 (4,9; 6,3) *n*=30	10,3 (8,5; 11,2)*,*** *n*=20	2,1 (1,9; 2,3)*** *n*=10

Примечание: * – *p*=0,012 и менее, при сопоставлении контрольной группы с остальными группами; ** – *p*=0,005 и менее, при сопоставлении группы сравнения с опытными группами; *** – *p*=0,007 и менее, при сопоставлении опытной группы 1 с опытной группой 2

Таблица 4

Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, Me(25;75)

Группа	1 сутки	3 сутки	5 сутки	8 сутки	10 сутки
Контроль	14,5 (13,7; 15,9) $\times10^7$	8,8 (8,1; 9) $\times10^7$	5 (4,9; 5,1) $\times10^7$	4 (3,9; 4,2) $\times10^6$	3,8 (3,6; 4,1) $\times10^6$
Сравнения	14,4 (13,9; 15,3) $\times10^7$	1,7 (1,4; 2,3) $\times10^7$	1,7 (1,6; 1,7) $\times10^6$	1,4 (1,2; 1,7) $\times10^5$	7,3 (7; 7,8) $\times10^4$
Опытная 1	14,7 (13,8; 15,3) $\times10^7$	1,6 (1,5; 1,6) $\times10^{7*}$	1,4 (1,1; 1,6) $\times10^{6*}$	1 (0,9; 1,1) $\times10^{5*}$	4,2 (3,5; 5,3) $\times10^{4*}$
Опытная 2	14,6 (13,8; 15,6) $\times10^7$	1,3 (1,2; 1,4) $\times10^{7*}$	1,3 (1,2; 1,3) $\times10^{6*}$	0,9 (0,8; 1) $\times10^{5*}$	1,2 (1,1; 1,2) $\times10^{4*,**}$

Примечание: * – *p*=0,042 и менее, при сопоставлении контрольной группы с остальными группами; ** – *p*=0,02 при сопоставлении группы сравнения с опытными группами; при сопоставлении опытной группы 1 с опытной группой 2 достоверных отличий не выявлено

Из представленных данных в табл. 4 следует, что обсемененность ран на первые сутки после моделирования составляла около $14,5 \times 10^7$ КОЕ/г. На протяжении всего срока наблюдения обсемененность ран в опытных группах достоверно отличалась от контрольной группы, чего не отмечалось в группе сравнения. На 10 сутки наблюдения степень обсемененности ран во второй опытной группе статистически достоверно отличалась от группы сравнения и составила 1,2 (1,1; 1,2)$\times10^4$ КОЕ/г, т.е. по сравнению от начального уровня снизилась более чем в 12000 раз, а в группе сравнения – в 2000 раз.

Изучая динамику показателей клеточного состава ран (табл. 5) было выявлено, что во всех группах происходило увеличение количества фибробластов, так в опытной группе 2 на 8 и 10 сутки отмечалось статистически значимое отличие от контрольной группы и группы сравнения. По остальным клеточным элементам происходило уменьшение их относительного количества.

Таблица 5

Динамика состава инфильтрата ран и клеточный индекс в процессе лечения (%), *Me* (25;75)

Показатели	Группа	Сроки лечения, сутки			
		3-и	5-е	8-е	10-е
Фибробласты	контроль	27 (26; 28,8)	30 (27,8; 30,8)	35 (33; 35,8)	40,5 (39,3; 41)
	сравнения	31,5 (31; 33)*	32,5 (32; 33)	43 (43; 44)	51,5 (50,3; 52)
	опытная 1	22,5 (21,3; 23)**	31 (30; 34,3)	48 (47; 49,5)*	60 (58,5; 61)*
	опытная 2	27 (27; 27)**	35 (35; 36)*,***	54 (54; 55,8)*,**	65 (64; 66)*,**
Макрофаги	контроль	6 (5; 6)	7,5 (6,3; 8,8)	8 (7,3; 9)	8 (8; 8,8)
	сравнения	20,5 (19,3; 21,8)*	21 (20,3; 23)*	18 (17,3; 19,8)*	15 (14; 15)*
	опытная 1	21 (20; 21,8)*	15,5 (15; 16)**	13 (13; 13,8)**	12 (11; 12)*
	опытная 2	23 (22; 24)*	18,5 (17,3; 19)*	14,5 (14; 15)*	9 (8; 10)**
Лимфоциты	контроль	7,5 (7; 8,8)	7,5 (7; 8)	8 (7; 9)	8,5 (8; 9)
	сравнения	17,5 (17; 18,8)	19 (18; 20)	16 (16; 17)*	15,5 (15; 16)*
	опытная 1	29,5 (27,3; 31)*,**	26 (25,3; 27,8)*,**	24 (22,3; 25)*	16 (15; 17)*
	опытная 2	24,5 (24; 26,8)*	25 (23,3; 26,8)*	16 (13; 17)***	12 (10,3; 13,8)***
Гранулоциты	контроль	58 (57; 59)	54 (52,3; 54)	44,5 (41,3; 48)	41 (40; 42)
	сравнения	32 (31; 33)	29 (28; 30)	24,5 (24; 25)	20,5 (20; 21)
	опытная 1	27 (26; 27)*	26 (25,3; 26,8)*	15 (14,3; 15)*,**	12,5 (11,3; 13)*,**
	опытная 2	25 (24,3; 25)*,**	21,5 (21; 22)*,**	16 (15,3; 17)*	14 (13; 14)*
Клеточный индекс	контроль	0,49 (0,48; 0,52)	0,59 (0,57; 0,64)	0,78 (0,74; 0,88)	0,98 (0,92; 1,05)
	сравнения	1,05 (1; 1,10)*	1,12 (1,09; 1,15)*	1,51 (1,47; 1,56)	1,83 (1,77; 1,94)
	опытная 1	0,77 (0,75; 0,79)**	0,90 (0,85; 0,92)	1,56 (1,5; 1,68)*	2,57 (2,45; 2,67)*
	опытная 2	1 (0,93; 1,07)*	1,15 1,13; 1,21)*,***	2,23 (2,03; 2,33)*,**	2,83 (2,69; 3,13)*,**

Примечание: * – *p*=0,02 и менее, при сопоставлении контрольной группы с остальными группами; ** – *p*=0,016 и менее, при сопоставлении группы сравнения с опытными группами; *** – *p*=0,04981 и менее, при сопоставлении опытной группы 1 с опытной группой 2

Снижение суммарного количества гранулоцитов и лимфоцитов относительно фибробластов и макрофагов (клеточный индекс) свидетельствовало о переходе фазы воспаления в фазу регенерации, что наиболее ярко было выражено во второй опытной группе (достоверные отличия от контрольной группы и группы сравнения отмечались на 8 и 10 сутки). В свою очередь в контрольной группе КИ достигал 1 лишь к 10 суткам, что указывало на позднюю смену фаз раневого процесса.

Заключение. Исследуемые нами комбинации на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с мирамистином и с добавлением метронидазола показали высокую эффективность воздействия на течение раневого процесса. Комбинация с мирамистином и метронидазолом эффективна как в первую, так и во вторую фазу раневого процесса (по М.И. Кузину, 1977 г.), а комбинация без метронидазола – преимущественно в первую фазу. Составы просты

для воспроизводства, не требуют особых условий и технического оснащения, могут быть изготовлены непосредственно перед применением в перевязочном кабинете.

Таким образом, разработанные нами комбинации могут быть рекомендованы для дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Литература / References

1. Беляева О.А., Лунёва А.Г., Крыжевский В.В., Кароль И.В., Завадецкая Е.П., Олейник Е.А., Кривенко Е.А. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018. Т. 7, №3. С. 374–383 / Belyaeva OA, Luneva AG, Kryzhevsky VV, Karol IV, Zavadetskaya EP, Oleinik EA, Krivenko EA. Citologicheskij monitoring zazhivlenija gnojnyh ran pri ih lechenii s pomoshh'ju applikacionnoj sorbcii i NO-terapii [Cytological monitoring of purulent wound healing during their treatment using application sorption and NO-therapy]. Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa. 2018;7(3):374-83. Russian.

2. Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Дронова О.Б., Петров С.В. Результаты применения гидроксиапатитколлагенового композита в сравнении с другими методами комплексного лечения гнойных ран мягких тканей // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7, №2 (26). С. 10–14 / Gatiatullin IZ, Shevlyuk NN, Tretyakov AA, Dronova OB, Petrov SV. Rezul'taty primenenija gidroksiapatitkollagenovogo kompozita v sravnenii s drugimi metodami kompleksnogo lechenija gnojnyh ran mjagkih tkanej [The results of the use of hydroxyapatite collagen composite in comparison with other methods of complex treatment of purulent wounds of soft tissues]. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2019;7(2-26):10-4. Russian.

3. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019. №1-2. С. 146–152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152 / Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Ocenka jeffektivnosti primenenija sovremennyh perevjazochnyh materialov v kompleksnom lechenii gnojnyh ran [Evaluation of the effectiveness of the use of modern dressings in the complex treatment of purulent wounds]. Stacionarozameshhajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija. 2019;(1-2):146-152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152 Russian.

4. Краснолуцкая В.Н., Сесорова Д.В. Современные подходы к лечению гнойных ран // Медицина. 2017. Т. 2, №5. С. 10–12 / Krasnolutskaya VN, Sesorova DV. Sovremennye podhody k lecheniju gnojnyh ran [Modern approaches to the treatment of purulent wounds]. Medicina. 2017;2(5):10-2. Russian.

5. Нетяга А.А., Парфенов А.О., Нутфуллина Г.М., Жуковский В.А. Легкие или композитные эндопротезы для герниопластики: выбор материала на основании экспериментального изучения их биосовместимых свойств // Современные проблемы науки и образования. 2013. №5. / Netyaga AA, Parfenov AO, Nutfullina GM, Zhukovsky VA. Legkie ili kompozitnye jendoprotezy dlja gernioplastiki: vybor materiala na osnovanii jeksperimental'nogo izuchenija ih biosovmestimyh svojstv [Light or composite endoprostheses for hernioplasty: material selection based on an experimental study of their biocompatible properties]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013;5. Russian.

6. Ниязов Б.С., Абдылдаев Н.К., Уметалиев Ю.К., Эралиев Б.А., Акматов Т.А., Сабитов А.А. Эффективность комплексного применения мази «Левомеколь» и 10 % антисептического препарата «Повидон-йод» в лечении острого гнойного воспаления мягких тканей в период адаптации к высокогорью в эксперименте // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №12-2. С. 251–255 / Niyazov BS, Abdyldaev NK, Umetaliev YuK, Eraliev BA, Akmatov TA, Sabitov AA. Jeffektivnost' kompleksnogo primenenija mazi «Levomekol'» i 10 % antisepticheskogo preparata «Povidon-jod» v lechenii ostrogo gnojnogo vospalenija mjagkih tkanej v period adaptacii k vysokogor'ju v jeksperimente [The effectiveness of the complex use of ointment "Levomekol" and 10% of the antiseptic drug "Povidone-iodine" in the treatment of acute purulent inflammation of the soft tissues during adaptation to high mountains in the experiment]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2018;12-2:251-5. Russian.

7. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" в 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, №1. С. 57–62 / Romanov AV, Dehnich AV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Edelstein MV, Kozlov RS. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Staphylococcus aureus v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija "MARAFON" v 2013-2014 [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Staphylococcus aureus in Russian hospitals: the results of a multicenter epidemiological study "MARAFON" in 2013-2014]. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):57-62. Russian.

8. Толстых П.И., Соловьева А.Б., Дербенев В.А., Спокойный А.Л., Аксенова Н.А., Тимашев П.С., Кузнецов Е.В., Берлин А.А., Осокин В.В., Иванков М.П. Сравнительная эффективность лекарственных форм сенсибилизаторов, применяемых при фотодинамической терапии гнойных ран // Лазерная медицина. 2014. Т. 18, №2. С. 8–12 / Tolstykh PI, Solovieva AB, Derbenev VA, Spokoyny AL, Aksenova NA, Timashev PS, Kuznetsov EV, Berlin AA, Osokin VV, Ivankov MP. Sravnitel'naja jeffektivnost' lekarstvennyh form sensibilizatorov, primenjaemyh pri fotodinamicheskoj terapii gnojnyh ran [Comparative efficacy of dosage forms of sensitizers used in the photodynamic therapy of purulent wounds]. Lazernaja medicina. 2014;18(2):8-12. Russian.

9. Glass G.E., Sheil F., Ruston J.C., Butler P.E. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population // Ann R Coll Surg Engl. 2015. Vol. 97, №1. P. 46–51. DOI: 10.1308/003588414X14055925058553 / Glass GE, Sheil F, Ruston JC, Butler PE. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population. Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(1):46-51. DOI: 10.1308/003588414X14055925058553.

10. Li X., Li B., Ma J., Wang X., Zhang S. Development of a silk fibroin/HTCC/PVA sponge for chronic wound dressing // Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2014. Vol. 29. P. 398–411. DOI: 10.1177/0883911514537731 / Li X., Li B., Ma J., Wang X., Zhang S. Development of a silk fibroin/HTCC/PVA sponge for chronic wound dressing. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2014; (29): 398-411. DOI: 10.1177/0883911514537731.

Библиографическая ссылка:
Григорьян А.Ю., Тиганов С.И., Бежин А.И., Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Панкрушева Т.А., Жиляева Л.В. Лечение гнойных ран оригинальной комбинацией с мирамистином и метронидазолом // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 42–46. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16664.

Bibliographic reference:
Grigoryan AYu, Tiganov SI, Bezhin AI, Sukovatykh BS, Blinkov YuYu, Pankrusheva TA, Zhilyaeva LV. Lechenie gnoynykh ran original'noy kombinatsiey s miramistinom i metronidazolom [Treatment of purulent wounds with an original combination with miramistin and metronidazolum]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:42-46. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16664. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 47–53

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 47–53

УДК: 612.63 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА *D* С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ (обзор литературы)

Н.А. ВИСЛОЦКИЙ[*], С.В. ХАБАРОВ[*, **]

[*]ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия, e-mail: oavis@mail.ru

[**]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371, Россия, e-mail: s.v.habarov@mail.ru

Аннотация. Обзор посвящен обобщению результатов исследований, в рамках которых изучалось применение препаратов витамина *D* в различных формах и схемах лечения с целью уменьшения рисков развития осложнений беременности, сопутствующих ей заболеваний и неблагоприятных перинатальных исходов. Работа основана на данных, содержащихся в статьях, опубликованных за период 2015-2019 гг. В обзоре представлено описание жирорастворимых витаминов группы *D*, их биологические эффекты, их влияние на систему мать-плацента-плод. Отражены сведения о границах нормальных и целевых значений метаболитов витамина *D* в крови, выявляемых при беременности. Определена связь между снижением уровня кальцидиола – *25(OH)D₃* в крови при дефиците витамина *D* и повышением риска развития патологических состояний, ассоциированных с беременностью: преэклампсии, гестационного сахарного диабета, невынашивания беременности, а также повышением частоты рождения детей с низкой массой тела, с патологией опорно-двигательного аппарата, частоты встречаемости и степени выраженности бактериального вагиноза. Показана эффективность и безопасность применения препаратов витамина *D* с целью коррекции его дефицита на любых сроках беременности и в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке. Приведены рекомендованные режимы назначения препаратов витамина *D* для беременных женщин. Для обзора современного состояния проблемы проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: *Elibrary, MedLine, PubMed, Embase, CINAHL* за период 2015-2019 гг. В обзор включены 39 статей из рецензируемой литературы.

Ключевые слова: витамин *D*, беременность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, невынашивание беременности, бактериальный вагиноз.

INTERNATIONAL EXPERIENCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION FOR THE PURPOSE OF PREVENTION OF PREGNANCY COMPLICATIONS AND ADVERSE PERINATAL OUTCOMES (literature review)

N.A. VISLOTSKIY[*], S.V. KHABAROV[*, **]

[*]Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia, e-mail: oavis@mail.ru

[**]Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia», Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russia, e-mail: s.v.habarov@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the analysis of research results, during which the vitamin *D* supplementation in various forms and treatment regimens was studied in order to reduce pregnancy risks, pregnancy associated diseases and adverse perinatal outcomes. The work is based on data contained in articles published for the period 2015–2019. The article provides a description of the fat-soluble vitamin *D*, its biological effects, its role in mother-placenta-fetus system. Information on the boundaries of normal and target values of vitamin *D* metabolites, measured in the blood during pregnancy, has been reflected. A relationship between decreased level of calcidiol – $25(OH)D_3$ in the blood and increased pregnancy risks was marked: preeclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage, and also increased frequency of child birth with low birth weight, the frequency of child birth with bone pathology, the prevalence and severity of bacterial vaginosis. The effectiveness and safety of vitamin *D* supplementation for the purpose of correcting its deficiency at any stage of pregnancy and as part of pregravid preparation has been shown. Recommended regimen for vitamin *D* supplementation for pregnant women has been presented. To review the current state of the problem, a search for literature sources in domestic and foreign databases was conducted: Elibrary, MedLine, PubMed, Embase, CINAHL for the period 2015-2019. The review includes 39 articles from the reviewed literature.

Key words: vitamin *D*, pregnancy, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage, bacterial vaginosis.

Актуальность. Многолетняя практика применения витамина *D* в различных формах и комбинациях показывает достаточную эффективность в снижении рисков развития таких ассоциированных с беременностью патологических состояний, как *преэклампсия* (ПЭ), *гестационный сахарный диабет* (ГСД), невынашивание, а также в снижении числа новорожденных с низкой массой тела, с нарушениями опорно-двигательного аппарата, частоты встречаемости и степени выраженности *бактериального вагиноза* (БВ). При этом до конца неясным остаются ответы на вопросы: с какого срока беременности, в какой дозировке и при какой концентрации в крови метаболитов витамина *D* рекомендовано назначение его препаратов.

Цель исследования – проанализировать данные, представленные в статьях, посвященных применению препаратов витамина *D*, определить наиболее

эффективные протоколы терапии дефицита витамина *D*, в особенности при беременности и в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке.

Материалы и методы исследования. Статьи, монографии, клинические рекомендации, тематически связанные с применением препаратов витамина *D* для коррекции его дефицита и опубликованные в период с 2015 по 2019 год. В работе используются методы анализа и синтеза полученных из литературных источников данных.

Результаты и их обсуждение. В понятие «витамин *D*» входит группа биологически активных жирорастворимых веществ, среди которых наиболее значимы D_3 – холекальциферол и D_2 – эргокальциферол [9]. При этом наибольшую активность в организме проявляют не сам витамин, а его метаболиты. В случае холекальциферола – это 25-гидроксихолекальциферол ($25(OH)D_3$, кальцидиол), а также наиболее активный 1,25-дигидроксихолекальциферол ($1,25(OH)_2D_3$, кальцитриол) [16].

Биологические эффекты витамина *D* многообразны и до конца не изучены. Основными проявлениями активности его метаболитов в организме являются:

– регуляция минерального обмена, в особенности кальция и фосфора;

– регуляция роста костей, их ремоделирования и репарации;

– ингибирование ренин-ангиотензиновой системы;

– противовоспалительное, иммунокорригирующее действие;

– регуляция клеточного роста и дифференцировки, ангиогенеза;

– регуляция нервно-мышечной проводимости [9].

При беременности витамин *D* благоприятно влияет на систему мать-плацента-плод, участвуя:

– в процессе имплантации [18, 20];

– в формировании плацентарного комплекса [28];

– в регуляции адекватного иммунного ответа на формирующуюся беременность [24];

– в нормальном развитии костно-хрящевого скелета плода [27];

– в обеспечении местного иммунитета во влагалище [34].

С учетом множества метаболитов витамина *D* оценка обеспеченности им организма представляется сложной задачей. Наибольшее распространение в мире получила практика измерения содержания в крови кальцидиола – $25(OH)D_3$. Следующей проблемой является выработка единого подхода к определению границ нормальных значений уровня витамина *D* в крови [11]. В мире на данный момент существуют две точки зрения на данный вопрос: в США, ряде государств Европы и в Великобритании нормальным содержанием $25(OH)D_3$ принято считать его значения выше 20 нг/мл, в то время как Международное эндокринологическое общество рекомендует интерпретировать значения ниже 30 нг/мл как его недостаточность. Согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина *D* у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», принятым в Российской Федерации (2015), адекватной величиной $25(OH)D_3$ в крови считается его значение в интервале 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л) [9]. По мнению ряда исследователей, показатели ниже 30 нг/мл определяются как недостаточность витамина *D*, ниже 20 мг/мл как его дефицит, и соотносятся с повышенной опасностью развития ряда патологических состояний [1,3,9,15,29,37].

Основные формы витамина *D* – холекальциферол и эргокальциферол в меньшей своей доле поступают в организм с пищей [6], а основная часть холекальциферола вырабатывается клетками кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света [16]. Таким образом, по мнению *K.L. Munger* и соавт. (2016), недостаточная инсоляция в широтах, приближенных к полюсам, выступает в роли одной из причин дефицита витамина *D*, который встречается в популяции с частотой 58,2-72,3%, среди беременных 74,1-91,7% [27]. Однако, как показывают результаты работы *S. Karras* и соавт. (2016), в тропических и субтропических регионах встречаемость дефицита витамина *D* незначительно отличается от зон с недостаточной инсоляцией: 64,3 и 68,4% в популяции, 82,6 и 89,8% среди беременных соответственно. Поэтому авторы склонны полагать, что применение фототерапии не оказывает достаточного эффекта при коррекции дефицита витамина [21]. Витамин *D* редко встречается в составе привычных продуктов питания (наивысшая его концентрация отмечена в диком лососе, сельди, рыбьем жире, грибах) и восполнение его дефицита за счет введения в рацион указанных продуктов неэффективно в связи с недостаточными суточными дозами витамина *D*, получаемыми из пищи (до 500 МЕ в сутки в пересчете на холекальциферол) [5,6].

Согласно А.К. Еремкиной и соавт. (2018), гестационный период является основным физиологическим фактором, увеличивающим потребность организма в витамине *D* [4]. В этой связи исследование С.В. Хабарова и соавт. (2019), обследовавших 105 беременных, продемонстрировало, что лишь у 11,1% из них уровень витамина *D* был адекватен, недостаточность витамина была выявлена у 27,8%, а дефицит – у 61,1%. У каждой шестой женщины с дефицитом витамина *D* дефицит был выраженным (менее 10 нг/мл) [10]. Работы, проведенные в последнее десятилетие, подтверждают прямую связь между сниженной концентрацией витамина *D* в крови и повышенным риском развития различных неблагоприятных исходов материнского и/или неонатального здоровья [14,17,32,36,39].

Ряд авторов считает, что содержание в крови $25(OH)D_3$ менее 30 нг/мл, выявленное при беременности, стоит рассматривать, как недостаточность

витамина *D*, требующую назначения заместительной терапии препаратами витамина *D*. При этом они также отмечают, что для достижения значимого эффекта при профилактике развития осложнений беременности необходимо поддерживать показатель *25(OH)D₃* в крови не ниже 40 нг/мл, в особенности во втором и третьем триместрах [9,33].

По данным Э.Н. Васильевой и соавт. (2019), наличие установленной недостаточности витамина *D* в период беременности ассоциируется с более высоким риском возникновения и развития ПЭ по сравнению с пациентками, у которых зафиксирован нормальный уровень *25(OH)D₃* в крови. Так, снижение его до значения в интервале 20-30 нг/мл повышает вероятность развития ПЭ в четыре раза, при содержании *25(OH)D₃* в крови менее 20 нг/мл риск развития ПЭ увеличивается в пять раз [2]. При обследовании Л.И. Мальцевой и соавт. (2018) когорты беременных группы высокого риска развития ПЭ (*n*=172) выявлен тяжелый дефицит витамина *D* [7]. *A. Ganguly* и соавт. (2018) подобный эффект связывают с участием метаболитов витамина *D* в регуляции второй волны инвазии цитотрофобласта [18]. Согласно *H. Mirzakhani* и соавт. (2016), метаболиты витамина *D* влияют на процессы ангиогенеза в женских репродуктивных органах, от которых зависит формирование нормально функционирующей системы мать-плацента-плод на сроке гестации более 14 недель [25]. *P. Murthi* и соавт. (2016) полагают, что благоприятное воздействие витамина *D* на организм при высокой вероятности развития ПЭ основывается на подавление активной деятельности ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к снижению артериального давления, уменьшению протеинурии и гиперурикемии, а также риска развития ПЭ с 11,2 до 2,25% [28]. По мнению перечисленных исследователей применение препаратов витамина *D* при установленной его недостаточности достоверно приводит к снижению частоты ПЭ, уменьшает выраженность ее проявлений в случае ее манифестации, а также позволяет снизить дозировки гипотензивных препаратов во время беременности, уменьшить болевой синдром в родах, что в свою очередь позволяет уменьшить потребность в местных анестетиках при проведении эпидуральной аналгезии.

Одним из наиболее часто встречающихся дисметаболических синдромов при беременности является ГСД. По результатам метаанализов, проведенных *M. Akbari* и соавт. (2017), *M. Lu* и соавт. (2016), его распространённость в различных популяциях варьируется в широких пределах [13,23]. Так, по результатам исследования, проведенного С.В. Хабаровым (2020), установлено, что частота ГСД в изучаемой им когорте беременных составила 9,78% [12]. А согласно исследованиям *J. Tyrrell* и соавт. (2016), уровень ГСД может достигать 37% [35]. Э.Н. Васильева и соавт. (2017) указывают на наличие широкой распространённости *сахарного диабета* (СД) 2-го типа среди беременных (до 29%) [3]. По мнению А.К. Еремкиной и соавт. (2018), широкая распространённость СД различного генеза приводит к тому, что до 16,2% детей из числа рождающихся подвергаются внутриутробному воздействию гипергликемии, которая ассоциируется с высоким риском развития диабетической фетопатии [4]. Полагают, что метаболические эффекты витамина *D* проявляются в виде обратной связи между уровнями *25(OH)D₃* и глюкозы крови. Такой же результат наблюдался при сравнении величин *25(OH)D₃* и гликозилированного гемоглобина [13,23]. По мнению исследователей, подобные проявления обусловлены наличием рецепторов к витамину *D* в *β*-клетках поджелудочной железы. Их активизация не только повышает выработку фермента 1-*α*-гидроксилазы, участвующего в образовании метаболитов витамина *D*, но и стимулирует синтез инсулина, а также экспрессию генов, способствующих формированию инсулиновых рецепторов [16,20]. Последнее, согласно *B.W. Hollis* и соавт. (2017), увеличивает эффективность проводимой во время беременности терапии гестационного и манифестного СД, в том числе за счет снижения инсулинорезистентности [20]. Наличие СД 2-го типа в анамнезе, а также выявление ГСД при текущей беременности рассматриваются рядом исследователей как показания для назначения препаратов витамина *D* в составе схем лечения, направленных на нормализацию уровня глюкозы в крови [4,13,23]. Анализ результатов работ Европейской ассоциации по борьбе с сахарным диабетом показал, что снижение уровня *25(OH)D₃* на одно стандартное отклонение (18,8 нмоль/л) повышало риск развития ГСД на 40%. Китайские ученые под руководством *Y. Zhang* в 2018 г. опубликовали метаанализ, включивший 87 наблюдательных исследований и 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 55 859 и 2 445 человек соответственно, который продемонстрировал, что пониженное содержание витамина *D* в крови во время беременности доказано связано с более высокой опасностью развития ГСД, а прием данного витамина во время беременности снижает этот риск [38]. Аналогичные результаты получили *H.S. Kim* и соавт. (2018), подтвердившие в своей работе вывод о более низкой концентрации *25(OH)D₃* в сыворотке крови беременных с ГСД, чем у пациентов с физиологическим течением периода гестации [22].

Рядом исследований (*V.T. Boyle* и соавт. (2016), *Y.-H. Chen* и соавт. (2015), *N. Li* и соавт. (2017), *J. Zhao* и соавт. (2018)) профилактика привычного невынашивания беременности, лечение бесплодия рассматриваются как показания для применения препаратов витамина *D* во время беременности и/или в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке [14,15,24,39]. Значительное число биологических эффектов метаболитов витамина *D* оказывает благоприятное воздействие на формирующуюся систему мать-плацента-плод. В первую очередь, они связаны с иммунокорригирующими свойствами

кальцитриола, проявляющимися в подавлении активированных *Т*-клеток и увеличении продукции *Т*-супрессоров. При этом метаболиты витамина *D* не вызывают иммунодефицита, а лишь приводят в состояние баланса провоспалительный и противовоспалительный компоненты иммунной системы [14]. Таким образом гарантируется адекватный иммунный ответ организма матери на имплантирующееся плодное яйцо. В период плацентации ранее упомянутые эффекты витамина *D* в виде регуляции второй волны инвазии цитотрофобласта, участия в процессах ангиогенеза в органах женской репродуктивной системы, не только снижают риск развития ПЭ, но также уменьшают вероятность возникновения плацентарной недостаточности и степень ее проявлений при наличии последней [18,25]. По данным *N. Li* и соавт. (2017), при нормальном уровне метаболитов витамина *D* в крови встречаемость различных вариантов прерывания беременности в контрольных группах равнялась нулю [24], а по мнению *Y.-H. Chen* и соавт. (2015), назначение препаратов витамина *D* при установленном факте его недостаточности или дефицита на 50% уменьшает частоту самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов, а также на 25% снижает вероятность рождения детей с низкой массой тела, обусловленной синдромом задержки роста на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности [15].

Однако *N. Li* и соавт. (2017) полагают, что одновременное назначение препаратов витамина *D* и препаратов кальция напротив повышает частоту преждевременных родов, так как кальцитриол улучшает функции скелетной мускулатуры [24]. В подтверждение этому в работе *A.D. Gernand* и соавт. (2015) отмечается обратная связь между уровнем метаболитов витамина *D* в крови и частотой оперативных родоразрешений по поводу слабости родовой деятельности [18].

Иммунокорригирующие свойства витамина *D* стали предметом ряда исследований, не только с позиции профилактики привычного невынашивания беременности, но также с позиции возможности применения препаратов витамина *D* в схемах лечения *бактериального вагиноза* (БВ), наличие которого при беременности, в свою очередь, повышает риск развития самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Адекватный иммунный ответ на возбудителей мочеполовых инфекций и условно-патогенную микрофлору зависит от наличия нормального биоценоза во влагалище. Так, согласно *M. Taheri* и соавт. (2015), БВ в три раза чаще встречается в группе беременных, у которых выявлена недостаточность витамина *D*. Кроме того, ими было доказано, что препараты витамина *D*, уменьшая провоспалительную активность, повышают эффективность местной антибактериальной терапии, а также ускоряют заселение влагалища лактобактериями на втором этапе лечения, снижая вероятность рецидива БВ в семь раз [34].

Согласно *U.K. Møller* и соавт. (2013), для формирования и нормального роста костно-хрящевого скелета, а также для обеспечения прочих физиологических потребностей в перерасчете на одни сутки плоду в среднем требуется 30 мг кальция. Темпы потребления кальция повышаются со сроком беременности и достигают пика в третьем триместре. Собственный метаболизм кальция у плода регулируется за счет метаболитов витамина *D*, вырабатываемых его организмом, а также за счет части их, проникающих через плаценту от матери. Таким образом, недостаточность витамина *D*, выявленная у матери, сопровождается снижением уровня $25(OH)D_3$ в крови плода. При этом могут наблюдаться как нормальные, так и сниженные значения кальция в крови у них обоих, однако, наличие достаточного уровня кальция в крови не гарантирует обеспечение нормального темпа роста и минерализации костей [26]. По мнению Н.Г. Мокрышевой и соавт. (2016), нарушения остеогенеза проявляются на фоне гипокальциемии или дефицита витамина *D*, а также при сочетании этих состояний [8]. В то же время исследования *R. Pérez-López* и соавт. подтверждают факт того, что дети, рожденные от матерей, получавших в гестационный период препараты витамина *D*, обладают более высокими показателями количества минерализованной ткани: 61,6 грамм против 60,5 грамм у детей, матери которых не получали дополнительных дотаций витамина *D* [32].

Для профилактики нехватки витамина *D* беременным и кормящим женщинам необходимо его получать ежесуточно не менее 800-1 200 МЕ [9].

Исходя из раннее упомянутых критериев нормального и оптимального уровней $25(OH)D_3$ в крови, значение более 40 нг/мл стоит считать целевым при установленном факте дефицита витамина *D* у женщины в процессе гестации [14,17,32,33,39]. Достижение этого показателя за счет одних лишь изменений в диете и приема пищи, богатой витамином *D*, не представляется возможным [5,6]. Также, согласно результатам исследований *L.M. De-Regil* и соавт. (2016), *C. Palacios* и соавт. (2019), дополнительные дотации витамина *D* в суточной дозировке 800–1 000 МЕ (в перерасчете на холекальциферол) не позволяют добиться адекватной концентрации $25(OH)D_3$ в крови до родов при снижении ее во время беременности [17,31]. Так, работами, опубликованными несколькими исследовательскими группами за последнее время [1,2,30], показано, что оптимальная дозировка препаратов витамина D для лечения его недостаточности при беременности находится в интервале от 2 000 до 4 000 МЕ в сутки. При этом не рекомендуется назначение доз витамина *D*, превосходящих 10 000 МЕ ежесуточно, на срок более 6 месяцев без мониторинга $25(OH)D_3$ в крови [9].

Применение препаратов витамина *D* с целью прегравидарной подготовки включено в схемы клинических протоколов, рекомендуемых Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктив-

ной медицины (2017). Согласно Н.А. Ломовой и соавт. (2018), О.Л. Лукояновой и соавт. (2016), суточная дотация препаратов витамина *D* для женщин, планирующих беременность, должна быть равна не менее чем 800 МЕ при перерасчете на холекальциферол, оптимальная же дозировка также находится в ежесуточном интервале от 2 000 до 4 000 МЕ [5,6].

Выводы. Витамин *D* имеет важное значение в обеспечении нормального функционирования организма, в том числе, в поддержании формирующейся беременности. Дефицит данного витамина ведет к повышению риска развития патологических состояний, среди которых для женщин в гравидарный период наиболее опасны ПЭ, ГСД, невынашивание беременности. Восполнение имеющейся недостаточности витамина *D* достоверно улучшает перинатальные исходы. Профилактическое назначение препаратов витамина *D* в суточной дозировке не менее 800-1 200 МЕ в перерасчете на холекальциферол показано всем женщинам в период гестации, а также пациентам, планирующим беременность.

Литература / References

1. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 3. С. 4–19. DOI: 10.17816/JOWD6734-19 / Bakleicheva MO, Kovaleva IV, Bespalova ON, et al. Vliyanie vitamina D na reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny [The effect of vitamin D on women's reproductive health]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018;67(3):4-19. DOI: 10.17816/JOWD6734-19. Russian.

2. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2019. Т. 13, № 2. С. 103–110. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110 / Vasilyeva EN, Maltseva LI, Denisova TG, Gerasimova LI. Vozmozhnosti vitamina D dlya snizheniya riska preehklampsii [Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia]. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019;13(2):103-10. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110. Russian.

3. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорождённых в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 5. С. 691–696. DOI: 10.17750/KMJ2017-691 / Vasilyeva EN, Maltseva LI, Denisova TG, Gerasimova LI. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya novorozhdyonnykh v zavisimosti ot obespechennosti ikh materej vitaminom D vo vremya beremennosti [Health features of newborns depending on vitamin D level of their mothers during pregnancy]. Kazan medical revue. 2017;98(5):691-6. DOI: 10.17750/KMJ2017-691. Russian.

4. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 10. С. 115–127. DOI: 10.26442/TERARKH201890104-127 / Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. Vitamin D: vliyanie na techenie i iskhody beremennosti, razvitie ploda i zdorov'e detej v postnatal'nom periode [Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes]. Terapevticheskiy arkhiv. 2018;90(10):115-27. DOI: 10.26442/TERARKH201890104-127. Russian.

5. Ломова Н.А., Карапетян Т.Э., Долгополова ЕЛ., Мальбахова Е.Т. Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии // Гинекология. 2018. Т. 20, № 5. С. 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696-2018.5.68-70 / Lomova NA, Karapetyan TE, Dolgopolova EL, Mal'bakhova ET. Defitsit vitamina D: sovremennyj podkhod k patogenezu i terapii [Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy]. Gynecology. 2018;20(5):68-70. DOI: 10.26442/2079-5696-2018.5.68-70. Russian.

6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батурин А.К., Старовойтов М.Л., Лебедева У.М. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 6. С. 625–630. DOI: 1010.15690/VSP.V15I6.1661 / Lukoyanova OL, Borovik TE, Baturin AK, Starovoytov ML, Lebedeva UM. Pitanie zhenshhiny v periody pregravidarnoj podgotovki, beremennosti i laktatsii [Women's Diet During Pregravid Preparation, Pregnancy and Lactation]. Current Pediatrics. 2016;15(6):625-30. DOI: 1010.15690/VSP.V15I6.1661. Russian.

7. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 120–125. DOI:10.18565/aig.2018.9.120-125 / Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG. Znachenie defitsita vitamina D dlya razvitiya tyazhelykh form preehklampsii u zhenshhin gruppy vysokogo riska [Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia]. Obstetrics and Gynecology. 2018;9:120-5. DOI:10.18565/aig.2018.9.120-125. Russian.

8. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // Акушерство и гинекология. 2016. № 10. С. 18–25. DOI: 10.18565/AIG.2016.10.18-25 / Mokrysheva NG, Lipatenkova AK, Taller NA. Pervichnyj giperparatireoz i beremennost' [Primary hyperparathyroidism and pregnancy]. Obstetrics and Gynecology. 2016;(10):18-25. DOI: 10.18565/AIG.2016.10.18-25. Russian.

9. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84 / Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Dedov II. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj assotsiatsii ehndokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. Problemy Endokrinologii. 2016;62(4):60-84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84. Russian.

10. Хабаров С.В., Денисова О.В., Девиченский В.М. Дефицит витамина D у беременных женщин. Акушерство и гинекология. 2019. № 4 (приложение). С. 89–90. DOI: 10.18565/aig.2019.4.89-90 / Khabarov SV, Denisova OV, Devichenskii VM. Defitsit vitamina D u beremennykh zhenshhin [Vitamin D deficiency in pregnant women]. Obstetrics and Gynecology. 2019;4(suppl.):89-90. DOI: 10.18565/aig.2019.4.89-90. Russian.

11. Хабаров С.В., Вислоцкий Н.А., Денисова О.В., Навасардянц Д.Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». 2020. Т. 1, № 5 (419). С. 54–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-54-58 / Khabarov SV, Vislotskiy NA, Denisova OV, Navasardyants DG. Sovremennye tendentsii v analiticheskom opredelenii vitamina D. [Current trends in analytical determination of vitamin D]. Meditsinskij alfavit. Seriya «Sovremennaya laboratoriya».2020;1;5(419):54-8. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1–5(419)-54-58. Russian.

12. Хабаров С.В. Роль и место орального глюкозотолерантного теста в диагностике гестационного сахарного диабета // Лабораторная служба. 2020. Т. 9, № 1. С. 65 / Khabarov SV. Rol' i mesto oral'nogo glyukozotolerantnogo testa v diagnostike gestacionnogo saharnogo diabeta. [Role and place of oral glucose tolerance test in the diagnosis of gestational diabetes mellitus]. Laboratornaya sluzhba. 2020;9(1):65. Russian.

13. Akbari M., Mosazadeh M., Lankarani K.B. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Horm Metab Res. 2017. Vol. 49, N. 9. P. 647–653. DOI: 10.1055/S-0043-115225 / Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm Metab Res. 2017;49(9):647-53. DOI: 10.1055/S-0043-115225.

14. Boyle V.T., Thorstensen E.B., Mourath D. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort // Br J Nutr. 2016. Vol. 116, N. 8. P. 1409–1415. DOI: 10.1017/S0007114516003202 /

Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. Br J Nutr. 2016;116(8):1409-15. DOI: 10.1017/S0007114516003202.

15. Chen Y-H., Fu L., Hao J.-.H. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population // J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100, N. 5. P. 1912–1919. DOI: 10.1210/JC.2014-4407 / Chen Y-H, Fu L, Hao J-H. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):1912-9. DOI: 10.1210/JC.2014-4407.

16. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects // Physiol Rev. 2016. Vol. 96, N. 1. P. 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015 / Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.

17. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2016. Vol. 14, N. 1. CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3 / De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 14;(1):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3

18. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function // J Endocrinol. 2018. Vol. 236, N. 2. P. 93–103. DOI: 10.1530/JOE-170491 / Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. J Endocrinol. 2018;236(2):93-103. DOI: 10.1530/joe-170491

19. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // J Perinatol. 2015. Vol. 35, N. 1. P. 23–28. DOI: 10.1038/jp.2014.139 / Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. J Perinatol. 2015;35(1):23-8. DOI: 10.1038/jp.2014.139.

20. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration // Mol Cell Endocrinol. 2017. Vol. 453. P. 113–130. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.039 / Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. Mol Cell Endocrinol. 2017;453:113-30. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.039

21. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review // Eur J Clin Nutr. 2016. Vol. 70, N. 9. P. 979–986. DOI: 10.1038/EJCN.2016.12 / Karras S, Paschou SA, Kandaraki E. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2016;70(9):979-86. DOI: 10.1038/ejcn.2016.12.

22. Kim H.S., Hwang H.S., Kwon H.S. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 31, N. 20. P. 2748–2755. DOI: 10.1080/14767058.2017.1355899 / Kim HS, Hwang HS, Kwon HS. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(20):2748-55. DOI: 10.1080/14767058.2017.1355899

23. Lu M., Xu Y., Lv L., Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. 2016. Vol. 293, N. 5. P. 959–966. DOI: 10.1007/S00404-016-4010-4 / Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(5):959-66. DOI: 10.1007/S00404-016-4010-4.

24. Li N., Wu H.M., Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface // Brazil J Med Biol Res. 2017. Vol. 50, N. 11. P. 6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527 / Li N, Wu HM, Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. Brazil J Med Biol Res. 2017;50(11):6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527.

25. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia // J Clin Invest. 2016. Vol. 126, N. 12. P. 4702–4715. DOI: 10.1172/jci89031 / Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. J Clin Invest. 2016;126(12):4702-15. DOI: 10.1172/jci89031.

26. Møller U.K., Streym S., Mosekilde L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study // Osteoporos Int. 2013. Vol. 24, N. 4. P. 1307–1320. DOI: 10.1007/s00198-012-2062-2 / Møller UK, Streym S, Mosekilde L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(4):1307-20. DOI: 10.1007/s00198-012-2062-2.

27. Munger K.L., Aïvo J., Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort // JAMA Neurol. 2016. Vol. 73, N. 5. P. 515–519. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800 / Munger KL, Aïvo J, Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. JAMA Neurol. 2016 May 1;73(5):515-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800

28. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // Front Physiol. 2016. Vol. 7. P. 43. DOI: 10.3389/fphys.2016.00043 / Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. Front Physiol. 2016;7:43. DOI: 10.3389/fphys.2016.00043

29. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // Br J Nutr. 2015. Vol. 114, N. 12. P. 2116–2128. DOI: 10.1017/S0007114515003980 / Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. Br J Nutr. 2015;114(12):2116-28. DOI: 10.1017/S0007114515003980.

30. Palacios C., Kostiuk L.K., Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2019. 7:CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4 / Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7:CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4

31. Palacios C., Trak-Fellermeier M., Martinez R.X. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2019. Vol. 10. P. CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446 / Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446

32. Pérez-López R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Fertil Steril. 2015. Vol. 103, N. 5. P. 1278–1288.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019 / Pérez-López R, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2015;103(5):1278-88.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019.

33. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review // Matern Child Nutr. 2016. Vol. 12, N. 4. P. 647–668. DOI: 10.1111/mcn.12210 / Saraf R, Morton SMB, Camargo CA. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. Matern Child Nutr. 2016;12(4):647-68. DOI: 10.1111/mcn.12210

34. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial // Indian J Med Res. 2015. Vol. 141, N. 6. P. 799–806. DOI: 10.4103/0971-5916.160707 / Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. Indian J Med Res. 2015;141(6):799-806. DOI: 10.4103/0971-5916.160707

35. Tyrrell J., Richmond R.C., Palmer T.M. Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight // JAMA. 2016. Vol. 315. P. 1129–1140. DOI: 10.1001/JAMA.2016.1975 / Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM. Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Genetic

Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. JAMA. 2016;315:1129-40. DOI: 10.1001/JAMA.2016.1975

36. Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review // Nutrients. 2018. Vol. 10, N. 5. P. 640. DOI: 10.3390/nu10050640 / Van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. Nutrients. 2018;10:5:640. DOI: 10.3390/nu10050640

37. Wang Y., Li H., Zheng M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study // PloS ONE. 2018. Vol. 13, N. 4. e0195700. DOI: 10.1371/journal. pone.0195700 / Wang Y, Li H, Zheng M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study. PloS ONE. 2018;13(4):e0195700. DOI: 10.1371/journal. pone.0195700

38. Zhang Y., Gong Y., Xue H. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect // BJOG. 2018. Vol. 125, N. 7. P. 784–793. DOI: 10.1111/1471-0528.15060 / Zhang Y, Gong Y, Xue H. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect. BJOG. 2018;125:7:784-93. DOI: 10.1111/1471-0528.15060

39. Zhao J., Huang X., Xu B. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // Reprod Biol Endocrinol. 2018. Vol. 16, N. 1. P. 13. DOI: 10.1186/S12958-018-0324-3.7 / Zhao J, Huang X, Xu B. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):13. DOI: 10.1186/S12958-018-0324-3.7.

Библиографическая ссылка:
Вислоцкий Н.А., Хабаров С.В. Международный опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 47–53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704.

Bibliographic reference:
Vislotskiy NA, Khabarov SV. Mezhdunarodnyy opyt primeneniya preparatov vitamina D s tsel'yu profilaktiki oslozhneniy beremennosti i neblagopriyatnykh perinatal'nykh iskhodov (obzor literatury) [International experience of vitamin d supplementation for the purpose of prevention of pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:47-53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 54–56

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 54–56

УДК: 618.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16706

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН

Е.В. ЖЕРНАКОВ[*], В.Н. ДМИТРИЕВ[*,**], М.Ю. СКОРКИНА[*]

[*]ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия; e-mail: Zhernakov@bsu.edu.ru
[**]ОГБУЗ БОД «Белгородский онкологический диспансер», ул. Куйбышева, д. 1, г. Белгород, 308010, Россия

Аннотация. ***Цель исследования.*** изучение возможностей использования возможностей атомно-силовой микроскопии в ранней диагностике неопластических процессов у женщин. ***Материалы и методы исследования.*** В эксперименте использовали биопсиный материал яичников и кровь пяти женщин, больных раком яичников II стадии в возрасте (45-59 лет). С целью получения опухолевых клеток тканей яичника использована техника дезинтеграции ткани 0,025% трипсином. В эксперименте анализировали функциональные свойства опухолевых клеток яичников и клеток крови. Функциональные свойства клеточных субпопуляций (модуль Юнга, силы межклеточной адгезии) измеряли на атомно-силовом микроскопе ИНТЕГРА в режиме силовой спектроскопии. ***Результаты и их обсуждение.*** В результате выполненного исследования установлено снижение жесткости эритроцитов на 92,2% (p<0,05) по сравнению с опухолевыми клеткам яичников и увеличение силы межклеточной адгезии в системе «лейкоцит-опухолевая клетка» на 176,6% (p<0,05) по сравнению с системой «эритроцит-опухолевая клетка». ***Заключение.*** Полученные результаты дополняют современные представления о механизмах межклеточного взаимодействия и являются одним из перспективных направлений в онкодиагностике ранних новообразований яичников.

Ключевые слова: опухолевые клетки яичников, эритроциты, лейкоциты, модуль Юнга, сила адгезии.

THE USE OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN EARLY DIAGNOSTICS OF NEOPLASTIC PROCESS IN WOMEN

E.V. ZHERNAKOV[*], V.B. DMITRIEV[*,**], M.YU. SKORKINA[*]

[*]Belgorod State National Research University, Pobeda Str., 85, Belgorod, 308015 Russia; e-mail: zhernakov@bsu.edu.ru
[**]Belgorod Oncology Center, Kuibushev tr., 1, Belgorod 308010, Russia

Abstract. ***The research purpose*** was to study the possibilities of using the approaches of atomic force microscopy in the early diagnosis of neoplastic processes in women. ***Materials and methods.*** In the experiment, ovarian biopsy material and blood of five women with stage II ovarian cancer aged 45-59 years were used. To obtain tumor cells of ovarian tissues, a tissue disintegration technique of 0.025% trypsin was used. In the experiment, the functional properties of ovarian tumor cells and blood cells were analyzed. The functional properties of cell subpopulations (Young's modulus, intercellular adhesion forces) were measured using an INTEGRA atomic force microscope in the power spectroscopy mode. ***Results.*** As a result of the study was found a decrease in erythrocyte stiffness by 92.2% (p<0.05) compared with ovarian tumor cells and an increase in the strength of intercellular adhesion in the leukocyte-tumor cell system by 176.6% (p<0.05) compared with the “erythrocyte-tumor cell” system. ***Conclusion.*** The obtained data complement the current understanding of the mechanisms of intercellular interaction and they are one of the promising directions in the oncodiagnosis of early ovarian neoplasms.

Keywords: ovarian tumor cells, red blood cells, white blood cells, Young's modulus, adhesion force.

Проблема ранней диагностики неопластических процессов у женщин, в частности рака яичников, остается одной из самых сложных в гинекологической практике. Необходимость своевременной диагностики и разработки адекватных терапевтических подходов требуют поиска более точных и принципиально новых критериев, характеризующих особенности развития данной патологии. Многокомпонентное строение гонад, сочетание гистологических структур самых разных функциональных направлений обуславливает широкий спектр новообразований этого органа [6]. В основе развития опухолей лежит нарушение ауторегуляторных механизмов. В последние десятилетия особенно активно изучаются факторы межклеточного взаимодействия при онкологических заболеваниях, в результате чего формируются новые взгляды на механизмы опухолевого роста и метастазирования, разрабатываются оригинальные подходы к лечению неоплазий [2]. Проводится изучение внутриопухолевого кровотока с помощью цветового доплеровского сканирования [7].

Широкое внедрение в практику исследования сканирующей зондовой микроскопии, использующей различные модификации атомно-силовых микроскопов, создает новые направления в изучении функциональных свойств клеточной поверхности [8]. В современной цитофизиологии вопросы влияния опухолевого роста тканей на клетки крови остаются мало неизученными, в связи с чем, перспективным является использование технологий атомно-силовой микроскопии для оценки функционального состояния клеточных популяций.

Целью работы явилось изучение возможностей использования возможностей атомно-силовой микроскопии в ранней диагностике неопластических процессов у женщин.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовали биопсиный материал яичников и кровь пяти женщин, больных раком яичников II стадии в возрасте (45-59 лет). Взятие опухолевых

тканей яичников и крови, а также постановка диагноза выполнены на базе гинекологического отделения Белгородского онкологического диспансера г. Белгорода при участии врачей хирургов и лабораторных диагностов – цитологов.

С целью сохранения жизнеспособности клеток биопсийный материал яичников помещали в среду Игла МЕМ с солями Хенкса без глутамина. Для получения отдельных клеток из опухолевой ткани яичника использована техника дезинтеграции ткани 0,025% трипсином. Клетки, образующиеся при этом, прикрепляются к поверхности пластиковой чашки Петри. Затем монослой клеток собирали, промывали фосфатно-солевым буфером с 1 мМ ЭДТА и инкубировали с раствором трипсина (0,025%) в течение 15 минут при 37 ℃. После чего трипсин удаляли, клетки суспендировали в среде Игла МЕМ с солями Хенкса без глутамина. Полученные опухолевые клеточные суспензии овариальных клеток использовали для изучения функциональных свойств поверхности методами атомно-силовой микроскопии.

Кровь собирали в вакуумные пробирки *Vacuette K3E*, содержащие сухую ЭДТА в концентрации 2,0 мг на 1 мл крови. Осуществляли сепарацию форменных элементов крови на эритроциты и лейкоциты. Выделение эритроцитов осуществляли путем центрифугирования цельной крои на при 1500 об/мин и последующим их суспендированием в буферном физиологическом растворе с *pH* 7,4. Выделение лейкоцитарной популяции проводили путем центрифугирования при 1500 об./ мин в течение 5 минут. Полученную надосадочную жидкость и лейкоцитарное кольцо отбирали, затем центрифугировали 10 мин при той же скорости, после чего ресуспендировали клетки в среде *RPMI* 1640.

Модуль Юнга опухолевых клеток яичников и форменных элементов крови измеряли в режиме силовой спектроскопии на АСМ ИНТЕГРА Вита согласно методу, описанному в работе [3]. Из каждой пробы сканировали по 20 клеток, таким образом, общая выборка составила 300 клеток (по 100 из каждой субпопуляции).

Измерение сил межклеточной адгезии осуществляли с использованием биосенсорного чипа. При выполнении эксперимента для каждой пробы конструировали два биосенсорных чипа, изготовленных на основе нативной клетки крови из каждой субпопуляции (эритроцитарной и лейкоцитарной) и типлесса *CSG11 (USA)* согласно способу, изложенному в работе [4]. Выбор в качестве биосенсора нативной клетки крови основан на том факте, что в микроциркуляторном русле они активно взаимодействует с опухолевыми клетками яичников. В режиме силовой спектроскопии измеряли силу межклеточной адгезии в системе «клетка крови-опухолевая клетка яичника», регистрируя силовые кривые с поверхности не менее 20 клеток в каждой пробе. Силу адгезии рассчитывали, согласно закону Гука:

$$F = k \times \Delta Height \quad (1)$$

где F – сила адгезии, нН; k – жесткость кантилевера, Н/м; Δ *Height* – изменение длины пьезотрубки сканера в направлении Z, нм.

Экспериментальные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета анализа «*Microsoft Excel* 7.0» на персональном компьютере. Результаты исследований представлены в виде среднеарифметических значений с их средними стандартными ошибками. Исследуемые параметры находятся в пределах нормального распределения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В результате выполненного исследования выявлены существенные различия в модуле Юнга между форменными элементами крови и опухолевыми клетками яичников. Модуль Юнга лейкоцитов снижен на 83,6% (p<0,05), а эритроцитов – на 92,2% (p<0,05) по сравнению с опухолевыми клетками яичников (табл.).

Таблица

Значения модуля Юнга и сил межклеточной адгезии

Параметр	Эритроцит	Лейкоцит	Опухолевая клетка яичника	Эритроцит-опухолевая клетка яичника	Лейкоцит – Опухолевая клетка яичника
Модуль Юнга, мРа	10,06±0,3	21,21±0,5	129,58±3,8		
Сила адгезии, *nN*				77,7±1,6	214,9±3,7*

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями клеток крови по сравнению с опухолевыми клетками по критерию Стьюдента (число степеней свободы df=2, p<0,05)

Согласно полученным данным, сила адгезии между лейкоцитом и опухолевой клеткой на 176,6% (p<0,05) выше по сравнению с адгезией между эритроцитом и опухолевой клеткой.

Принципиально новым подходом и отправной точкой в исследованиях и выявлении ранних новообразований женской репродуктивной системы может стать использование форменных элементов крови в качестве чувствительных биомаркеров, активно контактирующих и взаимодействующих с опухолевыми клетками. Установленное в эксперименте более выраженное снижение жесткости эритроцитов связано с отсутствием ядра и способностью клетки деформироваться и проходить через мелкие капилляра по сравнению с лейкоцитами, которые имеют ядро. Кроме того, эритроциты, помимо дыхательной функции, выступают активными транспортерами иммунных комплексов на своей поверхности.

Известно, что рост опухолей определяется степенью развитости в них сосудистой системы. В исследованиях зарубежных авторов представлены данные о том, что эндотелиальные клетки микрососудов выделяют в экстрацеллюлярный матрикс и в опухоль

факторы роста фибробластов и тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, гепаринсвязанный эпителиальный фактор роста, интерлейкины [5]. Все эти факторы влияют на функциональные свойства клеточной поверхности и являются ауто- и паракринными регуляторными сигналами, привлекающими в опухолевый очаг иммунные клетки [1]. Не исключено, что существенное увеличение сил межклеточной адгезии между опухолевой клеткой и лейкоцитами, установленное нами в эксперименте, указывает на ключевую роль цитокинов, которые концентрируются в условиях опухолевого микроокружения.

Заключение. Таким образом, в условиях опухолевого процесса в тканях яичников у женщин в периферической крови, жесткость эритроцитов снижена по сравнению с лейкоцитами и опухолевыми клетками. Вместе с тем увеличение силы адгезии между лейкоцитом и опухолевой клеткой яичника указывает на усиление противоопухолевой активности белых клеток крови. С точки зрения микроциркуляции крови по сосудам, снижение жесткости клеток позволяет эритроцитам быстрее продвигаться в узких участках русла, за счет способности к деформации, а усиление адгезии лейкоцитов к опухолевым клеткам, является индикатором развития противоопухолевого иммунитета. Полученные результаты дополняют современные представления о механизмах межклеточного взаимодействия и являются одним из перспективных направлений в диагностике ранних новообразований яичников.

Литература / References

1. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 3. С. 131–139 / Kadagidze ZG. Tsitokiny [Cytokines]. Prakticheskaya onkologiya. 2003;4(3):131-9. Russian.

2. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003. / Paltcev MA, Ivanov AA, Severin SE. Meghkletochnye vzaimodeistvia [Intercellular interactions]. Moscow: Medicine; 2003. Russian.

3. Федорова М.З., Муравьев А.В., Сладкова Е.А. Использование наномеханического сенсора для изучения морфофункциональных свойств лимфоцитов здоровых доноров и больных хроническим лимфобластным лейкозом // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 3. С. 172–175 / Fedorova MZ, Murav'ev AV, Sladkova EA. Ispol'zovanie nanomekhanicheskogo sensora dlya izucheniya morfofunktsional'nykh svoystv limfotsitov zdorovykh donorov i bol'nykh khronicheskim limfoblastnym leykozom [Using a nanomechanical sensor to study the morphofunctional properties of lymphocytes from healthy donors and patients with chronic lymphoblastic leukemia]. Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2012;3:172-5. Russian.

4. Скоркина М.Ю., Шамрай Е.А., Сладкова Е.А. Измерение сил адгезии в системе "клетка-клетка" на основе технологий атомно-силовой микроскопии // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017. № 4. С. 213–215 / Скоркина МЮ, Шамрай ЕА, Сладкова ЕА. Измерение сил адгезии в системе "клетка-клетка" на основе технологий атомно-силовой микроскопии [Measurement of adhesion forces in the cell-cell system based on atomic force microscopy technologies]. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017;4:213-5. Russian.

5. Hida K., Maishi N., Annan D.A., Hida Y. Contribution of tumor enfothelial cells in cancer progression // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, N. 5. P.1272 / Hida K, Maishi N, Annan DA, Hida Y. Contribution of tumor enfothelial cells in cancer progression. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1272.

6. Kaarnezis A.N., Cho K.R., Gliks C.B., Pearce C.L., Huntsma D.G. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevebtion strategies // Nat Rev Cancer. 2017. Vol. 17. P. 65–74 / Kaarnezis AN, Cho KR, Gliks CB, Pearce CL, Huntsma DG. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevebtion strategies. Nat Rev Cancer. 2017;17:65-74.

7. Li Z., Xuam Z., Wang Yu. Diagnostic value of ultrasound score, color Doppler ulytrasound RI and spiral CT for ovarian tumors // Oncol Lett. 2019. Vol. 17, No. 6. P. 5499–5504 / Li Z, Xuam Z, Wang Yu. Diagnostic value of ultrasound score, color Doppler ulytrasound RI and spiral CT for ovarian tumors. Oncol Lett. 2019;17(6):5499-504.

8. Skorkina M., Sladkova E., Shevchenko T., Cherkashina O., Gudkova E. Mechanical stress affects the functional activity of human granulocytes // Series on Biomechanics. 2020. Vol. 34, N.1. P. 48–54 / Skorkina M, Sladkova E, Shevchenko T, Cherkashina O, Gudkova E. Mechanical stress affects the functional activity of human granulocytes. Series on Biomechanics. 2020;34(1):48-54.

Библиографическая ссылка:
Жернаков Е.В., Дмитриев В.Н., Скоркина М.Ю. Использование атомно-силовой микроскопии в ранней диагностике неопластических процессов у женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 54–56. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16706.

Bibliographic reference:
Zhernakov EV, Dmitriev VB, Skorkina MYu. Ispol'zovanie atomno-silovoy mikroskopii v ranney diagnostike neoplasticheskikh protsessov u zhenshchin [The use of atomic force microscopy in early diagnostics of neoplastic process in women]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:54-56. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16706. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 57–59

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 57–59

УДК: 616.314.18:616-008.9-092.18-097 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16701

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУЛЬПЫ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПУЛЬПИТА

Т.Ю. ШИРЯК[*], Т.Р. АХМЕТОВ[*], А.П. КИЯСОВ[**], Р.А. САЛЕЕВ[*]

[*]ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 421111, Россия, e-mail: tanya_shiryak@mail.ru
[**]ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 421111, Россия, e-mail: public.mail@kpfu.ru

Аннотация. Исследование посвящено изучению патогистологии пульпита временных зубов. Во всем мире широко используемым методом лечения пульпита временных зубов является метод пульпотомии в одно посещение. Оставляя практически нетронутую и необработанную корневую пульпу в каналах временного зуба, задача стоматолога правильно оценить ее состояние для профилактики осложнений. ***Цель исследования:*** оценить соответствие клинических проявлений бессимптомного пульпита временных зубов данным патогистологического исследования. ***Материалы и методы исследования:*** корневая пульпа (26 временных зубов); морфологический, иммуногистохимический метод; диагноз: хронический фиброзный пульпит, МКБ-10 К04.03. ***Результаты и их обсуждение:*** признаки минимального и умеренного (условно-обратимого) воспаления выявлены в 50% зубах, в 42,3% зубов имело место воспаление как обратимое, так и необратимое, в 7,7% выявлено необратимое воспаление пульпы во всех корневых каналах. В целом преобладало умеренное воспаление. Иммуногистохимическое исследование показало преобладание хронических признаков воспаления над острыми в 69% исследуемых биоптатах. Клиническими диагностическими критериями жизнеспособности корневой пульпы и показанием к витальной пульпотомии являются: бессимптомное течение пульпита, длительность кровотечения после ампутации не более 1 минуты, полость на одной поверхности зуба.

Ключевые слова: пульпа временных зубов, пульпит, пульпотомия, гистологическое исследование.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALISIS OF PRIMARY TEETH PULP IN THE DIAGNOSIS OF PULPITIS

T.Y. SHIRYAK[*], T.R., AKHMETOV[*], A.P. KIYASOV[**], R.A. SALEEV[*]

[*]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Butlerov Str., 49, Kazan, 421111, Russia, e-mail: tanya_shiryak@mail.ru
[**]Kazan (Volga region) Federal University, Kremlevskaya Str. 18, Kazan, 421111, Russia, e-mail: public.mail@kpfu.ru

Abstract. Pulpotomy is a widely used method of treatment of pulpitis in primary teeth all over the world. The dentist leaves the root pulp in the root canals untreated. An important task of the dentist is to correctly assess the condition of the root pulp. Accepted endodontic therapy for teeth can be divided into two main methods: vital pulp therapy and root canal treatment. Pulpotomy is one of the most widely accepted clinical procedures for treating cariously exposed pulps in symptom-free primary teeth. The most important factors in success of VPT are the early diagnosis of pulp. ***The research purpose*** was to estimate the correspondence of the clinical evidences with the data of the pathohistological study of asymptomatic pulpitis of temporary teeth. ***Materials and methods:*** root pulps of 26 temporary teeth, diagnosis: chronic pulpitis, *ICD*-10 K04.03, morphological, immunohistochemically method used. ***Results:*** minimal and moderate (reversible) pulp inflammation detected in 50% of teeth in all root canals; reversible and irreversible pulp inflammation in different root canals was detected in 42.3% of teeth; in 7.7%, irreversible pulp inflammation was detected in all root canals. In general, moderate inflammation prevailed. Immunohistochemical study showed the prevalence of chronic inflammation over acute in 69%, in 2/3 of the studied biopsies. Clinical diagnostic signs of root pulp viability are: asymptomatic pulpitis, duration of bleeding after amputation no more than 1 minute, "closed" cavity on one surface, communication with the tooth cavity is detected under a relatively dense dentin.

Keywords: pulp of primary teeth, pulpotomy, pulpitis, histological examination.

Введение. Актуальность качественного лечения заболеваний пульпы временных зубов у детей обусловлена высокой распространенностью осложнений кариеса, а также абсолютной необходимостью поддержания функции зубов до их естественной смены [1]. Эндодонтическую терапию временных зубов принято делить на ампутационные и экстирпационные методы лечения. Выделяют витальную терапию пульпы: непрямое покрытие пульпы для лечения глубокого кариеса, прямое покрытие пульпы и пульпотомию. Девитальная терапия подразумевает полное или частичное удаление пульпы после ее девитализации [4,10].

Ампутационное лечение пульпита (пульпотомия) является рутинной процедурой в практике врача стоматолога детского во всем мире [3, 6]. Метод витальной пульпотомии имеет преимущества, такие как лечение в одно посещение с местной анестезией, создание условий для физиологического формирования и резорбции корней. Для эффективного лечения необходимо соблюдение асептики, применение антибактериальных и биосовместимых препаратов, герметичное закрытие зуба материалом, предупреждающим микроподтекание ротовой жидкости в пульповую камеру, а также адекватная оценка жизнеспособности корневой пульпы. Оценить гистологическое состояние пульпы временных зубов можно лишь приблизительно. Нет ни одного объективного диагностического инструмента, который с большой долей вероятности указывал бы на минимальное,

обратимое воспаление: электроодонтометрия неприемлема у детей, температурные тесты не всегда объективны, дать описание характера боли ребенок зачастую не может, хронический пульпит детей в большинстве случаев протекает субклинически, бессимптомно [2,7,9]. Возможно исключить состояние с необратимыми дегенерационными изменениями пульпы по наличию обильного кровотечения из корневых каналов, наличию самопроизвольной, интенсивной, ночной боли [5,8,11], гнойного отделяемого при вскрытии полости зуба, наличию очагов радиолюсценции, деструкции костной ткани на рентгеновском снимке [5,9]. Дискутируемым тестом является длительность кровотечения после ампутации, по разным данным это время варьирует от 40 секунд до 5 минут [2,9,10]. Таким образом диагностика и выбор метода лечения заболеваний пульпы временных зубов представляет особую проблему для стоматолога детского.

Цель исследования – оценить соответствие клинических проявлений бессимптомного пульпита временных зубов данным патогистологического исследования.

Материалы и методы исследования. Для реализации цели было проведено одномоментное исследование. В исследовании приняли участие 24 ребенка (в возрасте 3-6 лет), у которых **з**абор пульпы проводили во время лечения пульпита: после инъекционной анестезии раскрывали полость зуба, коронковую пульпы удаляли шаровидным бором, турбинным наконечником с водо-воздушным охлаждением, оценивали длительность кровотечения после ампутации. Корневая пульпа извлекалась пульпоэкстрактором, корневые каналы обтурировались рассасывающейся пастой. Родители были проинформированы и дали письменное согласие.

Для патогистологического исследования были выбрано 26 зубов: 17 первых временных моляров, 9 вторых моляров с диагнозом «хронический фиброзный пульпит» МКБ-К 04.03, клиническая и рентгенологическая картина которых представлена ниже:

Критерии включения:

– жалоб нет в анамнезе и в момент обследования;

– кариозная полость располагалась на одной поверхности, имелось сообщение с полостью зуба;

– после ампутации пульпы бором, кровотечение отсутствовало или останавливалось в течение 1 минуты;

– отсутствовали патологические изменения на рентгенограмме;

– корни в стадии стабилизации (рис. 1*).

При невозможности забора ткани (кальциноз каналов, бесструктурная, геморрагическая ткань), пульпа считалась необратимо воспаленной (++++). Всего получено 76 биоптатов. Морфологическое исследование: выделенную из каждого корневого канала ткань пульпы помещали в 10% раствор формалина на 12 часов, затем промывали водой, окрашивали гематоксилином и эозином в течение 1 минуты перед заливкой для лучшей визуализации. Выраженность воспалительной реакции пульпы оценивали по состоянию пульпы в момент забора и интенсивности клеточной инфильтрации по 5-бальной шкале: некроз, абсцесс пульпы, обильное кровотечение, бесструктурная ткань (++++), выраженное воспаление (+++), умеренное воспаление (++), легкая степень воспаления (+), здоровая пульпа (0).

В иммуногистохимическом методе исследования использовали следующие маркеры *CD* лейкоцитарных антигенов: *CD*68 – маркера хронического воспаления макрофагов, моноцитов, *CD*20 – *B*-лимфоцитов, *CD*45 – общий лейкоцитный антиген. Этапы исследования проводили общепринятым методом *(DAKO, Denmark)*.

Результаты и их обсуждение. Патогистологическое исследование не обнаружили ни одного зуба с интактной корневой пульпой во всех корневых каналах, что вполне логично при наличии обширного кариозного процесса, сообщающегося с полостью зуба. В 7 временных молярах в одном из корневых каналов была обнаружена интактная пульпа без признаков воспаления (0) (рис. 2).

Воспаление ткани с незначительным количеством лейкоцитов клеток, и сосудистой реакцией, характеризовавшееся как «минимальное воспаление (+)», имело место в одном – двух корневых каналах 13 зубов (рис. 3).

Воспаление, характеризующееся умеренным количеством лейкоцитов (++) было выявлено в большинстве биоптатов в одном – двух корневых каналах 21 временного зуба. Имела место как острая воспалительная реакция, так и (чаще) хроническая, характеризующаяся сосудистой реакцией, инфильтрацией ткани пульпы лимфоцитами, мононуклеарными макрофагами, частичным фиброзным перерождением и склерозом пульпы в отдельных участках (рис. 4).

Результат умеренного хронического воспалением зависит от многих причин, это процесс, длящийся в течении длительного времени, при котором явления деструкции и регенерации развиваются одновременно. Основные клетки продуктивного воспаления макрофаги активно участвующие в процессе фагоцитоза и секретирующие цитокины, ферменты, факторы роста и др. активируют межклеточные взаимодействия и стимулируют клеточную пролиферацию. В результате в поврежденном участке происходит рост мелких сосудов, нервных волокон, возможно образование новых одонтобластов. В результате активной деятельности фибробластов в зоне воспаления образуются значительное количество коллагеновых волокон, возникает временный фиброз, который может закончиться рубцеванием пульпы. При адекватном лечении, соблюдении правил антисептики, удалении причинного фактора

* *Рисунки данной статьи представлены на обложках 2 и 3.*

возможен благоприятный прогноз, «условно-обратимое» воспаление.

Хронический воспалительный процесс с выраженным количеством лейкоцитов (+++) выявлен в одном-трех каналах 13 временных зубов. В гистологических срезах отмечалось диффузное или точечное кровоизлияние, большое количество воспалительных клеток с преобладанием мононуклеаров-макрофагов. Прогноз данной воспалительной реакции, как правило неблагоприятный (рис. 5).

Некроз пульпы, образование лимфоидного инфильтрата – последняя стадия необратимого пульпита (++++). Значительное повреждение сосудов и вследствие этого выраженный диапедез эритроцитов, пропитывание ими тканей клинически проявляется обильным кровотечением. Массивная клеточная инфильтрация мононуклеарных клеток, резкие сосудистые расстройства, быстро могут привести к деструкции и гибели ткани пульпы. Некроз ткани диагностировался в пульпе в 1-2-х корневых каналах 7 первых молочных молярах (9 биоптатов), с кариозной полостью по II классу по Блеку (рис. 6).

Морфологическое исследование выявило признаки «условно-обратимого» воспаления (минимального и умеренного) в 50% случаях, в 13 временных молярах, где возможен благоприятный прогноз витальной терапии пульпита. Обратимое и необратимое воспаление в разных каналах обнаруживалось в 42,3% (11 зубов), в полостях II класса по Блеку признаки необратимого воспаления диагностировались в канале, прилегающим к кариозной полости. В 7,7%, (2 зуба) необратимое воспаление пульпы диагностировалось во всех корневых каналах. В целом преобладало умеренное воспаление. Иммуногистохимическое окрашивание показало преобладание хронических признаков воспаления над острым в 69% исследуемых биоптатах. Острое воспаление проявляло себя формированием микроабсцессов, усилением васкуляризации, хроническое – различной степенью инфильтрации ткани пульпы макрофагами (положительная реакция на *CD68*), фиброзным перерождением, жировой дистрофией, ангиогенезом. Реакция на *B*-лимфоциты (*CD20)* во всех препаратах оказалась отрицательной.

Заключение. Во временных зубах с бессимптомным течением пульпита, МКБ10 К04.03, локализацией кариозной поверхности на одной поверхности макроскопически закрытой полостью зуба, длительности кровотечения после ампутации не более 1 минуты, патогистологические признаки обратимого, «условно-обратимого» воспаления пульпы могут обнаруживаться в 50% случаев.

Литература / References

1. Анисимова О.Ю., Ширяк Т.Ю., Салеев Р.А., Уразова Р.З. Потребность в лечении осложненного кариеса временных зубов на приеме детского врача стоматолога // Казанский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 634–637 / Anisimova OYu, Shiryak TYu, Saleev RA, Urazova RZ. Potrebnost' v lechenii oslozhnennogo kariesa vremennykh zubov na prieme detskogo vracha stomatologa [The need for treatment of complicated caries of temporary teeth at the reception of a children's dentist]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;4:634-37. Russian.

2. Терапевтическая стоматология детского возраста / под ред. Л.А. Хоменко, Л.П. Кисельниковой. Киев: ООО «Книга плюс», 2013. 859 с. / Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta. pod red. L. A. Khomenko, L.P. Kisel'nikovoy [Therapeutic stomatology of children's age. edited by L.A. Khomenko, L.P. Kiselnikova]. Kiev: OOO «Kniga plyus»; 2013. Russian.

3. Ширяк Т.Ю., Салеев Р.А., Уразова Р.З. Методы и препараты для лечения пульпитов временных зубов (по результатам социологического исследования) // Эндодонтия tuday. 2013. № 4. С. 42–45 / Shiryak TYu, Saleev RA, Urazova RZ. Metody i preparaty dlya lecheniya pul'pitov vremennykh zubov (po rezul'tatam sotsiologicheskogo issledovaniya) [Methods and preparations for the treatment of pulpitis of temporary teeth (based on the results of a sociological study)]. Endodontiya tuday. 2013;4:42-5. Russian.

4. AAPD: Use of Vital Pulp Therapies in Primary Teeth with Deep Caries Lesions // Reference manual. 2017. Vol. 39, N6. P. 173–186 / AAPD: Use of Vital Pulp Therapies in Primary Teeth with Deep Caries Lesions. Reference manual. 2017;39(6):173-86.

5. Camp J.H. Diagnosis Dilemmas in Vital Pulp Therapy: Treatment for the Toothache Is Changing, Especially in Young, Immature Teeth // J. of Endodontics. 2008. №7. P. 6–12 / Camp JH. Diagnosis Dilemmas in Vital Pulp Therapy: Treatment for the Toothache Is Changing, Especially in Young, Immature Teeth. J. of Endodontics. 2008;7:6-12.

6. Current trends in pulp therapy: a survey analyzing pulpotomy techniques taught in pediatric dental residency programs / Walker L.A. [et al.] // J. Dent Child (Chic). 2013. Vol. 80, N1. P. 31–35 / Walker LA, et al. Current trends in pulp therapy: a survey analyzing pulpotomy techniques taught in pediatric dental residency programs. J. Dent Child (Chic). 2013;80(1):31-5.

7. Fuks A., Guelmann M. Pulp therapy for the primary dentition. Pediatric dentistry infancy through adolescence. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2013. P. 333–351 / Fuks A, Guelmann M. Pulp therapy for the primary dentition. Pediatric dentistry infancy through adolescence. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2013.

8. Gopinath V.K., Anwar K. Histological evaluation of pulp tissue from second primary molars correlated with clinical and radiographic caries findings // Dent Res J. 2014. № 11. P. 199–203 / Gopinath VK, Anwar K. Histological evaluation of pulp tissue from second primary molars correlated with clinical and radiographic caries findings. Dent Res J. 2014;11:199-203.

9. Kratunova E., Silva D. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: an overview // Gen Dent. 2018. Vol. 66, N6. P. 30–38 / Kratunova E, Silva D. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: an overview. Gen Dent. 2018;66(6):30-8.

10. Parisay I., Ghoddusi J., Forghanib M. A Review on Vital Pulp Therapy in Primary Teeth // Iran Endod J. 2015. Vol. 10, N1. P. 6–15 / Parisay I, Ghoddusi J, Forghanib M. A Review on Vital Pulp Therapy in Primary Teeth. Iran Endod J. 2015;10(1):6-15.

11. Seale N.S., Glickman G.N. Contemporary perspectives on vital pulp therapy: views from the endodontists and pediatric dentists // Pediatr. Dent. 2008. Vol. 30, N3. P. 261–267 / Seale NS, Glickman GN. Contemporary perspectives on vital pulp therapy: views from the endodontists and pediatric dentists. Pediatr. Dent. 2008;30(3):261-7.

Библиографическая ссылка:
Ширяк Т.Ю., Ахметов Т.Р., Киясов А.П., Салеев Р.А. Иммуногистохимическое исследование пульпы временных зубов в диагностике пульпита // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 57–59. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16701.

Bibliographic reference:
Shiryak TY, Akhmetov TR, Kiyasov AP, Saleev RA. Immunogistokhimicheskoe issledovanie pul'py vremennykh zubov v diagnostike pul'pita [Immunohistochemical analisis of primary teeth pulp in the diagnosis of pulpitis]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:57-59. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16701. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 60–63

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 60–63

УДК: 616.12 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16696

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ИБС

С.Г. ДЗУГКОЕВ, О.Ю. ГАРМАШ, Ф.С. ДЗУГКОЕВА

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: patbiochem@mail.ru

Аннотация. ***Цель исследования*** заключается в разработке метода патогенетической коррекции метаболических нарушений на основании полученных данных у больных ишемической болезни сердца II функционального класса. ***Материалы и методы исследования.*** У всех пациентов при поступлении в клинику, оценивали клиническую, функциональную характеристики сердечно сосудистой системы, биохимическими методами исследовали липидный спектр с его фракциями, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза, церулоплазмина, каталазы в крови. Для подтверждения диагноза ишемической болезни сердца использовали клинико-лабораторные исследования. В качестве оптимальной терапии была использована комбинированная терапия ингибитором *3*-гидрокси-*3*-метилглютарил-кофермент *А* редуктазы – аторвастатином с коэнзимом Q_{10}. Изучали влияние терапии на активность систем крови перекисного окисления липидов и антиоксидантной, обмен холестерина и содержание суммарных метаболитов оксида азота. ***Результаты исследований*** продемонстрировали характер изменений окислительно-восстановительных процессов, нарушение обмена холестерина и *NO*–образующей функции эндотелия. Нарушение кислородного обеспечения миокарда у больных с ишемической болезнью сердца приводят к дисбалансу окислительно-восстановительных процессов в сторону избыточной генерации активных форм кислорода и индукции перекисного окисления липидов, о чём судили по концентрации малонового диальдегида и состоянию антиокислительной защиты клеток. Липопероксидация негативно влияет на обмен холестерина, способствует развитию атеросклероза и снижению биодоступности оксида азота. Активные формы кислорода взаимодействуют с оксидом азота, снижая его концентрацию в крови, что приводит к вазоконстрикции. Метаболиты пероксидации, показатели обмена холестерина и гомеостаза оксида азота, можно считать биохимическими маркерами развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. ***Заключение.*** Таким образом, полученные результаты лечения, свидетельствуют в пользу эффективности комбинированной терапии, включая коррекцию метаболических нарушений.

Ключевые слова: антиоксидантные ферменты, комбинированная терапия, обмен холестерина, окислительно-восстановительный процесс.

EFFECT OF LIPID-LOWERING THERAPY ON THE LEVEL OF REDOX ACTIVITY OF CELLS IN PATIENTS WITH IHD

S.G. DZUGKOEV, O.YU. GARMASH, F.S. DZUGKOEVA

Institute of Biomedical Research - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia, e-mail: patbiochem@mail.ru

Abstract. ***The research*** purpose is to develop a method of pathogenetic correction of metabolic disorders based on the data obtained in patients with coronary heart disease of functional class II. ***The clinical and functional*** characteristics of the cardiovascular system were evaluated in all patients upon admission to the clinic, the lipid spectrum with its fractions, the intensity of lipid peroxidation processes, the activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase, ceruloplasmin, and catalase in the blood were studied using biochemical methods. Clinical and laboratory tests were used to confirm the diagnosis of coronary heart disease. Combination therapy with the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin with coenzyme Q10 was used as the optimal therapy. We studied the effect of therapy on the activity blood systems lipid peroxidation and antioxidant, cholesterol metabolism and the content of total no metabolites nitrogen oxide. ***The research results*** demonstrated the nature of changes in redox processes, violation of cholesterol metabolism and the NO-forming function of the endothelium. Violation of the oxygen supply of the myocardium in patients with coronary heart disease leads to a disbalance of redox processes towards excessive generation of reactive species oxygen and induction of lipid peroxidation, as judged by the concentration of malondialdehyde and the state of antioxidant protection of cells. Lipoperoxidation negatively affects cholesterol metabolism, contributes to the development of atherosclerosis and reduces the bioavailability of nitrogen oxide. Reactive oxygen species interact with nitrogen oxide, reducing its concentration in the blood, which leads to vasoconstriction. Metabolites of peroxidation, indicators of cholesterol metabolism and nitrogen oxide homeostasis can be considered as biochemical markers of the development and progression of coronary heart disease. ***Thus, the obtained results*** of treatment indicate in favor of the effectiveness of the corrective action of combined therapy, including metabolic disorders.

Keywords: antioxidant enzymes, combination therapy, cholesterol metabolism, redox process.

Введение. В последние годы внимание авторов привлекает вопрос изучения функции сосудистого эндотелия и его участия в реализации патологических синдромов. Литературные сведения свидетельствуют о роли эндотелиоцитов и вырабатываемых ими биологически активных веществ [3,10].

Истощение влияния этих регуляторов ведет к нарушению функции эндотелия, в которой принимают участие системы перекисного окисления липидов и антиоксидантная, *NO* функция и изменение

обмена холестерина. Ключевую роль в образовании *активных форм кислорода* (АФК) играет дыхательная цепь митохондрий, в которой «утечка» электронов происходит на уровне *III* компонента коэнзим *Q*-цитохром-*C*-редуктазы. Присоединение активных форм кислорода происходит за счет одноэлектронного восстановления кислорода, в результате чего образуется супероксид-анион-радикал, который дисмутирует до перекиси водорода [1,10].

Главную роль в данном процессе играет гипоксия, которая сопровождает ишемию при *ишемической болезни сердца II функционального класса* (ИБС II ФК). Другим ведущим фактором риска развития ИБС является атеросклероз, провоцируемый *гиперхолестеринемией* (ГХС) [5]. Окисленные (модифицированные) холестерин *липопротеины низкой плотности* (ХС ЛПНП), способствуют нарушению синтеза *оксида азота (NO)* и снижению уровня экспрессии гена *NOS-3* и самого фермента эндотелиальной *NO-синтазы*. Механизмом возникновения являются образование пенистых клеток, отложение липидов в стенке аорты с последующим атеросклерозом. Одновременно происходит миграция гладкомышечных клеток из медии в интиму, что приводит их к тромбозу сосудов. В протекание свободнорадикальных реакций вовлечены различные биохимические системы, лежащие в основе функциональных изменений. Нарушение любого звена этой системы может привести к дизрегуляции эндотелия. Соотношение основных звеньев этой системы, в частности прооксидантов и антиоксидантов, нитрооксидобразующей функции, метаболизма холестерина и определяет развитие и прогрессирование ИБС.

Цель исследования – изучение изменений липидного обмена и процесса *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в развитии эндотелиальной дисфункции при ИБС II ФК и разработка способа патогенетической коррекции.

Материалы и методы исследования. Клинический материал был собран на больных с ИБС. Обследовано 75 больных (мужчин 45 и женщин 30 в возрасте 49,9±9 лет, содержание холестерина у которых в плазме крови, составляло 6,47 и более ммоль/л. Продолжительность болезни составила 1-10 лет. При обследовании в стационаре стенокардия напряжения у всех больных ИБС наблюдалась с частотой приступов 4-8 раз в неделю. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых лиц, с нормальным содержанием в крови *общего холестерина* (ОХС) (4,3 ммоль/л), *триглицеридов* (ТГ) – 1,2 ммоль/л, *холестерин липопротеины высокой плотности* (ХС ЛПВП) – 1,4 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,6 ммоль/л.

У больных с диагнозом ИБС II ФК исследовали интенсивность ПОЛ по концентрации *диальдегида малоновой кислоты* (МДА) [8] и активности каталазы [4], *супероксиддисмутазы* (СОД) [7], а также концентрации церулоплазмина [2]. Суммарное содержание *нитратов и нитритов* (*NOx*) выявляли по методике В.А. Метельской [6].

Для типирования *дислипопротеинемий* (ДЛП) использовали классификацию А.Н. Климова и Н.Г. Никульчева (1984). Определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, рассчитывали по уравнению Фрейдевальда содержание ХС-ЛПНП, *холестериновый коэффициент атерогенности* (КАХС) по А.Н. Климову (1984).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы *Microsoft Exel* $p<0,05$ считали уровнем статистической значимости.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных показал наличие метаболических нарушений у больных с ИБС. Отмечена активность свободнорадикального окисления в крови, которая по данным МДА, достоверно повысилась по отношению к контрольной группе ($p<0,001$, рис.).

Определение состояния *антиоксидантной системы* (АОС) показал, что при ИБС в сыворотке крови снижалась активность супероксиддисмутазы, церулоплазмина и каталазы. В таком состоянии нарушалась *NO*-продуцирующая функция эндотелия, что и свидетельствовало о концентрации *NOx*. Изменения про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС II ФК на фоне проведенной терапии, представлены на рис.

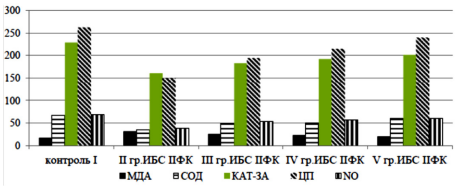


Рис. Показатели про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС II ФК на фоне проведенной терапии

Анализ активности антирадикальной защиты, показал достоверное снижение активности основных ферментов – СОД, каталазы, церулоплазмина ($p<0,001$), (рис.). Таким образом, концентрация продуктов ПОЛ, в частности МДА, достоверно нарастает у больных стенокардией II ФК, из-за сниженной активности ферментов АОС. Некомпенсированное усиление процессов ПОЛ в миокарде, сопровождается нарушением структуры и функции кардиомиоцитов, коронарного кровообращения и микроциркуляции, вследствие дисфункции эндотелия, приводящей к спазму сосудов, усиленной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В основе этих нарушений лежит нарушение *NO*-продуцирующей функции эндотелия и снижение содержания оксида азота. Оксид азота – это молекула мессенджер, которая участвует в разных физиологических и патологических процессах, тем самым вызывает как благоприятный, так и разрушающий эффект [9].

На фоне повышения концентрации МДА в крови у больных ИБС выявилось достоверное снижение содержания суммарных метаболитов *NO* с 54,2 мкмоль до 38,9 мкмоль, что демонстрирует падение

их уровня на 71,7% (рис.). Дефицит оксида азота был одной из причин, способствующий спазму коронарных сосудов и приступам стенокардии.

Таким образом, дисфункция эндотелия, развивающаяся у больных ИБС II ФК на фоне окислительного стресса, проявляется нарушением кровяного давления – гипертонией (фактор риска для ишемии миокарда). Другим важным фактором развития эндотелиальной функции при ИБС было нарушение обмена ХС, ГХС, а также окислительная модификация атерогенных ЛПНП при их образовании или нарушении в кровеносном русле продуктами липопероксидации.

Поэтому в условиях окислительного стресса происходит изменение структуры *Apo β100*, вследствие чего этот белок ЛПНП теряет свою аффинность к рецепторам ЛП-частиц. Модифицированные ЛПНП фагоцитируются макрофагами в субэндотелиальном пространстве и идет накопление их в зонах атеросклеротического поражения сосудов. Интенсификация процессов липопероксидации в печени при атеросклерозе обусловлена снижением ферментативного катаболизма холестерина в гепатоцитах, что в первую очередь отвечает за поддержание в крови высоких цифр ХС.

Таблица

Изменение липидного спектра крови у больных ИБС II ФК на фоне проведенной терапии

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	Коэф. атер. %
Контрольная группа 1 (*n*=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
Группа 2 (*n*=25)	6,4±0,13 1)	2,6±0,20 1)	0,8±0,02 1)	5,5±0,12 1)	5,4±0,13 1)
Группа 3 (*n*=25)	5,0±0,05 2) 5)	2,1±0,02 2) 55)	1,1±0,02 2) 5)	3,3±0,06 22) 5)	2,9±0,05 22) 5)
Группа 4 (*n*=25)	5,2±0,03 3) 6)	2,3±0,02 3) 6)	0,9±0,006 3) 6)	4,4±0,06 3) 6)	4,7±0,02 3) 6)
Группа 5 (*n*=25)	4,8±0,05 4) 7)	1,9±0,02 4) 77)	1,2±0,01 4) 7)	2,9±0,02 44) 7)	3,8±0,53 44) 77)

Примечание: I группа – контроль – здоровые люди; II группа – больных ИБС II ФК, получавшие традиционную терапию; III группа – больных ИБС II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия +аторвастатин); IV группа-больных ИБС II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия+коэнзим Q_{10}); V группа-больных ИБС II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+коэнзим Q_{10}. [1]) – p<0,001 достоверность II-ой группы относительно контроля; [2]) – p<0,00, [22]) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно контроля; [3]) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля; [4]) – p<0,001, [44]) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно контроля; [5]) – p<0,001; [55]) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно II-ой группы; [6]) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы; [7]) – p<0,001; [77]) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы

Выявленная нами ДЛП, проявлялась повышенным содержанием в крови уровня общего ХС, высоким уровнем ХС-ЛПНП и снижением ХС-ЛПВП. По характеристике липидного спектра Всемирной организацией здравоохранения (1992), такая ДЛП отнесена к типу II, подтипу II-*а*.

Следовательно, накопление продуктов метаболических нарушений: ПОЛ, атерогенных липопротеидов и снижение содержания оксида азота индуцируют ишемию, и этот патологический каскад может прогрессировать и стать фактором риска усугубления клинического течения ИБС. Для предупреждения этого была подобрана адекватная терапия патогенетической направленности. Использовали ингибитор ключевой реакции синтеза холестерина *3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)* – аторвастатин в комплексе со стандартными препаратами, что способствовало снижению содержания общего холестерина, ЛПНП и повышению ЛПВП. Одновременно лечение оказало ингибирующее действие на активность процессов ПОЛ, концентрации МДА достоверно снизилась. Следовательно, комбинированная терапия препаратами гемодинамического плана с иингибитором ГМГ-*КоА*-редуктазы – аторвастатином способствовало значительному снижению содержания общего холестерина, атерогенных фракций и повышению антиатерогенных. Данные изменения показателей липидного спектра крови у больных ИБС II ФК на фоне проведенной терапии, представлены в табл.

Произошло одновременно активация ферментов АОС: СОД, каталазы и церулоплазмина. Но, вместе с тем, эти показатели не достигли уровня конкретных величин. Поэтому следует отметить не столь выраженную эффективность аторвастатина на показатели окислительного стресса. Обсуждая эти результаты влияния аторвастатина важно отметить, его ингибирующее действие на синтез коэнзима Q_{10}, т.к. общим предшественником холестерина и коэнзима Q_{10} является мевалоновая кислота. В дополнение к этому отмечаем, что с возрастом и особенно при ИБС содержание в организме коэнзима Q_{10} имеет тенденцию к снижению. Назначение коэнзима Q_{10} было обосновано его антиоксидантным действием, причем он является эффективным антиоксидантом ЛПНП, так как поддерживает восстановленную форму витамина *Е*. Более того, он компонент дыхательной цепи и способствует энергообразованию в клетках миокарда. Его содержание на фоне статинов снижается, так как холестерин и углеводородный радикал коэнзима Q_{10} образуются из мевалоната. Исходя из этого, коэнзим Q_{10} может ретроингибировать синтез холестерина и снижать его содержание, что подтвердили наши данные. Поэтому, мы предприняли комплексное лечение, включая традиционную терапию, аторвастатин и коэнзим Q_{10}. В целом анализ влияния комплексной терапии аторвастатином с коэнзимом Q_{10}, выявил повышение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах и плазме крови у больных ИБС (рис.). Эти результаты свидетельству-

ет в пользу эффективности корригирующего действия комбинированной терапии, включая АОС у больных ИБС. Эффект действия развивался в течение всей терапии. Следует полагать, что угнетение процесса ПОЛ и снижение содержание атерогенных липопротеинов, способствует восстановлению комплементарности *Apo β 100* к своим рецепторам, что улучшает аффинность их взаимодействия и снижение уровня ХС, его фракций в сыворотке крови.

Заключение. Таким образом, патогенетическим звеном дисфункции эндотелия при ИБС, является интенсификация ПОЛ, вызванная активными формами кислорода и угнетением антиоксидантной защиты клеток. В условиях окислительного стресса нарушается экспрессия *eNOS*, продукция и биодоступность оксида азота – основного вазодилатирующего фактора, что сопровождается нарушением метаболизма в кардиомиоците у больных с ИБС. Одновременно с этим окислительный стресс, сопровождается нарушением метаболизма ХС, дефицитом оксида азота, повышением кровяного давления в течении суток и гемодинамическими изменениями.

Итак, действие комплексной терапии аторвастатином и коэнзимом Q_{10} на деятельность антиоксидантных ферментов у больных ишемической болезни сердца, выявляет приближение этих значений к контрольному уровню. Угнетение интенсивности липопероксидации, сопровождалось снижением содержания общего холестерина атерогенных липопротеинов, что свидетельствует о восстановлении механизмов их утилизации клетками.

Литература / References

1. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация АФК митохондриями // Успехи биологической химии. 2013. Т. 53. С. 245–296 / Grivennikova VG, Vinogradov AD. Generatsiya AFK mitokhondriyami [ROS generation by mitochondria]. Uspekhi biologicheskoy khimii. 2013;53:245-96. Russian.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕД пресс информ, 2009 / Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike. 3-e izd. [Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. 3rd ed.]. Moscow: MED press inform; 2009. Russian.

3. Коновалова Е.А., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола // Научные ведомости. 2012. №4. С. 175–181 / Konovalova EA, Chernomortseva ES, Pokrovskiy MV, Pokrovskaya TG, Dudina EN, Lopatin DV, Denisyuk TA, Kotel'nikova LV, Lesovaya ZhS. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii kombi-natsiey L-norvalina i meksidola [Correction of endothelial dysfunction with a combination of L-norvalin and Mexidol]. Nauchnye vedomosti. 2012;4:175-81. Russian.

4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С. 16–19 / Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. Laboratornoe delo. 1988;1:16-9. Russian.

5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности // Российский кардиологический журнал. 2018. Vol. 23, №8. С. 39–44 / Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG. Vliyanie gipolipidemicheskoy terapii na uroven' okislitel'no-modifitsirovannykh lipoproteidov nizkoy plotnosti [Effect of lipid-lowering therapy on the level of redox-modified low-density lipoproteins]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018;23(8):39-44. Russian.

6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. №6. С. 15–18 / Metel'skaya VA, Gumanova NG. Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi cheloveka [Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in human blood serum]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005;6:15-8. Russian.

7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. №3. С. 263–272 / Sirota TV. Novyy podkhod v issledovanii autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlya izmereniya aktivnosti superoksiddismutazy [A new approach in the study of auto-oxidation of adrenaline and use it to measure the activity of superoxide-sindicatos]. Voprosy meditsinskoy khimii. 1999;3:263-72. Russian.

8. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituricacid test, for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. 1980. Vol. 15. P. 137–140 / Asakawa T, Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituricacid test, for detecting lipid hydroperoxides. Lipids. 1980;15:137-40.

9. Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Dzugkoev S.G., Margieva O.I., Tedtoeva A.I., Otiev M.A. Oxidative Stress and Biochemical Markers of Endothelial Dysfunction and Organ Damage under Conditions of Experimental Nonferrous Metal Intoxication // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. Vol. 162, N2. P. 199–202 / Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Dzugkoev SG, Margieva OI, Tedtoeva AI, Otiev MA. Oxidative Stress and Biochemical Markers of Endothelial Dysfunction and Organ Damage under Conditions of Experimental Nonferrous Metal Intoxication. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016;162(2):199-202.

10. Chen Q., Vazquyz E.L., Moghaddas S. Production of reactive oxygen species by mitochondria // Biol. Chem. 2003. Vol. 38(278). P. 36027–36031 / Chen Q, Vazquyz EL, Moghaddas S. Production of reactive oxygen species by mitochondria. Biol. Chem. 2003;38(278):36027-31.

Библиографическая ссылка:
Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-восстановительной активности клеток у больных ИБС // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 60–63. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16696.

Bibliographic reference:
Dzugkoev SG, Garmash OYu, Dzugkoeva FS. Vliyanie gipolipidemicheskoy terapii na uroven' okislitel'no-vosstanovitel'noy aktivnosti kletok u bol'nykh IBS [Effect of lipid-lowering therapy on the level of redox activity of cells in patients with IHD]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:60-63. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16696. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 64–68

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 64–68

УДК: 615.831:616.517 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16657

УЗКОПОЛОСНОЕ ОПТИЧЕСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 650НМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТАДИИ ПСОРИАЗА

В.В. КИРЬЯНОВА[*], Е.В. ПЕТРОВА[***], Ю.С. ЕГОРОВА[**], О.Д. ЦЫГАНОВА[**], Г.Л. МАРЬЕХА[**], Я.Ю. ГУРКОВСКАЯ[**], Е.Н. ФАДЕЕВА[***], Н.В. СМИРНОВА[***], Д.А. ПЕТРОВ[***]

[*]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

[**]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи», Рижский пр. д. 43, г. Санкт-Петербург, 190020, Россия

[***]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер №2», Московский пр., д. 95, кор. 3, г. Санкт-Петербург, 196084, Россия

Аннотация. На базе ГБУЗ «ЛенобЛЦентр» с 2016 по 2019 годы было проведено рандомизированное контролируемое исследование. ***Цель исследования.*** Обосновать возможность применения фотохромотерапии при воздействии *узкополосным оптическим* излучением длиной волны 650нм в комплексной терапии прогрессирующей стадии псориаза и разработать методику фотохромотерапии. ***Материалы и методы исследования.*** Под наблюдением находилось 96 больных с обострением распространенного псориаза. Все пациенты рандомизацией были разделены на 3 клинико-сопоставимые группы: контрольная группа (28 больных) получала стандартное медикаментозное лечение, основная группа (48 больных) получала, кроме того – фотохромотерапию, плацебо-группа (21 больной) получала стандартное медикаментозное лечение и имитацию фотохромотерапии. Фотохромотерапия осуществлялась при воздействии узкополосного оптического излучения с длиной волны 650 нм (красный свет) от аппарат лазерно-светодиодный терапевтический «Спектр – ЛЦ» (модель 02, паспорт ОНЦИ.941549.001 ПС2). Фотохромотерапию проводили на псориатические бляшки в течение 10 дней на фоне стандартной медикаментозной терапии. ***Результаты и их обсуждение.*** В исследовании продемонстрировано, что комплексная терапия с включением узкополосного оптического излучения 650 нм, проводимая в течение 10 дней у пациентов в прогрессирующую стадию псориаза, оказывает более значимое положительное влияние на клиническое течение дерматоза, что подтверждается снижением индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (*PASI)* на 8,65 балла ($p \leqslant 0{,}01$), более значимо уменьшает интенсивность зуда, что подтверждается снижением индекса зуда «Пруриндекс» до 0,23 балла ($p \leqslant 0{,}01$) и положительно влияет на качество жизни, что подтверждается статистически значимым снижением интегрального показателя *ДИКЖ* на 5,46 балла ($p \leqslant 0{,}05$). ***Заключение.*** На основании проведенных исследований разработан новый способ комплексной терапии распространенного псориаза с возможностью применения в прогрессирующую стадию заболевания.

Ключевые слова: узкополосное оптическое излучение 650 нм, фотохромотерапия, псориаз, прогрессирующая стадия.

NARROW-BAND OPTICAL RADIATION WITH A WAVE LENGTH OF 650 NM IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE PROGRESSIVE STAGE OF PSORIASIS

V.V. KIRYANOVA[*], E.V. PETROVA[***], Yu.S. EGOROVA[**], O.D. TSYGANOVA [**], G.L. MARYEKHA[**], Y.Yu GURKOVSKAYA[**], E.N. FADEEVA[***], N.V. SMIRNOVA[***], D.A. PETROV[***]

[*] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of Russia, Kirochnaya Str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

[**] State Budgetary Institution of Public Health "Leningrad regional center of specialized types of medical care", Rizhsky Ave., 43, St. Petersburg, 190020, Russia

[***] State Budgetary Institution of Public Health "Dermatovenerologic Dispensary No. 2", Moskovsky Ave., 95, building 3, St. Petersburg, 196084, Russia

Abstract. From 2016 to 2019, a randomized controlled trial was carried out on the basis of the SBI of Public Health "Leningrad regional center of specialized types of medical care". ***Purpose of the study*** was to substantiate the possibilities of using photochromotherapy when exposed to narrow-band optical radiation with a wavelength of 650 nm in the treatment of the progressive stage of psoriasis and to develop a technique for photochromotherapy. ***Materials and research methods.*** 96 patients with exacerbation of common psoriasis were monitored. All patients were divided into 3 clinically comparable groups: the control group (28 patients) received standard medication, the main group (48 patients) received photochromotherapy, and the placebo group (21 patients) received standard medication and imitation of photochromotherapy. Photochromotherapy was under the influence of narrow-band optical radiation with a wavelength of 650 nm (red light) from the laser-LED therapeutic apparatus "Spectrum - LC" (model 02, passport ONTSI.941549.001 PS2). Photochromotherapy was carried out on psoriatic plaques for 10 days against the background of standard drug therapy. ***Results and its discussion.*** The study demonstrated that complex therapy with the inclusion of narrow-band optical radiation of 650 nm, carried out for 10 days in patients with the progressive stage of psoriasis, has a more significant positive effect on the clinical course of dermatosis. This is confirmed by a decrease in the prevalence and severity index of psoriasis lesions (PASI) by 8.65 points ($p \leqslant 0.01$). It significantly reduces the intensity of pruritus, this is confirmed by a decrease in the Prurindex itch index to 0.23 points ($p \leqslant 0.01$) and positively affects the quality of life, which is confirmed by a statistically significant decrease in the integral DIC index by 5.46 points ($p \leqslant 0$, 05). ***Conclusion.*** Based on the studies, a new technique for the complex treatment of common psoriasis with the possibility of use in the progressive stage of the disease has been developed.

Keywords: 650 nm narrow-band optical radiation, photochromotherapy, psoriasis, progressive stage.

Введение. Псориаз – хронический, рецидивирующий, системный генодерматоз, мультифакториального генеза, передающийся по доминантному типу с неполной пенетрантностью, характеризующийся мономорфной папулезной сыпью, располагающейся симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей с возможностью локализации на любом участке кожного покрова и возможным поражением опорно-двигательного аппарата, ногтей и висцеральных органов [3].

Литературные данные указывают на то, что заболеваемость псориазом варьирует в зависимости от возраста, особенностей географического региона и чаще встречается в странах с преобладанием низких температур и высокой влажности воздуха, более удаленных от экватора. Показатели в Египте, Танзании, Китае, Шри-Ланки варьируются от единичных случаев до 0,5% [2]. В России страдает 2% взрослого населения (более 2,8 млн. человек), в Германии – 1,3%, в Северной Европе – 1,5-3%, Китае – 0,3%, Дании –2,3%, Норвегии – до 8,5% населения. В Соединенных Штатах страдает 2,1%, это более 7,5 миллионов взрослого населения [4,7].

По литературным данным, в настоящее время, большое значение в патогенезе псориаза имеют генетические факторы предрасположенности к дерматозу, аутоиммунные нарушения, метаболические нарушения, нейрогенные и эндокринные расстройства [2,4,8,9].

Несмотря на значительный терапевтический потенциал медикаментозной терапии, 32% больных псориазом считают ее недостаточно эффективной и более 40% считают лекарственную терапию неэффективной [4,6]. Длительное курсовое применение комбинации нескольких препаратов, назначаемых внутрь и наружно, сопровождается отрицательными побочными эффектами, атрофией кожи, развитием вторичной инфекции, нефро- и гепатотоксичностью, риском развития остеопороза и канцерогенеза и др. [3,5]. Учитывая необходимость проведения у больных псориазом непрерывного поддерживающего лечения, а также увеличение числа побочных эффектов медикаментозной терапии, особое значение приобретают новые методы немедикаментозного лечения, особенно *фотохромотерапии* (ФХТ), которые способствуют повышению адаптационных резервов организма при отсутствии аллергизации и токсического воздействия на организм, свойственного длительной медикаментозной терапии [1].

Цель исследования – обосновать возможность применения ФХТ при воздействии *узкополосным оптическим излучением длиной волны 650нм* (УОИ 650нм) в комплексной терапии прогрессирующей стадии псориаза и разработать методику ФХТ.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в дизайне рандомизированного контролируемого исследования. Базой проведения исследования являлся ГБУЗ «ЛеноблЦентр». Под наблюдением находилось 96 больных с обострением распространенного псориаза. Группа состояла из 48 мужчин и 48 женщин в возрасте от 20 до 68 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 45 лет. Все пациенты рандомизацией были разделены на 3 группы. *Контрольная группа* (КГ) состояла из 28 больных (14 женщин и 14 мужчин) и получала стандартное медикаментозное лечение. *Основная группа* (ОГ) состояла из 47 больных (26 женщин и 21 мужчин) и получала стандартное медикаментозное лечение и ФХТ (УОИ 650 нм). *Плацебо группа* (ПГ) состояла из 21 больного (8 женщин и 13 мужчин) и получала стандартное медикаментозное лечение и имитацию ФХТ.

Критерии включения: больные с верифицированным диагнозом – распространенный псориаз, прогрессирующая стадия, внесезонная форма; возраст больных от 20 до 68 лет; получение письменного информационного согласия, утвержденного *локальным этическим комитетом* (ЛЭК) ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Критерии исключения: псориатическая эритродермия, псориатический артрит, пустулезный псориаз, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит «*В*» и «*С*», прием ретиноидов и цитостатиков, возраст менее 18 лет, беременность, лактация, наличие в анамнезе фотодерматозов, наличие абсолютных противопоказаний для физиотерапевтического лечения.

Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение, включающее противовоспалительную, гипосенсибилизирующую, дезинтоксикационную и наружную терапию по показаниям. ФХТ осуществлялась путем воздействия узкополосным оптическим излучением с длиной волны 650нм от аппарата лазерно-светодиодного терапевтического «Спектр ЛЦ» (модель 02), паспорт ОНЦИ.941549.001 ПС2. Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №РЗН 2016/4471 от 25 августа 2016 года и сертификат соответствия №РОСС*RU*.0001.11ИМ41 от 22.09.2016. Изготовитель УНП «Лазерный центр» ИТМО (Санкт-Петербург, Россия). Воздействие узкополосным оптическим излучением осуществлялось локально, с максимальной мощностью излучения на фоне стандартной медикаментозной терапии в течение 10 дней.

Всем пациентам до и после лечения проводили лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, методом иммуноферментного анализа исследование на сифилис, гепатит «*В*», гепатит «*С*», ВИЧ-инфекцию.

Тяжесть течения псориаза и эффективность проводимой терапии по клиническим признакам до назначения лечения и после курса лечения оценивали с помощью *индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (PASI)*. Индекс *PASI* рассчиты-

вался с учетом степени выраженности основных клинических проявлений (эритемы, инфильтрации, шелушения) и площади патологического процесса в баллах и процентах. В соответствии с динамикой индекса распространенности и тяжести поражения псориазом *(PASI)* оценивалась эффективность терапии. Снижение индекса *PASI* на 75% и более оценивалось, как значительное клиническое улучшение, снижение индекса *PASI* в интервале 50-74% – как улучшение, снижение индекса *PASI* от 25 до 49% – как незначительное улучшение и снижение индекса *PASI* менее 25% – как неэффективность терапии.

Степень выраженности зуда и влияние зуда на повседневную жизнь пациентов оценивали индексу зуда «Пруриндекс». Уровень качества жизни оценивали с помощью *дерматологического индекса качества жизни* (ДИКЖ). Для определения уровня тревоги использовали шкалу тревоги Спилберга-Ханина. Для анализа полученных данных проводилась обработка результатов исследования с использованием программной системы *STATISTICA for Windows* (версия 10 Лиц.*BXXR310F964808FA-V*). Использовались преимущественно непараметрические критерии. Для анализа частотных характеристик, качественных использовался критерий Фишера. Для сравнения количественных параметров в исследуемых группах использовали *U*-критерий Манна-Уитни. Оценку изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполняли с помощью *W*-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и их обсуждения. При оценке динамики клинических признаков с помощью *PASI*, выявлено, что достоверное снижение *PASI* составило: в контрольной группе на 7,01 балла (с 15,81±6,19 до 9,93±4,41 балла) при $p \leqslant 0{,}01$ *(T=0, p=0,01)*; основной группе на 8,65 балла (с 16,03±6,26 до 7,38±3,98 балла) при $p \leqslant 0{,}01$ *(T=0, p=0,01)*; в плацебо группе на 6,21 балла (с 16,03±4,90 до 9,82±3,76 балла) при $p \leqslant 0{,}01$ *(T=0, p=0,01)*. При проведении межгруппового сравнения основной группы с контрольной группой (при *U*=522, *p*=0,02) и основной группы с плацебо группой (при *U*=381, *p*=0,01), с помощью критерия Манна–Уитни доказано, что комплексная терапия с включением УОИ 650 нм способствует более значимому восстановлению клинических признаков (эритемы, шелушения, инфильтрации) по сравнению со стандартным медикаментозным лечением и стандартным медикаментозным лечением, и имитацией ФХТ. При оценке динамики клинических признаков с помощью индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (*PASI*) в процентах, было выявлено достоверное снижение *PASI:* контрольной групп на 37%; в основной на 54%; в плацебо группе на 39% (рис. 1). При оценке эффективности комплексной терапии прогрессирующей стадии псориаза с включением ФХТ (УОИ 650нм) отмечалась значительная положительная динамика, более выраженное восстановление структуры кожи (уменьшение клинических проявлений: эритемы, инфильтрации, шелушения) по сравнению со стандартным медикаментозным лечением и стандартным медикаментозным лечением и имитацией ФХТ.

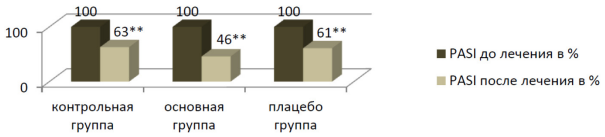


Рис. 1. Динамика снижения индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (*PASI*) в процентах по группам.
Примечание: ** – все изменения достоверны ($p \leqslant 0{,}01$)

Комплексная терапия с включением ФХТ (УОИ 650 нм) более значимо снижает интенсивность зуда. При проведении межгруппового сравнения статистически значимые различия были получены при сравнении основной группы и контрольной группы. Индекс зуда «Пруриндекс» снизился в основной группе с 1,55±1,15 до 0,23±0,58 балла, а в контрольной группе с 2,05±1,79 до 0,63±0,67 балла при *U*=482, *p*=0,01. А также статистически значимые различия были получены при сравнении основной группы и плацебо группы. Индекс зуда «Пруриндекс» снизился в основной группе с 1,55±1,15 до 0,23±0,58 баллов, а в плацебо группе с 1,33±1,37 до 0,73±0,69 балла при *U*=336, *p*=0,01. С помощью критерия Манна-Уитни доказано, что комплексная терапия с включением УОИ 650 нм обладает более выраженным противозудным эффектом по сравнению со стандартным медикаментозным лечением и стандартным медикаментозным лечением и имитацией ФХТ.

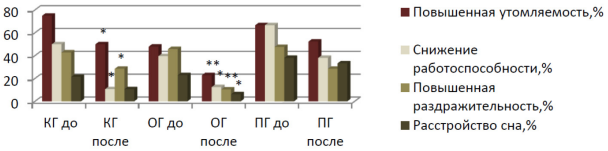


Рис. 2. Динамика субъективных симптомов до и после лечения по группам.
Примечание: * – изменения достоверны ($p \leqslant 0{,}05$), **($p \leqslant 0{,}01$)

Оценка внутригрупповой динамики снижения показателя ДИКЖ продемонстрировала достоверное улучшение качества жизни во всех группах, но с преимуществом снижения показателя ДИКЖ в основной группе. Динамика снижения показателя ДИКЖ составила: контрольной группе – 2,89 балла (с 14,93±7,47 до 12,04±6,48 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (*T*=39, *p*=0,01); в основной группе – 5,46 балла (с 13,69±6,80 до 8,23±5,61 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (*T*=13,5, *p*=0,01); в плацебо группе – 2,43 балла (с 13,57±5,84 до 11,14±5,73 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (*T*=108,5, *p*=0,01). При проведении межгруппового сравнения статистически значимые различия были получены только при сравнении данных основной группы и плацебо группы. Показатель ДИКЖ снизился в основной группе с 13,69±6,80 до 8,23±5,61 балла, а в плацебо группе с 13,57±5,84 до 11,14±5,73 балла при *U*=436,

p=0,05, по критерию Манна-Уитни.

Анализ субъективных симптомов продемонстрировал положительные изменения во всех трех группах, однако необходимо отметить более значимую динамику у пациентов основной группы.

Оценка психоэмоционального состояния по шкале тревоги не выявила статистически значимых преимуществ комплексной терапии. Анализ динамики снижения показателя личностной тревожности, показывает его достоверное внутригрупповое снижение: в контрольной группе на 2,16 балла (с 46,32±8,72 до 44,16±8,95 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (T=56, p=0,01); в основной группе на 2,32 балла (с 47,30±8,31 до 44,98±7,93 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (T=112, p=0,01); в плацебо группе на 2,06 балла (с 47,33±10,11 до 45,27±9,22 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (T=103, p=0,01). Анализ динамики снижения показателя ситуативной тревожности показывает его достоверное внутригрупповое снижение: в основной группе на 4,95 балла (с 44,28±9,78 до 39,33±9,03 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (T=69,5, p=0,01); в плацебо группе на 1,4 балла (с 42,33±12,37 до 40,93±9,46 балла), $p \leqslant 0{,}01$ (T=180, p=0,01). Снижение показателя ситуативной тревожности в контрольной группе составило 0,16 балла (с 43,53±8,45 до 43,37±8,35 балла), $0{,}05 < p < 0{,}08$ (T=316, p=0,79). Однако, на фоне статистически значимого внутригруппового изменения показателей тревожности, достоверных межгрупповых отличий не выявлено.

Проведенное лечение было эффективно у всех пациентов, но с преимуществом снижения выраженности клинических проявлений (эритемы, шелушения, инфильтрации) в основной группе. Оценка *PASI* в баллах продемонстрировала достоверное снижение: в контрольной группе на 7,01 балла основной группе на 8,65 балла в плацебо группе на 6,21 балла. Оценка динамики *PASI* в процентах выявила достоверное снижение:

– в контрольной группе на 37%, что расценивалось, как незначительное клиническое улучшение;

– в основной – на 54%, что расценивалось, как клиническое улучшение;

– в плацебо-группе на 39%, что расценивалось, как незначительное клиническое улучшение.

Положительная динамика комплексной терапии выражалась в уменьшении яркости воспалительных проявлений (эритемы) с 4-5 процедуры ФХТ, уменьшение интенсивности зуда отмечали с 8-9 процедуры. Ремиссия дерматоза составила: в контрольной группе 3 месяца; в основной группе 8 месяце; в плацебо группе 4 месяца.

Комплексную терапию с включением ФХТ (УОИ 650 нм) все пациенты перенесли хорошо, без выраженных побочных эффектов. Однако при общем воздействии УОИ 650 нм более 10 минут (15 минут) было отмечено увеличение СОЭ до 30 мм/час и выше, что нами было расценено, как побочный эффект и учитывалось при разработке методики ограничением времени (10 минут).

Анализ количественных и качественных показателей, ремиссии заболевания демонстрирует, наличие положительной динамики и достоверное преимущество комплексного лечения с включением ФХТ (УОИ 650нм) по сравнению со стандартной медикаментозной терапией и стандартной медикаментозной терапией и имитацией ФХТ. Эффективность комплексной терапии с включением УОИ 650 нм достоверно выше, чем эффективность стандартной медикаментозной терапии и стандартного медикаментозного лечения с имитацией ФХТ.

Заключение. Комплексная терапия с включением узкополосного оптического излучения 650 нм, проводимая в течение 10 дней у пациентов в прогрессирующую стадию псориаза, оказывает более значимое положительное влияние на клиническое течение дерматоза, что подтверждается снижением индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (*PASI*) на 8,65 балла ($p \leqslant 0{,}01$), более значимо уменьшает интенсивность зуда, что подтверждается снижением индекса зуда «Пруриндекс» до 0,23 балла ($p \leqslant 0{,}01$) и положительно влияет на качество жизни, что подтверждается статистически значимым снижением интегрального показателя ДИКЖ на 5,46 балла ($p \leqslant 0{,}05$).

На основании проведенных исследований, утвержденных ЛЭК ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, разработан способ лечения пациентов псориазом в прогрессирующей стадии на фоне стандартного медикаментозного лечения. Фотохромотерапия осуществляется при воздействии узкополосного оптического излучения с длиной волны 650нм, при мощности излучения 50 мВт, плотности мощности излучения 2,8 мВт/см^2, общей дозе облучения 30 Дж за одну процедуру, энергетической экспозиции (удельной энергетической дозе) 0,2 Дж/см^2, в непрерывном режиме, общей продолжительностью воздействия в течение 10 минут, по 2 минуты на одно поле, площадь одного поля 150 см^2, общая площадь облучения кожи за одну процедуру составляет не более 750 см^2, не более 5 полей за одну процедуру, по контактной лабильной методике, курсом 10 процедур, проводимых по одной процедуре ежедневно. Источник излучения – аппарат лазерно-светодиодный терапевтический «Спектр – ЛЦ» (модель 02, паспорт ОНЦИ.941549.001 ПС2, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 25 августа 2016 года № РЗН 2016/447). Подано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение в Федеральную службу по интеллектуальной собственности. Заявка 022770 Российская Федерация. Способ лечения пациентов псориазом в прогрессирующей стадии / заявитель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ /В.В. Кирьянова, Е.В. Петрова, Ю.С. Егорова, О.Д. Цыганова, Г.Л. Марьеха.– № 2019111719; заявл.17.04.2019, приоритет.

Литература / References

1. Евстигнеева И.С., Куликов А.Г., Ярустовская О.В. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы // Вопросы

курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018. №1. С. 53–58 / Evstigneeva IS, Kulikov AG, Yarustovskaya OV. Fizioterapiya psoriaza. Sovremennye metodicheskie podkhody [Physical therapy for psoriasis. Modern methodological approaches]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2018;1:53-8. Russian.

2. Олисова О.Ю. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факторы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219 / Evstigneeva IS, Kulikov AG, Yarustovskaya OV. Fizioterapiya psoriaza. Sovremennye metodicheskie podkhody [Physical therapy for psoriasis. Modern methodological approaches]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2018;1:53-8. Russian.

3. Разнатовский К.И. Псориатическая болезнь. Диагностика, терапия, профилактика. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. 352 с. / Raznatovskiy KI. Psoriaticheskaya bolezn'. Diagnostika, terapiya, profilaktika [Psoriatic disease. Diagnostics, therapy, prevention]. Moscow: GEOTAR - Media; 2017. Russian.

4. Родионов А.Н. Дерматовенерология: полное руководство для врачей. СПб: Наука и Техника, 2014. 1200 с. / Rodionov AN. Dermatovenerologiya: polnoe rukovodstvo dlya vrachey [Dermatovenerology: a complete guide for doctors]. SPb: Nauka i Tekhnika; 2014. Russian.

5. Duong R., Gilbert M. Psoriasis: Overview, recent approvals, therapies on the horizon // Pharmacy Today. 2016. Vol. 22, № 1 P. 44–45 / Duong R, Gilbert M. Psoriasis: Overview, recent approvals, therapies on the horizon. Pharmacy Today. 2016;22(1):44-5.

6. Feldman S.R., Goffe B., Rice G. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives // Am Health Drug Benefits. 2016. Vol. 9, № 9. P. 504–513 / Feldman SR, Goffe B, Rice G. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives. Am Health Drug Benefits. 2016;9(9):504-13.

7. Habif T.P. Psoriasis and other papulosquamous diseases. En: Habif TP. Clinical Dermatology, 6ª ed. Elsevier, 2016. 263–328 p. / Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. En: Habif TP. Clinical Dermatology, 6ª ed. Elsevier; 2016.

8. Mahil S.K., Capon F., Barker J.N. Genetics of psoriasis // Dermatol Clin. 2015. Vol. 33, № 1. P. 1–11 / Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33(1):1-11.

9. Zhang P.A., Wu Mei X. Wuclinical review of phototherapy for psoriasis // Lasers Med Sci. 2018. Vol. 33, №1. P. 173–180 / Zhang PA, Wu Mei X. Wuclinical review of phototherapy for psoriasis. Lasers Med Sci. 2018;33(1):173-80.

Библиографическая ссылка:
Кирьянова В.В., Петрова Е.В., Егорова Ю.С., Цыганова О.Д., Марьеха Г.Л., Гурковская Я.Ю., Фадеева Е.Н., Смирнова Н.В., Петров Д.А. Узкополосное оптическое излучение с длиной волны 650НМ в комплексном лечении прогрессирующей стадии псориаза // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 64–68. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16657.

Bibliographic reference:
Kiryanova VV, Petrova EV, Egorova YuS, Tsyganova OD, Maryekha GL, Gurkovskaya YYu, Fadeeva EN, Smirnova NV, Petrov DA. Narrow-band optical radiation with a wavelength of 650NM in the complex treatment of progressive psoriasis [Narrow-band optical radiation with a wave length of 650 nm in the complex treatment of the progressive stage of psoriasis]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:64-68. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16657. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 69–73

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 69–73

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 611.018.26-073.43:572.5-055.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16647

КАЛИПЕРОМЕТРИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ИЗУЧЕНИИ ПОДКОЖНОЙ ОСНОВЫ У ЮНОШЕЙ

С.Н. ДЕРЕВЦОВА, А.А. РОМАНЕНКО, В.П. ЕФРЕМОВА, Е.Ю. ЕВДОКИМОВА, Л.В. СИНДЕЕВА, В.В. НИКЕЛЬ, Н.С. ГОРБУНОВ, Н.Н. МЕДВЕДЕВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», ул. П. Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Аннотация. ***Цель исследования.*** Исследование посвящено изучению особенностей распределения жирового слоя подкожной основы у юношей различных морфотипов. ***Материалы и методы исследования.*** В обследовании приняли участие 172 юноши, средний возраст 18,57±0,89 лет. Толщина жирового слоя подкожной основы определена с помощью методов ультразвукового исследования и калиперометрии. Исследование жирового слоя проведено с использованием калипера и аппарата ультразвукового исследования *SonoScape S40Pro* в 8 точках тела: плечо спереди, предплечье, плечо сзади, спина, над грудной мышцей, живот (передняя брюшная стенка), бедро и голень. Все юноши были распределены по морфотипам (андроморфный, мезоморфный и гинекоморфный) с учетом показателей индекса полового диморфизма Дж. Таннера. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ *SPSS 22.0*. ***Результаты и их обсуждение.*** Согласно результатам исследования максимальная толщина жирового слоя у мужчин юношеского возраста, независимо от типа телосложения и методов исследования, выявлена на туловище (передняя брюшная стенка) и конечностях (бедро). Статистически значимые различия среди мужчин юношеского возраста по толщине жирового слоя по данным калиперометрии и ультразвуковой диагностики определены на передней брюшной стенке, на передней поверхности плеча, предплечье и на бедре. У мужчин андроморфного морфотипа толщина подкожной основы, ее жирового слоя, на представленных участках тела была максимальной. Минимальная толщина ее выявлена у молодых людей гинекоморфного типа телосложения. Между показателями, полученными методами калиперометрии и ультразвукового исследования, в подавляющем большинстве случаев были установлены средние и сильные по силе корреляционные связи (от 0,4 до 0,7). ***Заключение.*** Таким образом, установлены различия в распределении жирового слоя подкожной основы с учетом морфотипа обследованных юношей. Корреляционные взаимоотношения между результатами исследования подкожной основы, полученные методами калиперометрии и ультразвукового исследования, подтверждают использование ультразвукового исследования в качестве объективного метода определения толщины жирового слоя подкожной основы у лиц юношеского возраста различных морфотипов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, калиперометрия, жировой слой подкожной основы, юношеский возраст, морфотипы.

SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE VARIABILITY IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT MORPHOTYPES

S.N. DEREVTSOVA, A.A. ROMANENKO, V.P. EFREMOVA, E.YU. EVDOKIMOVA, L.V. SINDEEVA, V.V. NIKEL, N.S. GORBUNOV, N.N. MEDVEDEVA

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Healthcare of Russia, Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. ***The aim*** of the research is to study the subcutaneous adipose distribution in young men of various morphotypes. ***Materials and methods of research.*** The research includes 172 young men, the average age of 18.57 ± 0.89 years. The thickness of the subcutaneous adipose was determined by ultrasound method and caliperometry. The study of subcutaneous adipose was performed by a caliper and *SonoScape S40Pro* ultrasound machine on 8 points of the body: anterior shoulder surface, forearm, posterior shoulder surface, back, chest, abdomen (anterior abdominal wall), thigh and lower leg. The young men were divided into 3 morphotypes (andromorphic, mesomorphic and gynecomorphic) according to the sex dimorphism index of J. Tanner. Statistical processing of the results was carried out using the software package *SPSS 22.0*. ***Results and discussion.*** The maximum thickness of adipose tissue was revealed on the body: anterior abdominal wall, back; on the extremities: anterior and posterior surfaces of thigh and posterolateral surface of the lower leg. According to caliperometry and ultrasound diagnostics, statistically significant differences among adolescents in the thickness of the fat layer were determined on the anterior abdominal wall, on the anterior surface of the shoulder, forearm, and hip. In men of andromorphic type, the amount of adipose tissue in represented areas of the body was maximal. Minimal amount of adipose tissue was revealed in representatives of gynecomorphic type. The results of caliperometry and ultrasound studies had medium and strong correlation relationships (from 0.4 to 0.7). ***Conclusion.*** Thus, the distribution of the subcutaneous adipose differs in the examined young men of various morphotypes. The cor-

relation relationships between the study results of the subcutaneous adipose are obtained by caliperometry and ultrasound methods, confirm the use of ultrasound as an objective method for determining the thickness of the subcutaneous adipose layer in young men of various morphotypes.

Keywords: ultrasound diagnostics, caliperometry, subcutaneous adipose tissue, adolescence, morphotypes.

Введение. Важное место в решении задач здравоохранения занимает профилактика заболеваемости и сохранение здоровья молодежи, как части населения, которая оказывает особо активное влияние на социально-экономическое развитие страны [7,12]. Однако высокие умственные нагрузки, трудовая деятельность, вредные привычки могут неблагоприятно сказываться на здоровье молодых людей и их социально-экономической реализации. Следовательно, одним из важнейших вопросов здравоохранения является профилактика развития социально значимых заболеваний среди молодежи, формирование и поддержание мотивации к правильному образу жизни и воспитание ответственности за собственное здоровье [1].

Для оценки уровня физического здоровья молодых людей определяют состав тела, подробно изучая жировую ткань. Толщину жирового слоя подкожной основы чаще определяют простыми доступными методами исследования: определением окружности талии и бедер, их соотношений, вычислением индекса массы тела и калиперометрическим способом [2,8,10]. Жировой слой подкожной основы можно исследовать методом ультразвуковой диагностики, который, будучи наиболее объективным, в настоящее время широко используется как в нашей стране, так и за рубежом [9,13].

Использование классических и современных методов исследований жирового слоя подкожной основы (калиперометрия и УЗИ) позволяет не только определить толщину жировых складок на туловище и конечностях, но и оценить распределение жирового слоя у обследованных с учетом их пола, возраста и конституции.

Цель исследования – выявить особенности распределения жирового слоя подкожной основы у юношей различных морфотипов методами калиперометрии и ультразвукового исследования.

Материалы и методы исследования. В обследовании добровольно приняли участие 172 студента (17-21 год) Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Средний возраст обследуемых составил 18,57±0,89 лет. После получения письменного согласия в лаборатории биофизических методов исследования кафедры анатомии и гистологии человека юношам проведена антропометрия. Измерение проведено по общепринятой методике В.В. Бунака [4]. Использовался стандартный набор инструментов. В обследование входило: определение габаритных размеров (длины и массы тела), поперечных размеров тела (ширина плеч и таза). Морфотип мужчин юношеского возраста определяли с помощью индекса полового диморфизма по формуле: *Индекс полового диморфизма* (ИПД)=3×ширина плеч (см) – ширина таза (см).

Значение ИПД у юношей менее 83,7 соответствовало гинекоморфному морфотипу; мезоморфный морфотип выявлен при ИПД от 83,7 до 93,1, при значении индекса выше 93,1 определен андроморфный морфотип [14].

Всем обследуемым мужчинам проведено УЗИ с определением толщины жирового слоя подкожной основы. Ультразвуковое исследование проведено на стационарном аппарате УЗИ *SonoScape S40Pro*. Визуализацию жирового слоя подкожной основы проводили на аналогичных участках тела, как и при калиперометрии – плечо спереди и сзади, предплечье, спина, над грудной мышцей, живот, бедро и голень.

Эхографическая картина жирового слоя представлена гипоэхогенной полосой с соединительнотканными перегородками усиленной эхогенности [3].

Полученные результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу с помощью пакета прикладных программ *SPSS 22.0.* Использование критерия Колмогорова-Смирнова позволило установить непараметрическое распределение изучаемых показателей. В связи с чем, исследуемые показатели были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (*Me [Q_1; Q_3]*). Статистическая значимость различий между количественными показателями определена с помощью *u*-критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса [6].

Результаты и их обсуждение. Обследованные мужчины юношеского возраста по индексу полового диморфизма распределились следующим образом: наибольшую группу (65,12%) составили юноши мезоморфного морфотипа, лица андроморфного морфотипа встречались в два раза реже – 26,16%, самую малочисленную группу составили представители гинекоморфного морфотипа (8,72%) (табл. 1).

Мужчины андроморфного морфотипа самые высокорослые (180,00 [176,00; 184,00] см), с наибольшей массой тела (79,70 [67,40; 86,40] кг), с достоверно большей шириной плеч и таза – (41,00 [40,10; 41,80] см] и 27,00 [26,50; 28,90] см], соответственно.

Представители гинекоморфного морфотипа характеризовались меньшими габаритными размерами (длина тела – 172,00 [168,00; 180,50] см], масса тела 60,80 [53,00; 70,00] кг) и меньшей шириной плеч (35,20 [34,80; 36,10] см). Многочисленные представители мезоморфного морфотипа имели промежуточные величины данных показателей.

Согласно результатам калиперометрии установлено, что независимо от типа телосложения у представителей всех морфотипов наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы регистриро-

валась на животе и бедре. Наименьшие ее значения определены на плече спереди и предплечье.

Юноши андроморфного морфотипа отличались наибольшей толщиной изучаемых складок на туловище и конечностях во всех исследуемых точках.

Таблица 1

Габаритные размеры, поперечные размеры тела и толщина жирового слоя подкожной основы юношей различных морфотипов (калиперометрия)

Показатели	Морфотипы по *J.M. Tanner*			Уровень значимости, *p*
	Андроморфный, n_1=45, *Me[Q_1; Q_3]*	Мезоморфный, n_2=112, *Me[Q_1; Q_3]*	Гинекоморфный, n_3=15, *Me[Q_1; Q_3]*	
	1	2	3	4
Длина тела, см	180,00 [176,00; 184,00]	177,25 [171,25; 182,25]	172,00 [168,00; 180,50]	$p_{1-3,\ 1-2}$<0,01; p_{2-3}=0,06
Масса тела, кг	79,70 [67,40; 86,40]	66,75 [60,90; 74,05]	60,80 [53,00; 70,00]	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,015
Ширина плеч,см	41,00 [40,10; 41,80]	38,15 [37,60; 39,20]	35,20 [34,80; 36,10]	p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001; p_{2-3}<0,001
Ширина таза, см	27,00 [26,50; 28,90]	26,80 [25,20; 27,70]	26,30 [24,40; 27,80]	p_{1-2}=0,019; p_{1-3}=0,024; p_{2-3}=0,37
Складки жирового слоя, мм				
-плеча спереди	4,70 [3,00; 6,75]	3,45 [2,20; 4,95]	3,00 [2,40; 9,00]	p_{1-2}=0,018; $p_{1-3=}$0,864; p_{2-3}=1,0
-предплечья	6,00 [4,10;8,70]	4,00 [3,00; 6,00]	4,00 [3,00; 8,00]	p_{1-2}=0,002; p_{1-3}=0,347; p_{2-3}=1,0
-плеча сзади	11,20 [8,10; 15,35]	8,00 [6,00; 13,00]	8,25 [6,00; 10,88]	p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=0,138; p_{2-3}=0,001
-спины	14,00 [9,30; 21,00]	8,50 [6,50; 20,00]	10,50 [7,35; 13,80]	p_{1-2}=0,005; p_{1-3}=0,052; p_{2-3}=1,0
-над грудной мышцей	9,00 [5,70; 12,00]	6,00 [4,50; 8,00]	6,00 [4,00; 10,10]	p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=0,006; p_{2-3}=0,233
-живота	18,50 [12,90; 28,40]	13,20 [9,50; 20,13]	13,00 [7,50; 28,40]	p_{1-2}=0,102; p_{1-3}=0,005; p_{2-3}=1,0
-бедра	15,50 [11,25; 22,60]	12,80 [8,30; 20,30]	12,25 [8,23; 15,93]	p_{1-2}=0,004; p_{1-3}=0,499; p_{2-3}=1,0
-голени	12,20 [8,75; 16,00]	9,35 [6,85; 12,75]	10,00 [6,00; 15,60]	p_{1-2}=0,259; p_{1-3}=0,008; p_{2-3}=1,00

По результатам ультразвукового исследования выявлено, что независимо от типа телосложения, у юношей наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы регистрировалась на животе (передней брюшной стенке), бедре и голени. Наименьшие значения определены на плече спереди и предплечье (табл. 2). Ультразвуковое исследование также показало, что молодые мужчины андроморфного морфотипа характеризовались наибольшей толщиной жирового слоя подкожной основы в исследуемых областях на туловище и конечностях.

Таблица 2

Толщина жирового слоя подкожной основы юношей различных морфотипов (ультразвуковое исследование)

Области измерения, *см*	Морфотипы по *J.M. Tanner*			Уровень значимости, *p*
	Андроморфный, n_1=45, *Me[Q_1; Q_3]*	Мезоморфный, n_2=112, *Me[Q_1; Q_3]*	Гинекоморфный, n_3=15, *Me[Q_1; Q_3]*	
	1	2	3	4
Передняя брюшная стенка	1,30 [0,74; 2,39]	0,76 [0,55; 1,34]	0,70 [0,45; 1,04]	p_{1-2}=0,007; p_{1-3}=0,022; p_{2-3}=0,40
Бедро	0,76 [0,56; 0,96]	0,58 [0,42; 0,74]	0,57 [0,40; 0,82]	p_{1-2}=0,004; p_{1-3}=0,11; p_{2-3}=0,78
Плечо спереди	0,38 [0,27; 0,65]	0,30 [0,22; 0,41]	0,23 [0,20; 0,41]	p_{1-2}=0,004; p_{1-3}=0,006; p_{2-3}=0,14
Предплечье	0,35 [0,23; 0,49]	0,28 [0,20; 0,36]	0,21 [0,18; 0,38]	p_{1-2}=0,032; p_{1-3}=0,027; p_{2-3}=0,29
Над грудной мышцей	0,45 [0,22; 0,90]	0,37 [0,23; 0,52]	0,30 [0,17; 0,48]	p_{1-2}=0,07; p_{1-3}=0,09; p_{2-3}=0,33
Плечо сзади	0,42 [0,25; 0,57]	0,32 [0,23; 0,50]	0,31 [0,19; 0,49]	p_{1-2}=0,39; p_{1-3}=0,38; p_{2-3}=0,59
Спина	0,61 [0,47; 0,80]	0,50 [0,40; 0,64]	0,43 [0,32; 0,68]	p_{1-2}=0,036; p_{1-3}=0,10; p_{2-3}=0,42
Голень	0,60 [0,48; 0,77]	0,59 [0,44; 0,70]	0,54 [0,41; 0,70]	p_{1-2}=0,16; p_{1-3}=0,44; p_{2-3}=0,99

Наименьшая толщина жирового слоя выявлена у мужчин гинекоморфного морфотипа (табл. 2, рис.). Представители мезоморфного типа по толщине жирового слоя имели промежуточные значения. Статистические различия по толщине жирового слоя подкожной основы у представителей андроморфного морфотипа наблюдались на передней брюшной стенке (1,30 [0,74; 2,39 см], p=0,022) и конечностях: плечо спереди (0,38 [0,27; 0,65 см], p=0,006), предплечье (0,35 [0,23; 0,49 см], p=0,032) и бедро (0,76 [0,56; 0,96 см], p=0,004) в сравнении с другими молодыми мужчинами.

При определении коэффициента корреляции Спирмена между показателями, полученными методами калиперометрии и УЗИ, в подавляющем большинстве случаев были установлены средние и сильные по силе корреляционные связи (от 0,4 до 0,7).

Заключение. В настоящее время большая часть населения страдает избыточной массой тела, что является предиктором развития различных социально значимых заболеваний (ожирение, сердечно-сосудистая патология). Исследуя жировой компонент в составе тела человека, мы определяем параметры, которые могут быть использованы в качестве маркеров развития патологических состояний.

Жировой компонент – самый нестабильный в структуре сомы, активно реагирующий на изменения пищевого поведения и двигательной активности, на дестабилизацию внутренней среды организма при заболеваниях. Жировая ткань играет большую роль в регуляции сосудистого гомеостаза, механически защищает различные органы, участвует в процессах терморегуляции, а секретируемые жиро-

вой тканью вещества обладают разнообразными метаболическими эффектами.

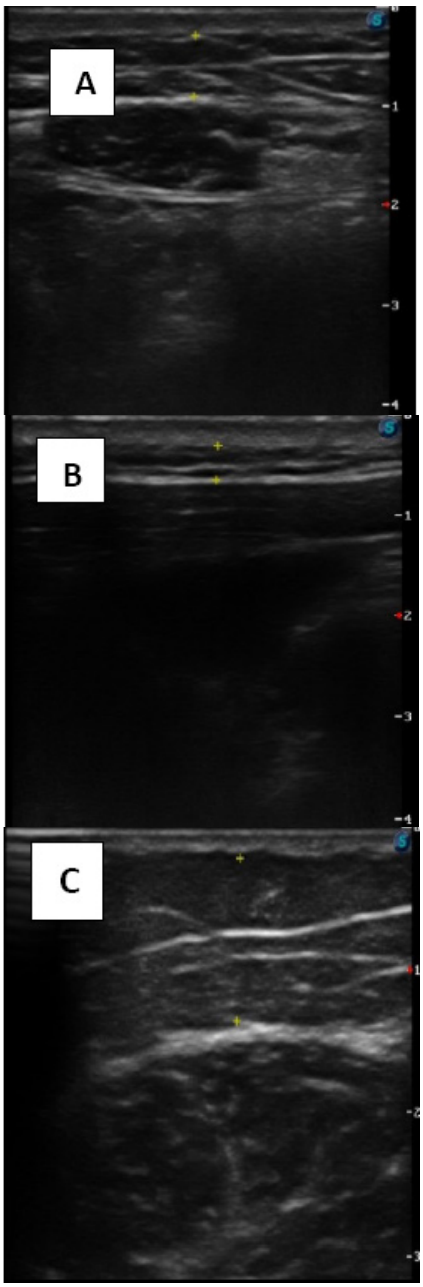


Рис. Эхограмма жирового слоя подкожной основы:
А – передняя брюшная стенка; *В* – плечо спереди;
С – бедро.

Количество жировой ткани в организме определяется многими факторами, среди которых важнейшие – это пол и возраст. Как возрастные, так и половые особенности количества и топографии жирового слоя подкожной основы изучены хорошо. Однако в последние два десятилетия исследователям в области конституциональной антропологии часто приходится сталкиваться с феноменом инверсии пола, когда телосложение женского организма приобретает мужские черты и наоборот. Инверсия пола характеризуется не только изменением соотношений ширины плеч и таза, но и перераспределением жирового слоя подкожной основы, чему и было посвящено данное исследование.

Коллектив ученых Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого занимается вопросами индивидуально-типологической изменчивости состава тела на протяжении 20 лет [7,11]. Учитывая, что в последние годы большие надежды возлагаются на мультимодальные технологии, используются комбинации модальностей, получаемых при помощи различных методик, а именно соматометрии (калиперометрии), биоимпедансного анализа и ультразвукового сканирования. Это обеспечивает комплексную визуализацию данных в едином протоколе, взаимно дополняя друг друга. В изданной монографии «Маркеры соматонейропсихофизиологического здоровья человека» приведены данные биоимпедансного исследования мужчин юношеского возраста разных морфотипов [5]. Отмечено, что наибольшее количество жировой массы регистрировалось у лиц с андроморфией, наименьшее – у молодых мужчин гинекоморфного типа телосложения (p<0,001). Ультразвуковое исследование жирового слоя подкожной основы у молодых мужчин разных морфотипов подтверждается и данными биоимпедансного анализа. Толщина жирового слоя в исследуемых областях тела у юношей-андроморфов определялась максимальной, мужчины гинекоморфного морфотипа имели наименьшие значения.

Сравнение данных калиперометрии и ультразвукового сканирования с определением толщины жирового слоя подкожной основы показывает наличие средней силы и сильных корреляций между результатами этих разных методов, что позволяет использовать ультразвуковой метод в качестве оценки топографии подкожного жироотложения.

Таким образом, применение разных способов оценки степени развития и топографии жирового слоя подкожной основы у лиц разных морфотипов, раскрывает широкие возможности выбора методик, дополняющих друг друга.

Конфликт интересов в данной статье не заявляется.

Литература / References

1. Агаларова Л., Адигюзелов Ф.Б., Гамзаева М.А., Ильясова Ю.Г., Абдулкеримова Д.Р. Изучение и оценка состояния здоровья студентов // Уральский медицинский журнал. 2017. №1. С. 147–148 / Agalarova L, Adigyuzelov FB, Gamzaeva MA, Il'yasova YUG, Abdulkerimova DR. Izuchenie i ocenka sostoyaniya zdorov'ya studentov [Study and evaluation of the health status of students]. Ural'skij medicinskij zhurnal 2017;1:147-8. Russian.

2. Блинова Е.Г., Демакова Л.В., Ермак А.В., Кириченко Н.А., Никифоров О.Д., Нашатырева Д.Н., Тагаков К.С. Результаты анализа индексов состава тела и массы тела студентов для определения показателей риска нарушений пищевого статуса // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №5. С. 66–71 / Blinova EG, Demakova LV, Ermak AV, Kirichenko NA, Nikiforov OD, Nashatyreva DN, Tagakov KS. Rezul'taty analiza indeksov sostava tela i massy tela studentov dlya opredeleniya

pokazatelej riska narushenij pishchevogo statusa [The results of the analysis of indices of body composition and body weight of students to determine risk indicators of the disorders of nutritional status]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij 2018;5:66-71. Russian.

3. Бондаренко В.М. Определение граничных значений ультразвуковых показателей количества околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник ВГМУ. 2019. Т.18, №2. С. 74–80 / Bondarenko VM. Opredelenie granichnyh znachenij ul'trazvukovyh pokazatelej kolichestva okolopochechnoj visceral'noj zhirovoj tkani u pacientov s metabolicheskim sindromom [Ultrasound diagnosing of visceral adiposity]. Vestnik VGMU 2019;18(2):74-80. Russian.

4. Бунак В.В., Нестурх М.Ф., Рогинский Я.Я. Антропология: краткий курс. М.: Учпедгиз, 1941. 286 с. / Bunak VV, Nesturh MF, Roginskij YAYA. Antropologiya: kratkij kurs [Anthropology: a short course] Moscow: Uchpedgiz; 1941. Russian.

5. Медведева Н.Н., Николаев В.Г., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Романенко А.А., Газенкампф К.А. Маркеры соматонейропсихофизиологического здоровья. Красноярск: Знак, 2018. 132 с. / Medvedeva NN, Nikolaev VG, Derevcova SN, Sindeeva LV, Petrova MM, SHnajder NA, SHul'min AV, Romanenko AA, Gazenkampf KA. Markery somatonejropsihofiziologicheskogo zdorov'ya [Markers of somatoneuropsychophysiological health]. Krasnoyarsk: Znak; 2018. Russian.

6. Наследов А.Д. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с. / Nasledov AD. SPSS 19: Professional'nyj statisticheskij analiz dannyh [SPSS 19. Professional Statistical Data Analysis]. SPb.: Piter; 2011. Russian.

7. Романенко А.А., Деревцова С.Н., Петрова М.М., Медведева Н.Н., Николаев В.Г., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А. Маркеры в оценке физического здоровья представителей юношеского возраста // Современные проблемы науки и образования. 2015. №3. С. 143–149 / Romanenko AA, Derevcova SN, Petrova MM, Medvedeva NN, Nikolaev VG, SHul'min AV, SHnajder NA. Markery v ocenke fizicheskogo zdorov'ya predstavitelej yunosheskogo vozrasta [Markers in certain physical health of persons of teenagers]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015;3:143-9. Russian.

8. Руднев С.Г., Анисимова А.В., Синдеева Л.В., Задорожная Л.В., Лукина С.С., Малахина А.В., Вашура А.Ю., Цейтлин Г.Я., Година Е.З. Методические вопросы изучения вариаций подкожного жира: сравнение различных типов калиперов // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2017. №3. С. 4–26 / Rudnev SG, Anisimova AV, Sindeeva LV, Zadorozhnaya LV, Lukina SS, Malahina AV, Vashura AYU, Cejtlin GYA, Godina EZ. Metodicheskie voprosy izucheniya variacij podkozhnogo zhira: sravnenie razlichnyh tipov kaliperov [Methodological issues of studying variations in subcutaneous fat: a comparison of different types of skinfold calipers]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya 2017;3:4-26. Russian.

9. Сусляева Н.М., Завадовская В.Д., Шульга О.С., Самойлова Ю.Г., Завьялова Н.Г., Олейник О.А. Алгоритм дифференциальной диагностики абдоминального и висцерального ожирения у пациентов с избыточной массой тела // Лучевая диагностика и терапия. 2014. № 3. С. 61–66 / Suslyaeva NM, Zavadovskaya VD, SHul'ga OS, Samojlova YUG, Zav'yalova NG, Olejnik OA. Algoritm differencial'noj diagnostiki abdominal'nogo i visceral'nogo ozhireniya u pacientov s izbytochnoj massoj tela [Method for differential diagnosis of abdominal and visceral obesity in overweight patients]. Luchevaya diagnostika i terapiya 2014;3:61-6. Russian.

10. Фонталова Н.С., Шишкина А.О., Фонталов Р.Н. Результаты анализа индексов состава тела и массы тела студентов для определения показателей риска нарушений пищевого статуса // Байкальский научно-исследовательский журнал. 2017. №1. С. 28 / Fontalova NS, SHishkina AO, Fontalov RN. Rezul'taty analiza indeksov sostava tela i massy tela studentov dlya opredeleniya pokazatelej riska narushenij pishchevogo statusa zhurnal [The results of the analysis of indices of body composition and body weight of students to determine risk indicators of the disorders of nutritional status]. Bajkal'skij nauchno-issledovatel'skij 2017;1:28. Russian.

11. Derevtsova S.N., Romanenko A.A., Tichonova N.V. Making Use of J. Tanners Scale of Sexual Dimorphism for Assessment of the Physical State of Older Women // Advances in Gerontology. 2016. Vol. 6, №4. P. 333–337 / Derevtsova SN, Romanenko AA, Tichonova NV. Making Use of J. Tanners Scale of Sexual Dimorphism for Assessment of the Physical State of Older Women; Advances in Gerontology. 2016;6(4):333-7.

12. Leopold L., Leopold T. Education and Health across Lives and Cohorts: A Study of Cumulative (Dis) advantage and Its Rising Importance in Germany // Journal of Health and Social Behavior. 2018. N 1. P. 94–112 / Leopold L, Leopold T. Education and Health across Lives and Cohorts: A Study of Cumulative (Dis) advantage and Its Rising Importance in Germany. Journal of Health and Social Behavior. 2018;1:94-112.

13. Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Tarca A.L., Kusanovic J.P., Than N.G., Chaiworapongsa T., Dong Z., Hassan S.S., Romero R. Characterization of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Transcriptome and Biological Pathways in Pregnant and Non-Pregnant Women: Evidence for Pregnancy-Related Regional-Specific Differences in Adipose Tissue // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, N12. P. e0143779 / Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Tarca AL, Kusanovic JP, Than NG, Chaiworapongsa T, Dong Z, Hassan SS, Romero R. Characterization of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Transcriptome and Biological Pathways in Pregnant and Non-Pregnant Women: Evidence for Pregnancy-Related Regional-Specific Differences in Adipose Tissue. PLoS ONE. 2015;10(12):e0143779.

14. Tanner J.M. Current advances in the study of physique. Photogrammetric anthropometry and an androgyny scale. The Lancet. 1951. Vol. 6654, N1. P. 574–9 / Tanner JM. Current advances in the study of physique. Photogrammetric anthropometry and an androgyny scale. The Lancet. 1951;6654(1):574-9.

Библиографическая ссылка:
Деревцова С.Н., Романенко А.А., Ефремова В.П., Евдокимова Е.Ю., Синдеева Л.В., Никель В.В., Горбунов Н.С., Медведева Н.Н. Калиперометрия и ультразвуковое исследование в изучении подкожной основы у юношей // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 69–73. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16647.

Bibliographic reference:
Derevtsova SN, Romanenko AA, Efremova VP, Evdokimova EYu, Sindeeva LV, Nikel VV, Gorbunov NS, Medvedeva NN. Kaliperometriya i ul'trazvukovoe issledovanie v izuchenii podkozhnoy osnovy u yunoshey [Subcutaneous adipose tissue variability in young men with different morphotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:69-73. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16647. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 74–79

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 74–79

УДК: 615.844.6 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16694

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЭЛЕКТРО- И ФОТО- ФОРЕЗ: ИННОВАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (обзор литературы)

О.Г. ЧУКАЕВА[*], М.М. ШАРИПОВА[**]

[*] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия

[**] ФГБОУ высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия, e-mail: o_akhanova@mail.ru

Аннотация. В обзоре представлены результаты анализа научных публикаций, посвященных вопросам применения электро-, и фотофореза, свидетельствующие о расширяющейся практике их использования в большинстве отраслей современного здравоохранения. Самый первый из всех видов лекарственного фореза – электрофорез до настоящего времени является одной из наиболее востребованных физиотерапевтических процедур. Развитие этого метода идёт по пути расширения ассортимента вводимых лекарственных средств, а также возможности использования не только постоянного, но и импульсного тока. В настоящее время отмечается сужение семантического поля термина «фотофорез» под которым понимается лишь использование низкоинтенсивного лазерного излучения. Однако для фотофореза используются также светодиодные лампы красного и ближнего инфракрасного спектра. Менее известной, но весьма актуальной технологией фотофореза является спектральная фототерапия, основанная на форезе химических элементов, которые относятся к группе эссенциальных микроэлементов. Таким образом, более корректным представляется следующее определение фотофореза – это физико-фармакологический метод воздействия электромагнитным излучением оптического диапазона соответствующих параметров и лекарственных средств. Комплементарное применение адекватно подобранных видов лекарственного фореза существенно превышает лечебную эффективность в сравнении с их раздельным использованием. При сочетанных вариантах лекарственного фореза активнее вовлекаются синтоксические универсальные механизмы адаптации, что обеспечивает эффективность их применения при коморбидности. Перспективы дальнейшего развития лекарственного фореза усматриваются в разработке целесообразных сочетаний его видов и в расширении ассортимента вводимых лекарственных средств. Как комплементарное применение различных видов лекарственного фореза, так и увеличение количества адекватно подобранных вводимых лекарственных средств соответствует концепции интегративной медицины.

Ключевые слова: лекарственный форез, электрофорез, фотофорез, комплементарное использование, перспективы развития.

DRUG ELECTRO- AND PHOTOPHORESIS: INNOVATIONS AND PROSPECTS (literature review)

O.G. CHUKAEVA[*], M.M. SHARIPOVA[**]

[*] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Bolshaya Pirogovskaya Str., 2, building 4, Moscow, 119435, Russia

[**] FSBEI HE "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov", Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia, e-mail: o_akhanova@mail.ru

Abstract. The review presents the results of an analysis of publications, devoted to the use of electro- and photophoresis, indicating the expanding practice of their use in most sectors of modern health care. The very first of all types of medicinal phoresis is electrophoresis, which is still one of the most demanded physiotherapeutic procedures. The development of this method follows the path of expanding the range of administered drugs, as well as the possibility of using not only direct, but also pulsed current. Currently, there is a narrowing of the semantic field of the term "photophoresis", which often refers exclusively to the use of low-intensity laser radiation. However, photophoresis also uses red and near-infrared lamps. Less well-known, but very relevant is the technology of spectral phototherapy based on the phoresis of chemical elements, especially those that belong to the group of essential trace elements. The following definition seems more correct: drug photophoresis is a physic-pharmacological method of exposure to electromagnetic radiation in the optical range of the corresponding parameters and drugs. Modern technologies of drug phoresis provide an increase in the regenerative potential of tissues. The complementary use of adequately selected types of drug phoresis significantly exceeds therapeutic efficacy in comparison with their separate use. With combined variants of drug phoresis, syntoxic universal adaptation mechanisms are more actively involved, which ensures the effectiveness of their use in case of comorbidity, reduction in power and duration of exposure. Prospects for further development are seen in the development of appropriate combinations of options for drug phoresis and in expanding the range of drugs introduced. Both the complementary use of various types of drug phoresis and the increase in the number of adequately selected administered drugs are consistent with the concept of integrative medicine.

Keywords: drug phoresis, electrophoresis, photophoresis, complementary use, development prospects.

«Современные лекарства подобны атомной энергии - они могут принести как огромную пользу, так и огромный вред.» Сэр Деррик Данлоп. Первый председатель Комитета по безопасности лекарств Великобритании.

«Врачи раздают лекарства, о которых знают немного, чтобы вылечить болезни, о которых знают ещё меньше, тем людям, о которых не знают ничего.» Вольтер.

Актуальность представляемого обзора может быть символически отражена в приведенных эпиграфах. Обзоры данных по разным группам препаратов свидетельствуют, что от 30 до 80%% пациентов негативно реагируют на то или иное лекарственное средство. Побочные эффекты от используемых фармпрепаратов оцениваются как четвертая по значимости причина смерти в США [8]. На этом фоне актуализируется более широкое внедрение в практическое здравоохранение комплементарных методов, снижающих риск появления нежелательных эффектов от применяемых лекарственных препаратов. К таким технологиям относится *лекарственный форез* (ЛФ), сочетающий фармакологическое и физиотерапевтическое воздействие.

Цель обзора – провести анализ опубликованных за последние годы данных, посвященных результатам применения *электрофореза* (ЭФ) и *фотофореза* (ФФ). На этом основании выявить наиболее перспективные методики ЛФ и дальнейшие тенденции развития ЛФ в здравоохранении.

ЛФ – группа фармако-физиотерапевтических технологий, сочетающих лечебное воздействие лекарственных веществ и физических факторов, используемых для их введения в организм. Преимущество форетического в сравнении с пероральным и инъекционным путями введения лекарств состоит в целенаправленной доставке медикамента к зоне патологического очага, что обеспечивает существенное снижение дозировки препаратов и возможных побочных нежелательных эффектов [18]. Ныне известны 3 основных вида ЛФ: электро-, фото- и фонофорез. В представляемом обзоре рассматриваются электро- и фотофорез. ЭФ используется как в диагностических, так и лечебных целях. Диагностический ЭФ основан на выделении фракций веществ, свойственных текущему заболеванию. Лечебный ЭФ может осуществляться путём непосредственного введения лекарственных веществ с помощью электрического тока в ткани организма или введением предварительно экстракорпорально обработанных субстанций организма. ЭФ успешно применяется при разнообразных заболеваниях и патологических состояниях едва ли не во всех областях клинической медицины.

Широкий спектр показаний для ЭФ обусловлен его влиянием на ряд типовых патофизиологических процессов. ЭФ оказывает противовоспалительное, рассасывающее и местное анестезирующее действие, улучшает кровоснабжение тканей и проводимость периферических нервных волокон, активирует репаративные процессы. Развитие ЭФ идёт по пути увеличения количества вводимых лекарственных средств в одной процедуре. Например, использование полиминеральных целлюлозных прокладок, пропитанных йодобромной минеральной водой, содержащей ионы натрия, кальция, магния, калия, хлора и бора, а также ряд микроэлементов, том числе медь, цинк, кобальт, литий у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы благоприятно влияет не только на динамику клинических проявлений болезни, но также заметно повышает адаптационные резервы организма [9].

Исходно ЭФ осуществлялся с применением постоянного тока. Однако, ещё в 1972 г. профессор А.Н. Обросов предполагал, что физико-химические процессы ЭФ могут осуществляться путём использования импульсных токов, что подтвердилось в последующих исследованиях. Более высокая эффективность ЭФ импульсными токами обусловлена их подобием с естественными нейрофизиологическими процессами с вытекающими из этого последствиями [20]. ЭФ может осуществляться диадинамическими, являющимися комбинацией импульсных токов с частотой 50 и 100 *Hz*. При диадинамофорезе в организм вводится несколько меньше лекарственных веществ, чем при использовании гальванического тока, но при этом глубина проникновения лекарств в ткани организма и их диффузия в кровь возрастает. При диадинамофорезе преимущественно используют анальгетики, вазодилататоры и другие препараты, способствующие купированию болевых синдромов и вегетососудистых нарушений [3].

Самарскими коллегами активно разрабатываются методы ЭФ путём *динамической электронейростимуляции* (ДЭНС). В 2004 г. был запатентован метод введения новокаина с помощью использования ДЭНС [7]. Разработаны способы и опубликованы положительные результаты применения ДЭНС-фореза лечебной грязи при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [6]. В качестве разновидности ЭФ рассматривается электропорационная терапия, основанная на создании пор в биологических мембранах под действием высокоинтенсивного короткоимпульсного электрического поля [19].

ФФ определяется как физико-фармакологический метод воздействия на организм с использованием *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) и фармакологического препарата, в связи с чем в современной литературе метод обычно называется лазерофорезом, что несколько искажает исходное семантическое поле термина «ФФ». Более корректным представляется следующее определение: ФФ – это физико-фармакологический метод воздействия электромагнитным излучением оптического диапазона соответствующих параметров и лекарственных средств.

ФФ может осуществляться с использованием разных источников света, но в настоящее время одним из наиболее развитых и широко распространенных технологий ФФ является лазерофорез. Начиная с 1980-х годов по настоящее время опубликовано множество исследований, посвящённых успешному применению лазерофореза при различных заболеваниях и патологических состояниях. С 1981 г. по август 2016 года в России оформлено 52 патента по различным вариантам лазерофореза. Судя по

данным обзора [10], наиболее высокая публикационная активность в отношении применения лазерофореза отмечается в дерматологии, косметологии, стоматологии, неврологии, оториноларингологии и спортивной медицине, но перечень клинических дисциплин, где имеется успешный опыт использования лазерофореза ими не исчерпывается. Дальнейшие перспективы развития лазерофореза видятся в расширении ассортимента вводимых биологически активных веществ, оптимизации их состава, совершенствования параметров лазерного воздействия, а также разработке сочетаний лазерофореза с другими видами физиотерапии [12].

Широкое применение лазерофорез нашел в дерматологии и косметологии, что обусловлено возрастающим спросом на эстетическую коррекцию лица, хорошей переносимостью данной процедуры и отсутствием осложнений, которые могут сопровождать инъекционные способы введения препаратов. На основании результатов лазерной допплеровской флоуметрии и тепловизионного исследования кожи показана высокая эффективность фитолазерофореза с 1,5% гелем *гиалуроновой кислоты* (ГК). При проведении пятнадцати 10-минутных ежедневных процедур установлено достоверное улучшение показателей микроциркуляции кожи и функционирования кожных пор. Положительный эффект этой терапии обусловлен синтоксическим действием ГК в виде обеспечения преобладания антисвертывающей, парасимпатической, антиоксидантной систем, а лазерное излучение повышает обеспечение интерцеллюлярного ретикулума ГК [16]. Лазерофорез ГК повышает показатели микроциркуляции и кислородного обмена клеток кожи на 39 и 48% соответственно, что сопровождается восстановлением коллаген-эластинового матрикса по данным коэффициентов флуоресцентной контрастности липофусцина, коллагена и эластина [2].

Одним из перспективных подходов в области регенеративной медицины является применение аутологичной плазмы крови, обогащённой тромбоцитами пациента – *PRP (Platelet Rich Plasma)*. Данная биомедицинская технология применяется в разных областях клинической медицины. Введение аутологичной плазмы крови, обогащённой тромбоцитам, так же может осуществляться с помощью НИЛИ – *PRP*-лазерофореза, применяемого при инволюционных изменениях кожи [28].

Имеется положительный опыт применения лазерофореза препаратов «Ботокс» и «Карипазим», обладающих миорелаксирующим и рассасывающим действием, в сочетании с фитоэкстрактами растений, обладающих спазмолитическим, противовоспалительным, седативным и иммуномодулирующими свойствами для устранения гипоксии головного мозга у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Методом лазерофореза препараты вводились на зоны компрессии спинномозговых корешков, спазмированных мышц, измененных связок и контрактур, а также биологически активных точек. Вследствие проведенной терапии фиксировался местный эффект в виде уменьшения мышечного спазма, восстановления структуры дегенеративно измененных тканей, улучшения микроциркуляции, и общий эффект в виде активации систем саморегуляции [1].

Разработана патогенетически обоснованная технология комплексного применения лазерофореза и ванн с препаратом «пантоник» для лечения больных с распространенными формами псориаза [27]. Получены данные об эффективности применения лазерофореза такролимуса – одного из наиболее эффективных средств лечения атопического дерматита. Показано эффективное противовоспалительное, иммуномодулирующее, противозудное действие этого метода, обеспечивающее улучшение качества жизни пациентов [4].

Возможности ФФ не исчерпываются использованием НИЛИ. Менее известной, но весьма актуальной является технология *спектральной фототерапии* (СФТ), основанная на форезе химических элементов, которые относятся к группе *эссенциальных микроэлементов* (ЭМЭ). Её актуальность обусловлена высокой распространённостью дефицита ЭМЭ, участвующих во всех витальных процессах на всех этапах онтогенеза, сопутствуют всем патологическим состояниям, при которых они изучались [17]. Ряд ЭМЭ, являясь структурными компонентами многих ферментов, контролируют метаболические процессы, функции нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем. Дефицит ЭМЭ сопровождается недостаточностью функций тимуса, яичников, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желёз. Дефицит ЭМЭ является общим преморбидным фоном широкого круга заболеваний, сопровождает все стадии их патогенеза, а, следовательно, лежит в основе возникновения коморбидности [5].

ФФ с помощью СФТ осуществляется путём облучения *лампами полого катода* (ЛПК) – излучателей резонансных линий спектров химических элементов зон Захарьина-Геда или биологически активных точек, на которые предварительно наносят растворы солей тех же химических элементов, которые входят в состав излучателя ЛПК. Технология производства ЛПК позволяет получать изделия с излучением практически любого химического элемента, а также их комбинаций [14]. Например, для *Ca, Cu, K, Mg, Mn, Na* и *V* контрольные длины волн составляют 422,7; 324,8; 766,5; 285,2; 403,1; 589,0 и 318,5 нм соответственно.

Под влиянием 60-секундной экспозиции ЛПК *Mn&Cu* на поверхность кожи смоченной 1% растворами хлоридов этих химических элементов содержание *Mn* в крови здоровых добровольцев возрастало более чем на 120%, а *Cu* ~ на 60% от их исходных уровней. В течение последующих 25 минут содержание *Cu* снижалось до исходного уровня, а *Mn* оставалось на уровне, превышающем исходный на 40%.

Кратковременность эффекта вероятно обусловлена поглощением ЭМЭ в тканях, а различия в его длительности — разной степенью выраженности исходного дефицита *Mn* и *Cu* в организме [15].

В модели хирургической кожной раны у крыс показано эффективное влияние самого облучения ЛПК *Mn&Cu* на репаративную регенерации кожи без предварительной аппликации раствора этих солей. Ежедневное 2-минутное облучение приводило к положительному изменению динамики морфологических и иммуногистохимических характеристик процесса регенерации кожных ран, ускорению дифференцировки эпителиальных клеток, что обеспечивало ускорение заживления ран на 30% [11]. Приведенные данные свидетельствуют, что лечебные эффекты СФТ обусловлены суммарным действием как самого физического фактора, так и вводимых им лекарственных препаратов.

Перспективы дальнейшего развития ЛФ обстоятельно представлены в обзорах [21, 22], где определяются два основных направления:

1) комплементарность (взаимодополняемость) применения физиотерапевтических методов,

2) расширение ассортимента вводимых лекарственных средств.

Рациональное сочетание лечебных физических факторов основывается на принципах синергизма используемых методов и сенсибилизации – взаимного повышения чувствительности организма к действию сочетанных факторов.

Ультразвуковая терапия в сочетании с ЭФ кортексина является высокоэффективным и патогенетически направленным методом лечения первичной открытоугольной глаукомы [13]. Комплексное лечение стойких форм хронического простатита, осложненного эректильной дисфункцией, сочетающее антибактериальную и физиотерапию в комбинации с введением протеолитических ферментов в область предстательной железы на 18,3% эффективнее по сравнению с традиционной лекарственной терапией [23]. Сочетанное применение ингаляций, лекарственного ЭФ и ультрафонофореза повышает эффективность медицинской реабилитации детей с заболеваниями ЛОР-органов [26]. Электролазерная миостимуляция с использованием лазерофореза биологически активных веществ локализует и устраняет болевой синдром при мышечных растяжениях, микротравмах, а также оказывает выраженный оздоровительный эффект на соединительную ткань. В результате сокращаются сроки реабилитации после спортивных травм [25]. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с лазерофорезом серотонина способствует ускорению восстановления психологического статуса у спортсменов [24].

Таким образом, научные исследования, посвящённые сочетанному применению различных форм лечебных физических факторов и ЛФ, показывают перспективу данного комплементарного направления во многих областях клинической медицины и здравоохранения.

Заключение. Анализ результатов, опубликованных в последние годы исследований, свидетельствует о возрастающей практике применения ЛФ в большинстве отраслей современного здравоохранения. Расширение показаний к практическому применению касается электро- и фотофореза.

Под фотофорезом часто понимают лишь использование НИЛИ, однако для введения веществ могут применяться и иные электромагнитные излучения оптического диапазона, в частности генерируемые лампами полого катода, используемые в технологии СФТ.

Активно разрабатываются и применяются в практике сочетания различных видов ЛФ, лечебная эффективность которых существенно превышает таковую при их раздельном использовании. При сочетанных вариантах ЛФ активнее вовлекаются синтоксические универсальные механизмы адаптации, что обеспечивает возможность их применения у коморбидных пациентов, снижения мощности воздействия и продолжительности процедур. Достижению этих же целей способствует расширение ассортимента вводимых лекарственных средств. Как комплементарное применение различных видов ЛФ, так и увеличение количества адекватно подобранных вводимых лекарственных средств соответствует концепции интегративной медицины, может служить одним из перспективных подходов к решению проблемы коморбидности.

Литература / References

1. Андреева Ю.В., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Лазерофорез ботокса и карипазима в комплексе восстановительного лечения сахарного диабета 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №2. С. 68–69 / Andreeva YuV, Kupeev VG, Khadartsev AA. Lazeroforez botoksa i karipazima v komplekse vosstanovitel'nogo lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa [Laser phoresis of botox and caripazim in the complex of rehabilitation treatment of diabetes mellitis of type 2]. Journal of new medical technologies. 2012;2:68-9. Russian.

2. Антипов Е.В. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в коррекции возрастных изменений микроциркуляции и кислородного обмена клеток кожи. Астореф. дисс. к.б.н. М., 2013. / Antipov EV. Lazeroforez gialuronovoy kisloty v korrektsii vozrastnykh izmeneniy mikrotsirkulyatsii i kislorodnogo obmena kletok kozhi [Hyaluronic acid laserphoresis in the correction of age related changes in microcirculation and oxygen exchange of skin cells] [dissertation]. Moscow; 2013. Russian.

3. Бабаскин Д.В., Бабаскина Л.И., Абизов Е.А., Васнецова О.А. Влияние основных компонентов метода ультрафонофореза фитокомплекса на высвобождение биологически активных веществ (экспериментальное исследование) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. №3. С. 49–53 / Babaskin DV, Babaskina LI, Abizov EA, Vasnetsova OA. Vliyanie osnovnykh komponentov metoda ul'trafonoforeza fito-kompleksa na vysvobozhdenie biologicheski aktivnykh veshchestv (eksperimental'noe issledovanie) [The influence of the main components of the ultraphonophoresis phytocomplex method on the release of the biologically active substances (an experimental study)]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2017;3: 9-53. Russian.

4. Билалова У.Г., Кочергин Н.Г., Круглова Л.С Фотофорез такролимуса в лечении больных атопическим дерматитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-190. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4656.pdf (дата обращения 28.11.2013) / Bilalova UG,

Kochergin NG, Kruglova LS. Fotoforez takrolimusa v lechenii bol'nykh atopicheskim dermatitom [Fotoforez tacrolimus in treatment of patients by atopic dermatitis]. Journal of new medical technologies, eEdition. 2013[cited 2013 Non 28];1 [about 3 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4656.pdf.

5. Василенко А.М., Шарипова М.М. Дефицит микроэлементов и проблема коморбидности // Микроэлементы в медицине. 2019. № 20. С. 4–12. / Vasilenko AM, Sharipova MM. Defitsit mikroelementov i problema komorbidnosti [Deficiencies of trace elements and the problem of comorbidity]. Trace elements in medicine. 2019;20:4-12. Russian.

6. Воробьев Д.В. ДЭНС-форез экспериментальное обоснование и клиническое применение нового способа физиотерапии заболеваний опорно-двигательной системы. Самара: «Артель», 2010. 120 с. / Vorob'ev DV. DENS-forez eksperimental'noe obosnovanie i klinicheskoe primenenie novogo sposoba fizioterapii zabolevanii oporno-dvigatel'noi sistemy [DENS-Forez experimental justification and clinical application of a new method of physiotherapy for diseases of the musculoskeletal system]. Samara, «Artel'»; 2010. Russian.

7. Воробьев Д.В. Способ введения лекарственных веществ. Патент РФ № 2290217. Заявка: 09.06.2004, Публикация: 27.12.2006. / Vorob'ev DV. Sposob vvedeniya lekarstvennykh veshchestv. patent RF № 2290217. Zayavka: 09.06.2004, Publikatsiya: 27.12.2006. Russian.

1. Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски // Гуманитарные научные исследования. – Июнь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: http://human.snauka.ru/2012/06/1409. / Gorbacheva A. Personalized medicine: ethical issues and risks. Humanitarian research. June, 2012. [Electronic resource]. URL: http://human.snauka.ru/2012/06/1409.

8. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В., Зимина Е.П., Ахмедулина Д.И., Ружнова О.Н., Сахарова Е.В., Нигматуллина М.В., Исаенкова С.В., Дмитриенко Т.Г. Оценка эффективности электрофореза с полиминеральными салфетками на основе природной йодобромной воды у детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. №1. С. 32–36. / Konova OM, Dmitrienko EG, Davydova IV, Zimina EP, Akhmedulina DI, Ruzhnova ON, Sakharova EV, Nigmatullina MV, Isaenkova SV, Dmitrienko TG. Otsenka effektivnosti elektroforeza s polimineral'nymi salfetkami na osnove prirodnoy yodobromnoy vody u detey rannego vozrasta s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy [The evaluation of the effectiveness of electrophoresis in the form of Polymineral wipes on the basis of iodine- bromine natural water in the young children suffering from the consequences of perinatal lesions in the central nervous system]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2015. №1. C. 32-6. Russian.

9. Кончугова Т.В. Лазерофорез – перспективы развития метода (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 8-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/8-3.pdf (дата обращения 17.09.2016). DOI: 12737/21556 / Konchugova TV. Lazeroforez – perspektivy razvitiya metoda (kratkiy obzor literatury) [Laserphoresis-prospects for the development of the method (a brief review of the literature)]. Journal of new medical technologies, eEdition. 2016 [cited 2016 Sep 17];3[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/8-3.pdf. DOI: 12737/21556

10. Мельникова В.И., Извольская М.С., Воронова С.Н., Шарипова М.М., Рукин Е.М., Захарова Л.А. Репаративная регенерация тканей кожи крысы под действием излучения лампы полого катода с линейчатым спектром марганца и меди // Цитология. 2010. Т. 52, №3. С. 203–210. / Mel'nikova VI, Izvol'skaya MS, Voronova SN, Sharipova MM, Rukin EM, Zakharova LA. Reparativnaya regeneratsiya tkaney kozhi krysy pod deystviem izlucheniya lampy pologo katoda s lineychatym spektrom margantsa i medi [Reparative regeneration of rat skin tissues under the influence of radiation from a hollow cathode lamp with a linear spectrum of manganese and copper]. Tsitologiya. 2010;52(3):203-10. Russian.

11. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf (дата обращения 13.12.2016). DOI: 10.12737/23519 / Moskvin SV, Khadartsev AA. Vozmozhnye sposoby i puti povysheniya effektivnosti lazeroforeza (obzor literatury) [Possible methods and ways to improve the efficiency of laserphoresis (literature review)]. Journal of new medical technologies, eEdition. 2016[cited 2016 Dec 13];4[about 15 p.] Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf. DOI: 10.12737/23519.

12. Назарова Г.А., Кончугова Т.В., Юрова О.В., Гущина Н.В., Тарасова Л.Ю. Результаты комплексного физиотерапевтического лечения пациентов с глаукомой // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. №1. С. 29–32 / Nazarova GA, Konchugova TV, Yurova OV, Gushchina NV, Tarasova LYu. Rezul'taty kompleksnogo fizioterapevticheskogo lecheniya patsientov s glaukomoy [The results of the combined physiotherapeutic treatment of the patients presenting with glaucoma]. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2013;1:29-32. Russian.

13. Рукин Е.М., Василенко А.М., Шмыгов В.А. Спектральная фототерапия, сообщение 1: биофизические и медико-технические основы метода // Рефлексотерапия. 2004. № 3. С. 36–43. / Rukin EM, Vasilenko AM, Shmygov VA. Spektral'naya fototerapiya, soobshchenie 1: biofizicheskie i mediko-tekhnicheskie osnovy` metoda [Spectral phototherapy, message 1: biophysical and medical-technical bases of the method]. Refleksoterapiya. 2004;3:36-43. Russian.

14. Рукин Е.М., Мигунов С.А., Садагов Ю.М., Творогова А.В., Шарипова М.М. Коррекция и экспресс-анализ микроэлементов в спектральной фототерапии // Микроэлементы в медицине. 2008. № 9. С. 76–78. / Rukin EM, Migunov SA, Sadagov YuM, Tvorogova AV, Sharipova MM. Korrektsiya i ekspress-analiz mikroelementov v spektral'noy fototerapii [Correction and rapid analysis of trace elements in the spectral phototherapy]. Trace elements in medicine. 2008;9:76–78. Russian.

15. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи. Фундаментальные исследования. 2006. № 9: 110-111. / Ryazanova E.A., Khadartsev A.A. Lazeroforez gialuronovoi kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noi terapii narushenii funktsii kozhi. Fundamental'nye issledovaniya. 2006. № 9: 110-111. (In Russ.).

16. Скальный А.В., Скальная М.Г., Демидов В.А., Грабеклис А.Р. Содержание химических элементов в волосах детского населения Москвы: связь с заболеваемостью (1995–2004 гг.) // Микроэлементы в медицине. 2016. № 17. С. 10–18. DOI: 10.19112/2413-6174-2016. / Skalny AV, Skalnaya MG, Demidov VA, Grabeklis AR, Berezkina ES, Lobanova YuN, Serebryansky EP. Soderzhanie khimicheskikh elementov v volosakh detskogo naseleniya Moskvy: svyaz' s zabolevaemost'yu (1995–2004 gg.) [Content of chemical elements in hair of Moscow children: relation to illness (1995–2004)]. Trace elements in medicine. 2016;17(1):10-8. Russian.

17. Улащик В.С. Направленный транспорт лекарственных средств и лечебные физические факторы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014. №6. С. 52–61. / Ulashchik VS. Napravlennyy transport lekarstvennykh sredstv i lechebnye fizicheskie faktory [The targeted transport of the medicinal substances and the therapeutic physical factors]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2014;6:52-61. Russian.

18. Улащик В.С. Электропорация: характеристика и лечебное использование метода // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. № 4. С. 61–69 / Ulashchik VS. Elektroporatsiya: kharakteristika i lechebnoe ispol'zovanie metoda [Electroporation: characteristics and therapeutic application of the method (a review)]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2016;4:61-9. Russian.

19. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: руководство для специалистов. Минск: Беларусь. Наука, 2010. 404 с. / Ulashchik V.S. Elektroforez lekarstvennyh veshchestv: rukovodstvo dlya specialistov [Electrophoresis of medicinal substances: a guide for specialists]. Minsk: Belarus': Nauka; 2010. Russian.

20. Улащик В.С. Физиофармакотерапия как направление в лечении, профилактике и реабилитации // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013. № 3. С. 3–10. / Ulashchik VS. Fiziofarmakoterapiya kak napravlenie v lechenii, profilaktike i reabilitatsii [Physiopharmacotherapy as an approach to the treatment, prophylaxis, and rehabilitation]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2013;3:3-10. Russian.

21. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №6. С. 4–11 / Ulashchik VS. Combined physiotherapy: General information, interaction of physical factors [Combined physical therapy: general information, interaction of physical factors Physiopharmacotherapy as

an approach to the treatment, prophylaxis, and rehabilitation]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2016;93(6):4-11. Russian.

22. Утц С.Р., Зиганшин О.Р., Райгородский Ю.М., Султанахмедов Э.С. Комбинированная физиотерапия в лечении стойких форм хламидийного простатита, осложненного эректильной дисфункцией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015. Т. 14, №1. С. 31–37 / Uts SR, Ziganshin OR, Raigorodsky YuM, Sultanakhmedov ES. Kombinirovannaya fizioterapiya v lechenii stoykikh form khlamidiynogo prostatita, oslozhnennogo erektil'noy disfunktsiey [The role of combined physiotherapy in the treatment of the persistent forms of chlamydial prostatitis complicated by erectile dysfunction. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2015;14(1):31-7. Russian.

23. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, №2. С. 37–42 / Fudin NA, Khadartsev AA, Moskvin SV. Transkranial'naya elektrostimulyatsiya i lazeroforez serotonina u sportsmenov pri sochetanii utomleniya i psikhoemotsional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation and serotonin laser phoresis in athletes with a combination of fatigue and psycho-emotional stress]. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2019;96(2):37-42. Russian.

24. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте (обзор) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. № 2. С. 59–67. DOI: 10.17116/kurort20162. / Khadartsev AA, Fudin NA, Moskvin SV. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v sporte (obzor) [The application of electrolaser myostimulation and laserophoresis of biologically active compounds in sports medicine (an overview)]. Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy. 2016;2:59-67. DOI: 10.17116/kurort20162. Russian.

25. Хан М.А., Лян Н.А., Вахова Е.Л., Микитченко Н.А. Лечение ЛОР-заболеваний у детей с применением современных фармакофизиотерапевтических технологий и методов // Физиотерапевт. 2016. № 4. С. 36–43 / Khan MA, Lyan NA, Vahova EL, Mikitchenko NA. Lechenie LOR-zabolevaniy u detey s primeneniem sovremennykh farmakofizioterapevticheskikh tekhnologiy i metodov [Treatment of ENT diseases in children with the use of modern pharmacophysiotherapeutic technologies and methods]. Fizioterapist. 2016;4:36-43. Russian.

26. Шувалов Г.Н. Фотофорез и ванны пантогематогена в комплексном лечении псориаза. Автореф. Дисс. к.м.н. М., 2008. / Shuvalov GN. Fotoforez i vanny pantogematogena v kompleksnom lechenii psoriaza [dissertation]. Moscow; 2008. Russian.

27. Юсова Ж.Ю., Котенко К.В. Эффективность лазерофореза аутологичной плазмы с клетками крови при различных морфотипах инволюционных изменений кожи // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. № 16. С. 31–34. DOI: htpp://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-1-31-34. / Yusova ZhYu, Kotenko KV. Effektivnost' lazeroforeza autologichnoy plazmy s kletkami krovi pri razlichnykh morfotipakh involyutsionnykh izmeneniy kozhi [The effectiveness of laserophoresis of the autologous plasma with the blood cells at different morphological types of involutional skin changes]. Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation. 2017;16:31-4. Russian.

Библиографическая ссылка:
Чукаева О.Г., Шарипова М.М. Лекарственный электро- и фото- форез: инновации и перспективы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 74–79. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16694.

Bibliographic reference:
Chukaeva OG, Sharipova MM. Lekarstvennyy elektro- i foto- forez: innovatsii i perspektivy (obzor literatury) [Drug electro- and photophoresis: innovations and prospects (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:74-79. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16694. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 80–83

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 80–83

УДК: 612.216.2 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16702

ГЛУБОКОЕ ДЫХАНИЕ КАК СРЕДСТВО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЧЕЛОВЕКА

Н.А. ФУДИН[*], С.Я. КЛАССИНА[*], Ю.Е. ВАГИН[**]

[*]ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия
[**]ФГБОУВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. ***Цель исследования*** **–** изучение влияния глубокого дыхания как средства дополнительной оксигенации на результативность физической работы до отказа и функциональное состояние испытуемых. ***Материалы и методы исследования.*** В обследовании приняли участие 19 спортсменов-любителей в возрасте 18-20 лет. Каждый из них принял участие в 2-х обследованиях, где выполнял нагрузочное тестирование на велоэргометре до отказа (мощность нагрузки 160 Вт). В 1-ом обследовании интенсивная физическая нагрузка выполнялась без дополнительной оксигенации, а во 2-ом обследовании – с дополнительной оксигенацией (5 глубоких вдохов перед нагрузкой). В процессе нагрузки регистрировали электрокардиограмму и пневмограмму, измеряли время работы до отказа и оценивали ее «физиологическую цену», измеряли уровень сатурации артериальной крови кислородом. До и после нагрузки измеряли артериальное давление, жизненную емкость легких, минутный объем кровообращения и минутный объем дыхания. ***Результаты и их обсуждение.*** Анализ экспериментальных данных показал, что дополнительная оксигенация перед нагрузкой практически не влияет на увеличение времени физической работы до отказа, но вызывает выраженный рост вегетативных перестроек в организме испытуемых. Дополнительная оксигенация в большей степени была адресована функции дыхания, поскольку создает условия для «включения» рефлекса Геринга-Брейера, в соответствии с которым чрезмерное расширение легких при глубоком вдохе стимулирует рецепторы растяжения в гладких мышцах дыхательных путей и способствует повышению жизненной емкости легких и легочной вентиляции. В результате за счет высокого уровня легочной вентиляции испытуемому удается сохранить должный уровень кислородного обеспечения организма. ***Заключение.*** Глубокое дыхание как средство дополнительной оксигенации позволяет подготовить дыхательную систему испытуемых к интенсивной физической нагрузке и сохранить при этом должный уровень кислородного обеспечения организма.

Ключевые слова: глубокое дыхание, физическая работа до отказа, физическая работоспособность, «физиологическая цена», легочная вентиляция, уровень сатурации артериальной крови кислородом.

DEEP BREATHING AS MEANS OF ADDITIONAL OXYGENATION AND ITS INFLUENCE ON THE FUNCTIONAL STATE OF A HUMAN

N.A. FUDIN[*], S.YA. KLASSINA[*], YU.E. VAGIN[**]

[*]P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia
[**]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya Str, 8, bilding 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. ***The research purpose*** was to study the effect of deep breathing as a means of additional oxygenation on the effectiveness of physical work to failure and the functional state of subjects. ***Materials and methods.*** The survey involved 19 amateur athletes aged 18-20 years. Each of them took part in 2 examinations, where he performed load testing to failure on a bicycle ergometer (160 W). In the 1st examination, the intense physical activity was performed without additional oxygenation, and in the 2nd examination - with additional oxygenation (5 deep breaths before exercise). During the load, an ECG and a pneumogram were recorded, the time of physical work to failure was measured and its “physiological price” was evaluated, and the level of saturation of arterial blood with oxygen was measured. Before and after exercise, a blood pressure, a vital capacity of the lungs, a minute volume of blood circulation and a minute volume of respiration were measured. ***Results.*** An analysis of experimental data showed that the additional oxygenation before physical load practically does not affect the increase in physical work time to failure, but causes a pronounced increase in vegetative changes in the subject's organism. Additional oxygenation was more specifically addressed to the respiratory function, since it is creating the conditions for the “inclusion” of the Hering-Breyer reflex, according to which excessive expansion of the lungs with a deep breath stimulates stretching receptors in the smooth muscles of the respiratory tract and increases the vital capacity of the lungs and pulmonary ventilation. As a result, due to the high level of pulmonary ventilation, the subject is able to maintain the proper level of oxygen supply to the body. ***Conclusion.*** A deep breathing as a means of additional oxygenation allows you to prepare the respiratory system of subjects for intense physical exertion and at the same time maintain the proper level of oxygen supply to the body.

Keywords: deep breathing, physical work to failure, physical performance, “physiological price”, pulmonary ventilation, level of saturation of arterial blood with oxygen.

В литературе представлены весьма противоречивые сведения о влиянии глубокого дыхания как средства дополнительной оксигенации на функциональное состояние спортсмена. Существует мнение, что глубокое дыхание оказывает на организм положительное расслабляющее действие, снижает психоэмоциональное напряжение и артериальное давление, активирует работу кардиореспираторной системы [4], однако некоторые исследователи считают, что значительное уменьшение содержания углеки-

слоты в тканях при глубоком дыхании приводит к нарушению коронарного и мозгового кровообращения, дыхательному алкалозу, снижению активности протекания биохимических реакций, связанных с утилизацией эндогенного углекислого газа [7]. Показано, что способность человека управлять своим дыханием связана с индивидуальными особенностями дыхательного паттерна [2] и зависит от пола и возраста человека [3].

Цель исследования – изучить влияние глубокого дыхания как средства дополнительной оксигенации на результативность физической работы до отказа и функциональное состояние испытуемых.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 19 спортсменов-любителей (лица мужского пола в возрасте 18-20 лет). Каждый из них был обследован дважды, и в обоих случаях им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре до отказа (мощность нагрузки 160 Вт). В 1-ом обследовании интенсивная физическая нагрузка выполнялась без дополнительной оксигенации, а во 2-ом обследовании – с дополнительной оксигенацией, когда испытуемому перед нагрузкой было предложено сделать 5 глубоких вдохов (рис. 1). Все обследуемые были заблаговременно проинформированы о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

В процессе обследования испытуемые пребывали в следующих состояниях: «исходный фон» (2,5 мин), «разминка» (1 мин), «тестовая физическая нагрузка до отказа» при мощности 160 Вт, «восстановление» (6 мин), «завершающий фон» (2,5 мин).

Рис. 1. Схема обследований.
Примечание: 1 – первое обследование, 2 – второе обследование

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «*Sports Art* 5005», а само тестирование велось под контролем ЭКГ и пневмографии (компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8», «Нейрософт», Иваново). Скорость вращения педалей была постоянной и составляла 1 об/с. Измерение скорости производилось с помощью прибора «*SIGMA – bc*-509» (*Germany*), датчик которого крепился к педали велоэргометра. В процессе тестовой нагрузки на основе ЭКГ и пневмографии оценивали *частоту сердечных сокращений* (ЧСС, уд/мин) и *частоту дыхания* (ЧД, 1/мин), измеряли время *физической работы до отказа* (Т-отк, с), измеряли *уровень сатурации артериальной крови кислородом* (SaO_2,%) с помощью пальцевого пульсооксиметра и уровень субъективного самочувствия (*sam*, баллы) в пятибальной шкале. В исходном и завершающем фоне измеряли АД (мм рт. ст) по методу Короткова, *жизненную емкость легких* (ЖЕЛ, л) с использованием портативного спирометра «*SP*-1».

Расчетным путем оценивали «физиологическую цену» работы до отказа по формуле: $\rho=\sqrt{\sigma_{ЧСС}^2+\sigma_{ЧД}^2}$, где $\sigma_{ЧСС}$ и $\sigma_{ЧД}$ – относительные сдвиги ЧСС и ЧД в момент отказа от нагрузки по отношению к исходному фону (в процентах) [6], а также удельную «физиологическую цену» ($\rho_{уд}=\rho/Т\text{-}отк$). Расчетным путем оценивали минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) [5] и минутный объем дыхания (МОД, л/мин) [2], оценивали величины сдвигов (сдв.%) одноименных показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета «*Statistica* 10». Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Известно, что интенсивная физическая работа до отказа сопровождается не только выраженным усилением симпатических влияний, но и снижением уровня сатурации артериальной крови кислородом [8]. Естественно предположить, что для сохранения должного уровня насыщения артериальной крови кислородом разумно использовать глубокое дыхание как средство дополнительной оксигенации. Учитывая, что глубокое дыхание способствует усилению парасимпатических влияний [1], а интенсивная физическая нагрузка, наоборот, усиливает симпатические влияния, можно предположить, что введение такого рода дополнительной оксигенации внесет существенные изменения в системную организацию функций испытуемого и отразится на результативности их физической работы и функциональном состоянии.

Таблица 1

Средние значения времени физической работы до отказа (Т-отк,с), «физиологической цены» выполненной работы (ρ,%) и «удельной физиологической цены» ($\rho_{уд}$,%/с) у испытуемых в 1-ом (без дополнительной оксигенации) и во 2-ом (с дополнительной оксигенацией) обследовании

Показатели	1-ое обсл.	2-ое обсл.
Т отк, с	198,0±37,2	200,6±58,6
ρ,%	108,8±8,2	133,6±12,5
$\rho_{уд}$,%/с	0,68±0,09	1,18±0,18 *

Примечание: * – $p<0,05$ – уровень статистической значимости различия показателя в 1-ом и 2-ом обследованиях

В табл. 1 представлены показатели физической работоспособности испытуемых без дополнитель-

ной оксигенацией и с дополнительной оксигенации перед выполнением физической нагрузки.

Сравнивая показатели в 1-ом и 2-ом обследовании, можно заключить, что дополнительная оксигенация перед выполнением тестовой физической нагрузки практически не влияет на увеличение времени физической работы до отказа, однако обнаруживается тенденция к повышению «физиологической цены» этой работы. При этом факт достоверного повышения «удельной физиологической цены» ($\rho_{уд}$,%/с, p<0,05) может расцениваться как рост скорости *вегетативных перестроек в процессе выполнения физической работы до отказа.*

Наиболее выраженные вегетативные перестройки отмечены в динамике показателей ЧСС и ЧД, поскольку именно они отражают работу кардиореспираторной системы по обеспечению организма испытуемых кислородом. Так, если в момент отказа от нагрузки в 1-ом обследовании ЧСС повысилась с 88,9±2,2 до 171,3±3,0 уд/мин (p<0,05, сдв=92,6%), а ЧД – с 17,2±0,6 до 26,0±1,2 1/мин (p<0,05, сдв=51,1%), то во 2-ом обследовании (с дополнительной оксигенацией) те же показатели повысились с 82,8±2,8 до 156,5±7,4 уд/мин (p<0,05, сдв=89,0%) и с 15,1±0,6 до 27,0±1,2 1/мин (p<0,05, сдв=78,8%) соответственно. Сравнивая сдвиги показателей ЧСС в этих обследованиях, можно видеть, что сдвиги ЧСС практически одинаковы в обоих обследованиях, а, следовательно, их изменения отражают влияние самой физической нагрузки. Сдвиги показателя ЧД различны, и тот факт, что сдвиг ЧД больше во 2-ом обследовании, заставляет думать, что он обусловлен не только физической нагрузкой, но и дополнительной оксигенацией перед нагрузкой. Таким образом, *дополнительная оксигенация (глубокое дыхание) перед нагрузкой практически не влияет на увеличение времени физической работы до отказа, но вызывает выраженный рост вегетативных перестроек в организме испытуемых. При этом дополнительная оксигенация в большей степени адресована функции дыхания.*

Тестовая физическая работа до отказа была достаточно трудоемкой для испытуемых. На это указывают не только большие величины ЧСС и ЧД в момент отказа, но и достоверное снижение уровня субъективного самочувствия по отношению к исходному фону с 4,3±0,1 до 3,8±0,2 балла (p<0,05, сдв= -11,6%) в 1-ом обследовании и с 4,6±0,2 до 4,0±0,1 балла (p<0,05, сдв= -13,0%) во 2-ом обследовании.

После дополнительной оксигенации изменились гемодинамические показатели и легочная вентиляция у испытуемых в завершающем фоне (табл. 2).

Нетрудно понять, что интенисвная физическая нагрузка до отказа сопровождается выраженным усилением симпатических влияний и способствует выраженной активации систем кровообращения и дыхания, показатели которых, как правило, возвращаются к исходному фону лишь после восстановления. Из табл. 2 видно, что в завершаюшем фоне 1-ого обследования восстановление не произошло лишь по показателю МОК, который в завершающем фоне был достоверно больше, чем в исходном (p<0,05). Во 2-ом обследовании (с использованием дополнительной оксигенации) в завершающем фоне по сравнению с исходным фоном отмечено статистически значимое снижение АДС (p<0,05), статистически значимое повышение МОК (p<0,05) и МОД (p<0,05). Полагаем, что после интенсивной физической нагрузки до отказа и последующего восстановления полного ослабления симпатических влияний у испытуемых не произошло, а потому показатели МОК и МОД у испытуемых так и не вернулись к исходному фону.

Таблица 2

Средние значения систолического артериального давления (АДС, мм рт.ст), минутного объема кровообращения (МОК, л/мин) и минутного объема дыхания (МОД, л/мин) в 1-ом обследовании (без дополнительной оксигенацией) и во 2-ом обследовании (с дополнительной оксигенацией) в исходном (фон-1) и завершающем (фон-2) фоне

Состояние	Показатели (диапазон нормы в покое)	1-ое обсл.	2-ое обсл.
Фон-1 Фон-2	АДС, мм рт. ст. (90-140)	129,6±1,4 121,2±2,6	132,5±3,1 120,4±2,7 p<0,05
Фон-1 Фон-2	МОК, л/мин (3-5)	5,7±0,1 7,8±0,3 p<0,05	5,6±0,2 7,3±0,3 p<0,05
Фон-1 Фон-2	МОД, л/мин (8-12)	8,8±0,6 8,6 ±0,4	8,2±0,4 10,2±0,5* p<0,05

Примечание: p<0,05 – уровень статистической значимости различия показателя в исходном фоне (фон-1) и завершающем фоне (фон-2). * – p<0,05- уровень статистической значимости различия показателя в 1-ом и 2-ом обследованиях

Любопытным является тот факт, что у испытуемых во 2-ом обследовании уровень легочной вентиляции (МОД, p<0,05) был достоверно выше, чем в 1-ом обследовании. Вероятно, что это может быть связано с тем, что *дополнителная оксигенация перед нагрузкой (глубокое дыхание) создала условия для «включения» рефлекса на расширение легких (рефлекс Геринга-Брейера), в соответствии с которым чрезмерное расширение легких при глубоком вдохе стимулирует рецепторы растяжения в гладких мышцах дыхательных путей, чем способствует повышению жизненной емкости легких (ЖЕЛ).* Такого рода тренировка могла сказаться на работе легких в процессе выполнения физической нагрузки. В результате *на фоне роста ЧД у испытуемых достоверно повысилась легочная вентиляция*.

Логично предположить, что дополнительная оксигенация перед выполнением физической нагрузки должна отразиться на уровне сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2,%). На рис. 2 представлена динамика показателя SaO_2 на отдельных этапах обследования.

Видно, что в момент отказа от нагрузки («н») уровень сатурации артериальной крови кислородом достоверно снижается в обоих обследованиях,

однако во 2-ом обследовании у испытуемых показатель SaO_2 был достоверно больше (p<0,05) и не выходил за диапазон нормы. Полагаем, что *дополнительная оксигенация перед нагрузкой позволила подготовить дыхательную систему испытуемых к интенсивной физической нагрузке, что позволило за счет высокого уровня легочной вентиляции поддержать должный уровень кислородного обеспечения организма.*

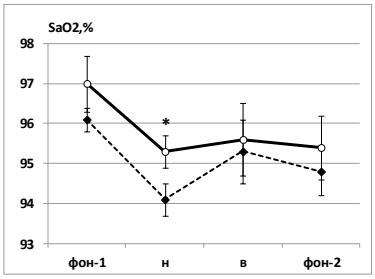


Рис. 2. Среднее значение уровня сатурации (SaO_2,%) артериальной крови кислородом у испытуемых на отдельных этапах обследования (фон-1, н, в, фон-2) в 1-ом и 2-ом обследовании. Диапазон нормы для SaO_2 составляет 95-98% [9].
Примечание: * – p<0,05 – уровень статистической значимости различия показателя в 1-ом и 2-ом обследованиях

Заключение. Проведенная экспериментальная работа и анализ полученных данных позволяют заключить, что дополнительная оксигенация (*глубокое дыхание*) перед нагрузкой практически не влияет на увеличение времени физической работы до отказа, но вызывает выраженный рост вегетативных перестроек в организме испытуемых. Показано, что дополнительная оксигенация в большей степени адресована функции дыхания, поскольку позволяет подготовить дыхательную систему испытуемых к выполнению интенсивной физической нагрузки. Дополнительная оксигенация создает условия для «включения» рефлекса Геринга-Брейера, в соответствии с которым чрезмерное расширение легких при глубоком вдохе стимулирует рецепторы растяжения в гладких мышцах дыхательных путей и способствует повышению жизненной емкости легких и легочной вентиляции. В результате за счет высокого уровня легочной вентиляции испытуемому удается сохранить должный уровень кислородного обеспечения организма.

Литература / References

1. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. Т. 3, №2. С. 25–33 / Barinov AN, Novosadova MV. Vegetativnaya nevropatiya pri sakharnom diabete: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie [Vegetative neuropathy in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis and treatment]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2011; 3(2):25-33. Russian.

2. Бреслав И.С., Волков Н.И., Тамбовцева Р.В. Дыхание и мышечная активность человека в спорте: Руководство для изучающих физиологию человека. М.: Советский спорт, 2013. 336 с. / Breslav IS, Volkov NI, Tambovtseva RV. Dykhanie i myshechnaya aktivnost' cheloveka v sporte: Rukovodstvo dlya izuchayushchikh fiziologiyu cheloveka [Breathing and human muscle activity in sports: a Guide for students of human physiology]. Moscow: Sovetskiy sport; 2013. Russian.

3. Буков Ю.А., Бурбанова О.Н. Физиологическое значение произвольного управления дыханием в совершенствовании резервов респираторной системы у лиц различного возраста // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9-2. С. 62–66 / Bukov YuA, Burbanova ON. Fiziologicheskoe znachenie proizvol'nogo upravleniya dykhaniem v sovershenstvovanii rezervov respiratornoy sistemy u lits razlichnogo vozrasta Physiological significance of voluntary respiratory control in improving the reserves of the respiratory system in people of different ages]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;9-2:62-6. Russian.

4. Зинченко Н.А. Гипербарическая оксигенация как средство восстановления и повышения работоспособности. URL: https://www.sportmedicine.ru/sochi-2011-papers/096-zinchenko.php / Zinchenko NA. Giperbaricheskaya oksigenatsiya kak sredstvo vosstanovleniya i povysheniya rabotosposobnosti [Hyperbaric oxygenation as a means of restoring and improving performance]. Russian. URL: https://www.sportmedicine.ru/sochi-2011-papers/096-zinchenko.php

5. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А., Хрущев С.В., Борисова Ю.А., Любина Б.Г., Меркулова Р.А. Кардиогемодинамика и физическая работоспособность у спортсменов. М: Советский спорт, 2012. 189 с. / Karpman VL, Belotserkovskiy ZB, Gudkov IA, Khrushchev SV, Borisova YuA, Lyubina BG, Merkulova RA. Kardiogemodinamika i fizicheskaya rabotosposobnost' u sportsmenov [Cardiohemodynamics and physical performance in athletes]. Moscow: Sovetskiy sport; 2012. Russian.

6. Классина С.Я. Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №3. С. 122-126 / Klassina Sya. Fiziologicheskaya model' sotsial'nogo vzaimodeystviya trener-sportsmen v protsesse trenirovki na veloergometre [Physiological model of social interaction coach-athlete in the process of training on the Bicycle Ergometer]. Journal of New Medical Technologies. 2014;3:122-6. Russian.

7. Солопов И.Н. Физиологические эффекты методов направленного воздействия на дыхательную функцию человека. Волгоград: ВГАФК, 2004. 220 с. / Solopov IN. Fiziologicheskie effekty metodov napravlennogo vozdeystviya na dykhatel'nuyu funktsiyu cheloveka [Physiological effects of methods of the directed influence on the respiratory function of man]. Volgograd: VGAFK; 2004. Russian.

8. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е Влияние гиповентиляционного дыхания и интенсивной физической работы на уровень сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26, №3. С. 90–93. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16473 / Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Vliyanie gipoventilyatsionnogo dykhaniya i intensivnoy fizicheskoy raboty na uroven' saturatsii arterial'noy krovi kislorodom u kvalifitsirovannykh sportsmenov [Influence of an hypoventilational breathing and an intensive physical work on a level of arterial blood saturation with oxygen in qualified athletes]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:90-93. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16473. Russian.

9. Cardiobook. Энциклопедия кардиологии. URL: cardiobook.ru/pulsoksimetriya-norma / Cardiobook. Encyclopedia of cardiology // cardiobook.ru/pulsoksimetriya-norma. Russian.

Библиографическая ссылка:
Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Глубокое дыхание как средство дополнительной оксигенации и его влияние на функциональное состояние человека // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 80–83. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16702.

Bibliographic reference:
Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Glubokoe dykhanie kak sredstvo dopolnitel'noy oksigenatsii i ego vliyanie na funktsional'noe sostoyanie cheloveka [Deep breathing as means of additional oxygenation and its influence on the functional state of a human]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:80-83. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16702. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 84–87
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 84–87

УДК: 611.718.4:611.018.4 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16705

ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РЕПАРАТИВНОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРЕЛОМЕ (обзор литературы)

Р.Е. КОСТИВ

Тихоокеанский государственный медицинский университет, пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия, e-mail: nymatveeva@mail.ru

Аннотация. В обзоре представлен критический анализ данных литературы и собственных исследований о значении факторов роста и малых молекул в репаративном остеогенезе. Тканевая инженерия направлена на восстановление и регенерацию утраченных или поврежденных тканей с использованием биоматериалов и клеточных культур при воздействии различных физических факторов и биоактивных молекул. Изложены основные принципы функционирования этих молекул и их активности при экспериментальном переломе. Обосновывается гипотеза о включении остеоиндуктивных молекул в передачу позиционной информации, генную индукцию, пролиферацию и апоптоз. Факторы роста предлагается рассматривать как значимый фактор созревания мезенхимальных стволовых клеток в остеогенный дифферон при установке титановых имплантатов с биорезорбируемыми кальций-фосфатными и гидроксиапатитными покрытиями. Фосфаты кальция стимулируют экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, костные морфогенетические белки 2 и 7 в соединительнотканных элементах кости, в остеобластах, капиллярах и адвентициальных клетках. Биоактивные компоненты покрытия вызывают снижении активности трансформирующего фактора роста-*β2*, в хондробластах на ранних сроках сращения перелома. В поздний период репарации возникает снижение экспрессии трансформирующего фактора роста-*β2,* связанный с появлением новой популяции остеобластов и камбиальных клеток. Обсуждаются перспективы использования остеоиндуктивных молекул в лечении переломов и восстановительной хирургии.

Ключевые слова: остеоиндуктивные молекулы, биоактивные наноструктурные материалы, морфогенетические факторы, ремоделирование костной ткани.

OSTEOINDUCTIVE MOLECULES AND THEIR SIGNIFICANCE IN REPARATIVE OSTEOGENESIS IN EXPERIMENTAL FRACTURE

R.E. KOSTIV

Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: nymatveeva@mail.ru

Abstract. The review presents a critical analysis of literature data and our own studies on the importance of growth factors and small molecules in reparative osteogenesis. Tissue engineering is aimed at restoring and regenerating lost or damaged tissues using biomaterials and cell cultures when exposed to various physical factors and bioactive molecules. The basic principles of the functioning of these molecules and their activity during an experimental fracture are described. The hypothesis of the inclusion of osteoinductive molecules in the transfer of positional information, gene induction, proliferation and apoptosis is substantiated. It is proposed to consider growth factors as a significant factor in the maturation of mesenchymal stem cells in the osteogenic differential when installing titanium implants with bioresorbable calcium phosphate and hydroxyapatite coatings. Calcium phosphates stimulate the expression of vascular endothelial growth factor, bone morphogenetic proteins 2 and 7 in the connective tissue elements of the bone, in osteoblasts, capillaries and adventitious cells. Bioactive coating components cause a decrease in the activity of transforming growth factor-β2 in chondroblasts in the early stages of fracture fusion. In the late period of repair, a decrease in the expression of transforming growth factor β2 occurs, associated with the emergence of a new population of osteoblasts and cambial cells. The prospects of using osteoinductive molecules in the treatment of fractures and reconstructive surgery are discussed.

Keywords: osteoinductive molecules, bioactive nanostructured materials, morphogenetic factors, bone remodeling.

Новые технологии, связанные с разработкой способов оптимального быстрого заживления тканей, в значительной степени обусловлены прорывом современных методов индукции клеток-предшественников и направленной стимуляции репаративного процесса. При восстановлении поврежденной кости эта стимуляция достигается применением биоматериалов, которые способны менять физико-химические характеристики микроокружения формирующихся остеобластов [24,25]. Клинические и экспериментальные стратегии предлагают несколько вариантов модификации фенотипа остеобластического дифферона. Так, биоматериалы с эластическими свойствами способствуют дифференцировке миоцитов и нейронов, а жесткие среды ведут к образованию остеобластов [4,21]. Другой способ воздействия представляет нанесение на поверхность инертных материалов биоактивных и биорезорбируемых покрытий [1,7,13]. Установлено, что остеогенез можно стимулировать путем насыщения межуточной ткани кости аминогруппами и гидроксильными ионами, однако производные акриловой кислоты поддерживают уже мультипотентное созревание стволовых клеток-предшественников [15,21,25]. Перспективными являются разработки методов на основе фармакологической активности ростовых факторов и трофических молекул, которые таргетно регулируют миграцию клеток, их адгезию, инфильтрацию, и дифференцировку [15,18,20]. В настоящей работе приведен критический обзор данных о молекулярно-клеточных факторах репаративного остеогенеза и его модификации с помощью остеоиндуктивных сред в эксперименте.

Таблица

Сравнительная характеристика факторов роста и малых молекул с остеоиндуктивными свойствами (цит. по 3,7,11,13,15,16,18-20,26)

Характеристики	Факторы роста		Малые молекулы	
	Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Физико-химические параметры	• Повсеместное распространение в тканях и органах; • Активируют специфические сигнальные пути	• Высокая лабильность; •Неустойчивость молекул во внешней среде	• Низкая молекулярная масса упрощает технологию производства; • Высокая фармакологическая стабильность	Действие на клетку не специфично, активируют несколько сигнальных путей
Производство и стоимость	• Производится по технологии рекомбинантных ДНК; • Продукция в промышленных масштабах сокращает затраты на синтез препарата	• Токсичны при высоких концентрациях; • Высокая стоимость исследования и контроля качества препаратов	• Возможность химического синтеза *in vitro*; • Гарантия контроля качества химической чистоты; • Возможность производства в больших объемах при малой стоимости затрат	•Междисциплинарные требования для разработки продукта и его тестирования; •Расходы на экспериментальную проверку биологической безопасности, активности и совместимости
Представители и биомедицинское значение	*BMP-2*, *BMP-7*: дифференцировка и миграция остеобластов		Пурморфамин: индуцирует остеогенез путем ингибирования *Smo* и усиления передачи сигналов *Hedgehog*	
	IGF-1: пролиферация клеток и торможение апоптоза		Ингибиторы протеосом: увеличение экспрессии гена *BMP-2*, воздействует на протеолитический процессинг *Gli3*	
	TGF-β: пролиферация и дифференцировка костных прогениторных клеток, анти-пролиферативный фактор для эпителиальных клеток		Аскорбиновая кислота, соединения ванадия: усиливают остеогенез и пролиферацию стволовых клеток	
	VEGF: миграция, пролиферация и выживание эдотелиальных клеток		Полностью транс-ретиноевая кислота: действует на *Smad /p38* сигнальный путь. Индуцирует хондрогенез, остеобластогенез и нейрональную дифференцировку.	
	Каждый фактор роста имеет специфические рецепторные и сигнальные механизмы		*SB216763*: Влияет на передачу сигналов *Wnt* посредством ингибирования *GSK-3*, вызывает дифференцировку эндотелиоцитов	

Факторы роста и морфогенетические молекулы представляют собой олигопептиды, взаимодействующие с метаботропными рецепторами клеточной поверхности [3,8,9,16]. Они инициируют сигнальные каскады, которые направлены на подавление и/или усиление множества явлений клеточной активности от синтеза белка и пролиферации до процессов дифференцировки и апоптоза [2,11]. Гистогенез и ремоделирование костной ткани контролируют, главным образом, молекулы семейства *трансформирующего фактора роста* (*TGF-β*). К ним относятся *костные морфогенетические белки* (*BMP*) и основной *фактор роста фибробластов* (*bFGF*) [6,13,19]. Имеются сообщения, указывающие на включение *сосудистого эндотелиального фактора роста* (*VEGF*) и *инсулиноподобного фактора роста* (*IGF*) на всех этапах репаративного остеогенеза [7,20]. При экзогенной аппликации этих факторов наблюдается эффективная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в функционирующие остеобласты [14]. В табл. обобщены некоторые эффекты ростовых факторов и дана их сравнительная характеристика с малыми молекулами – другой категорией регуляторов, демонстрирующих при определенных условиях остеоиндуктивные свойства.

В отличие от остеоиндуктивных белков малые молекулы имеют небольшой молекулярный вес (<1000 Да), они более стабильны и при промышленном производстве имеют существенные практические преимущества (табл.). Большинство малых молекул активируют различные сигнальные пути клеточной дифференцировки и поэтому действуют на разные типы соединительнотканных клеток [23]. Так, статины, ингибиторы 5-липоксигеназы и аналоги простагландинов активируют остеокласты [15,23], а бисфосфонаты и соединения стронция ранелата – влияют на остеобласты [15]. Действие этих молекул на разные клеточные мишени особо эффективно при лечении остеопороза, когда происходит разбалансировка процессов резорбции и костеобразования. Вместе с тем, известны ситуации, когда малые молекулы, действуют на мишени опосредованно, через индукцию *BMP-2* и других ростовых факторов [26]. Интересные результаты получены при исследовании фармакологической активности мелатонина, ресвератрола и пурморфамина, которые при экзогенной аппликации в эксперименте выступают как мощные индукторы остеогенной дифференцировки стволовых клеток [15,17]. Известно [11,15], что мелатонин влияет на киназу, активированную митогеном (*MAP*), *BMP* и каноническую передачу сигналов системы *Wnt*. Ресвератрол активирует каскады с участием *Wnt* и *NAD*-зависимой деацетилазы *sirtuin-1* (*Sirt1*), а пурморфамин действует на *Smoothened* (*Smo*) рецепторы и является агонистом пути *Hedgehog* (*Hh*).

Таким образом, морфогенетические белки и малые молекулы функционируют как элементы позиционной информации и генной индукции камбиальных клеток. Подобные остеоиндуктивные эффекты можно наблюдать при использовании кальций-фосфатных и гидросиапатитных покрытий на титановых имплантатах при экспериментальном переломе [10]. Покрытия наносятся на титановые винты с помощью плазменного электролитического оксидирования и представляют биорезорбируемый биоактивный наноструктурный материал [1]. Фосфаты кальция стимулируют экспрессию *VEGF*, *BMP-2* и *BMP-7* в соединительнотканных элементах кости,

главным образом, в остеобластах, капиллярах и адвентициальных клетках (рис. 1а). Это явление синхронизировано с изменением иммунолокализации *TGF-β2*, которая заметно снижается в хондробластах в течение двух недель после установки имплантата с кальций-фосфатным покрытием [7,12]. В этих условиях экспрессия *TGF-β2* заметно увеличивается только в поздние периоды репарации кости (рис. 1б*).

С какой бы стороны мы не рассматривали происхождение эффектов биоактивных покрытий, мы приходим к убеждению, что репарация перелома здесь будет обусловлена смещением баланса гибели и пролиферации остеогенных клеток. Выражением этого баланса является апоптотический и пролиферативный индекс, который фиксируется по распределению апоптотических и антиапоптотических факторов, соответственно [2,5,17]. На уровне надкостницы в непосредственной близости к имплантату с кальций-фосфатным покрытием локализуется абсолютное большинство *PCNA*-, остеокальцин- и *CD44*-позитивных клеток (рис. 2а). Данные маркеры указывают на положение мезенхимальных стволовых клеток, которые концентрируются вдоль генеральных пластин и внутри каналов формирующихся остеонов. Как показывают наши наблюдения, количество клеток, вырабатывающих пролиферативные белки, достигает максимальных уровней через неделю после перелома. Однако в конце первого месяца эти показатели заметно снижаются, повторяя динамику клеток, содержащих противоапоптотическую молекулу *Mdm2*. Феномен апоптоза среди остеобластов и остеоцитов получает наибольшее распространение в конце второй недели после установки имплантата. На 30-ый день после перелома плотность клеток, экспрессирующих *p53* и каспазу-3, монотонно снижается и локализуется в основном под надкостницей и вокруг пластин гаверсовых каналов (рис. 2б).

Есть основания полагать, что химические компоненты покрытий насыщают костную ткань на её границе с имплантатом, привлекая сюда прогениторные клетки и морфогенетические молекулы [7,10]. В этой ситуации основной остеогенный потенциал реализуют *BMP-2/7* и *фактор стромальных клеток*-1 (*SDF-1*), направляющие превращение камбиальных клеток в остеогенные [3,16,20]. Видимо, фосфаты кальция модифицируют остеоиндуктивные свойства ростовых факторов и малых молекул [10] и посредством этого механизма влияют на апоптоз и пролиферацию. В частности, установлено, что *BMP-2* в присутствии ионов кальция повышает уровень белка *Bax* и снижает *Bcl-2* [20].

Использование биорезорбируемых покрытий в лечении перелома находит не только весомое экспериментальное обоснование. Большинство факторов роста синтезируют *in vitro* по технологии рекомбинантных ДНК с использованием микроорганизмов. Хотя эта техника является довольно эффективной и вполне может быть внедрена в промышленное производство, она имеет ряд существенных ограничений. Большинство белков из прокариотических систем не подвергается посттрансляционным модификациям, например, гликозилированию, как это имеет место в организме человека [3,22]. Следовательно, их биодоступность, стабильность и эффективность не вполне пригодны для практического использования в клинике. Такие белки и пептиды также легко денатурируются при создании лекарственной формы. Кроме того, для лечебных целей требуются большие дозировки, которые намного превышают физиологические уровни факторов роста. Отсюда возникает риск нежелательных побочных эффектов [11,18]. Таким образом, биоактивные покрытия на металлических сплавах стимулируют остеобластический дифферон опосредовано через ростовые факторы и представляют альтернативную систему в лечении переломов.

Литература / References

1. Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синебрюхов С.Л., Пузь А.В. Функциональные покрытия для имплантационных материалов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 12–19 / Gnedenkov SV, Sharkeev YuP, Sinebryukhov SL, Puz' AV. Funktsional'nye pokrytiya dlya implantatsionnykh materialov [Functional coatings for implants]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 1:12-9. Russian.

2. Дубиков А.И., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 3. С. 95–101 / Dubikov AI, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Apoptoz kak faktor organizatsii autoimmunnogo vospaleniya pri revmatoidnom artrite [Apoptosis as a factor for organizing autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis]. Sovremennaya revmatologiya. 2019;13(3):95-101. Russian.

3. Зайцев В.В., Карягина А.С., Лунин В.Г. Костные морфогенетические белки (BMP): общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 4. С. 79–84 / Zaytsev VV, Karyagina AS, Lunin VG. Kostnye morfogeneticheskie belki (BMP): obshchaya kharakteristika, perspektivy klinicheskogo primeneniya v travmatologii i ortopedii [Bone morphogenetic proteins (BMP): general characteristics, prospects for clinical use in traumatology and orthopedics]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009;4:79-84. Russian.

4. Ирьянов Ю.М., Чернов В.Ф., Радченко С.А., Чернов А.В. Пластическая эффективность различных имплантатов при замещении дефектов мягких и костных тканей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 4. С. 517–520 / Ir'yanov YuM, Chernov VF, Radchenko SA, Chernov AV. Plasticheskaya effektivnost' razlichnykh implantatov pri zameshchenii defektov myagkikh i kostnykh tkaney [Plastic efficacy of various implants in the replacement of soft and bone tissue defects]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2013;155(4):517-20. Russian.

5. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе // Морфология. 2007. Т. 131, № 2. С. 16–28 / Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Morfologicheskaya kharakteristika apoptoza i ego znachenie v neyrogeneze [Morphological characteristic of apoptosis and its significance in neurogenesis]. Morfologiya. 2007;131(2):16-28. Russian.

6. Калиниченко С.Г., Щава С.П., Матвеева Н.Ю. Ангиогенное и цитопротективное влияние основного фактора роста фибробластов в фокусе экспериментальной церебральной ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 66–69 / Kalinichenko SG, Shchava SP, Matveeva NYu. Angiogennoe i tsitoprotektivnoe vliyanie osnovnogo faktora rosta fibroblastov v fokuse eksperimental'noy tserebral'noy ishemii [Angiogenic and cytoprotecting effects of basic fibroblast growth factor in focus of experimental cerebral ischemia]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;2:66-9. Russian.

7. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Пузь А.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β2 в костной ткани крыс при установке после перелома титановых имплантатов с биоактивными биорезорбируемыми покрытиями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 11. С 626–631 / Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Kostiv RE, Puz' AV. Sosudistyy endotelial'nyy faktor rosta i transformiruyushchiy faktor rosta-β2 v kostnoy tkani krys pri ustanovke posle pereloma titanovykh implantatov s bioaktivnymi

* *Рисунки данной статьи представлены на обложке 4*

biorezorbiruemymi pokrytiyami [Role of Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-β2 in rat bone tissue after bone fracture and placement titanium implants with bioactive bioresorbable coatings]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2016;162(11):626-31. Russian.

8. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Коробцов А.В. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) как регулятор апоптоза в условиях фокального экспериментального инсульта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 169, № 5. С. 634–639 / Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Korobtsov AV. Neyrotroficheskiy faktor mozga (BDNF) kak regulyator apoptoza v usloviyakh fokal'nogo eksperimental'nogo insul'ta [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a regulator of apoptosis under focal experimental stroke]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2020;169(5):634-9. Russian.

9. Коробцов А.В., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-11.pdf (дата обращения 11.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16130 / Korobtsov AV, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Kharakteristika neyrotrofinov i ikh lokalizatsiya v neokortekse krys pri ostroy eksperimental'noy ishemii [Characterization of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats with acute experimental ischemia]. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 2018[cited 2017 Jul 11];4[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2018-4/3-11.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16130.

10. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Е.П., Пузь А.В. Остеогенерирующие свойства кальций-фосфатного покрытия на сплаве титана TI-6AL-4V in vivo. В сборнике: Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. Материалы I Международной научно-практической конференции, 2016. С. 33–36 / Kostiv RE, Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Kostiv EP, Puz' AV. Osteogeneriruyushchie svoystva kal'tsiy-fosfatnogo pokrytiya na splave titana TI-6AL-4V in vivo [Osteogenetic properties of calcium phosphate coating on titanium TI-6AL-4V in vivo]. V sbornike: Sovremennye problemy razvitiya fundamental'nykh i prikladnykh nauk. Materialy I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2016; Russian.

11. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 10–16 / Kostiv RE, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Troficheskie faktory rosta kostnoy tkani, ikh morfogeneticheskaya kharakteristika i klinicheskoe znachenie [Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical signifi]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 1:10-6. Russian.

12. Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Пузь А.В., Плехова Н.Г. Динамика регенерации перелома бедренной кости крыс с применением титанового имплантата с поверхностно активным покрытием // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10-5. С. 849–853 / Matveeva NYu, Kostiv RE, Kalinichenko SG, Puz' AV, Plekhova NG. Dinamika regeneratsii pereloma bedrennoy kosti krys s primeneniem titanovogo implantata s poverkhnostno aktivnym pokrytiem [Dynamics of regeneration of a broken hipbone of rats with the use of the titanium implant with the active surface cover]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;10-5:849-53. Russian.

13. Павлова Т.В., Павлова Л.А., Нестеров А.В., Колесников Д.А., Щёголев А.И. Сравнительная характеристика костей черепа при имплантации биокомпозитов титана, в структуре покрытия содержащих морфогенетический белок ВМР–2 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 8. С. 246–249 / Pavlova TV, Pavlova LA, Nesterov AV, Kolesnikov DA, Shchegolev AI. Sravnitel'naya kharakteristika kostey cherepa pri implantatsii biokompozitov titana, v strukture pokrytiya soderzhashchikh morfogeneticheskiy belok BMP–2 [Comparative characteristics of skull bones during implantation of titanium biocomposites in the coating structure containing the BMP – 2 morphogenetic protein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014;158(8):246-9. Russian.

14. Плехова Н.Г., Ляпун И.Н., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Гнеденков С.В., Синебрюхов С.Л., Пузь А.В. Влияние биоинертных и биорезорбируемых металлических имплантатов на экспрессию мембранных рецепторов дендритных клеток // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 181–184 / Plekhova NG, Lyapun IN, Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Kostiv RE, Gnedenkov SV, Sinebryukhov SL, Puz' AV. Vliyanie bioinertnykh i biorezorbiruemykh metallicheskikh implantatov na ekspressiyu membrannykh retseptorov dendritnykh kletok [The effects of bio inertness and resorbable metal implants on the expression of membrane receptors dendritic cells]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;5:181-4. Russian.

15. Aravamudhan A., Ramos D.M., Nip J., Subramanian A., James R., Harmon M.D., Yu X., Kumbar S.G. Osteoinductive small molecules: growth factor alternatives for bone tissue engineering // Cur. Pharm. Des. 2013. N. 19. P. 3420–3428 / Aravamudhan A, Ramos DM, Nip J, Subramanian A, James R, Harmon MD, Yu X, Kumbar SG. Osteoinductive small molecules: growth factor alternatives for bone tissue engineering. Cur. Pharm. Des. 2013;19:3420-8.

16. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF-β and BMP Signaling in osteoblast differentiation and bone healing // Int. J. Biol. Sci. 2012. Vol. 8. P. 272–288 / Chen G, Deng C, Li YP. TGF-β and BMP Signaling in osteoblast differentiation and bone healing. Int. J. Biol. Sci. 2012;8:272-88.

17. Dubikov A.I., Kalinichenko S.G. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis // Scand J. Rheumatol. 2010. Vol. 39, N. 5. P. 368–372 / Dubikov AI, Kalinichenko SG. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis. Scand J. Rheumatol. 2010;39(5):368-72.

18. Fassbender M., Minkwitz S., Strobel C. Stimulation of bone healing by sustained BMP-2 delivery // Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 8539–8552 / Fassbender M, Minkwitz S, Strobel C. Stimulation of bone healing by sustained BMP-2 delivery. Int. J. Mol. Sci. 2014;15:8539-52.

19. Jain A.P., Pundir S., Sharma A. Bone morphogenetic proteins: the anomalous molecules // Journal of Indian Society of Periodontology. 2013. Vol. 17, N. 5. P. 583–586 / Jain AP, Pundir S, Sharma A. Bone morphogenetic proteins: the anomalous molecules. Journal of Indian Society of Periodontology. 2013;17(5):583-6.

20. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Y., Kostiv R.E., Edranov S.S. The topography and proliferative activity of cells immunoreactive to various growth factors in rat femoral bone tissues after experimental fracture and implantation of titanium implants with bioactive biodegradable coatings // Biomed Mater Eng. 2019. Vol. 30, N. 1. P. 85–95. DOI: 10.3233/BME-181035 / Kalinichenko SG, Matveeva NY, Kostiv RE, Edranov SS. The topography and proliferative activity of cells immunoreactive to various growth factors in rat femoral bone tissues after experimental fracture and implantation of titanium implants with bioactive biodegradable coatings. Biomed Mater Eng. 2019;30(1):85-95. DOI: 10.3233/BME-181035.

21. Kilian K.A., Bugarija B., Lahn B.T., Mrksich M. Geometric cues for directing the differentiation of mesenchymal stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010. Vol. 107. P. 4872–4877 / Kilian KA, Bugarija B, Lahn BT, Mrksich M. Geometric cues for directing the differentiation of mesenchymal stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010;107:4872-7.

22. Lee S., Shin H. Matrices and scaffolds for delivery of bioactive molecules in bone and cartilage tissue engineering // Adv. Drug Deliv. Rev. 2007. Vol. 59. P. 339–359 / Lee S, Shin H. Matrices and scaffolds for delivery of bioactive molecules in bone and cartilage tissue engineering. Adv. Drug Deliv. Rev. 2007;59:339-59.

23. Lo K.W., Kan H.M., Ashe K.M., Laurencin C.T. The small molecule PKA-specific cyclic AMP analogue as an inducer of osteoblast-like cells differentiation and mineralization // J. Tissue Eng. Regen. Med. 2012. N. 6. P. 40–48 / Lo KW, Kan HM, Ashe KM, Laurencin CT. The small molecule PKA-specific cyclic AMP analogue as an inducer of osteoblast-like cells differentiation and mineralization. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2012;6:40-8.

24. Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing // Injury. 2011. Vol. 42, N. 6. P. 551–555 / Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. Injury. 2011;42(6):551-5.

25. Place E.S., Evans N.D., Stevens M.M. Complexity in biomaterials for tissue engineering // Na.t Mater. 2009. N. 8. P. 457–470 / Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. Na.t Mater. 2009;8:457-70.

26. Yu Y.Y., Lieu S., Lu C., Colnot C. BMP 2 stimulates endochondral ossification by regulating periostal cell fate during bone repair // Bone. 2010. Vol. 47, No. 1. P. 65–73 / Yu YY, Lieu S, Lu C, Colnot C. BMP 2 stimulates endochondral ossification by regulating periostal cell fate during bone repair. Bone. 2010;47(1):65-73.

Библиографическая ссылка:

Костив Р.Е. Остеоиндуктивные молекулы и их значение в репаративном остеогенезе при экспериментальном переломе (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 84–87. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16705.

Bibliographic reference:

Kostiv RE. Osteoinduktivnye molekuly i ikh znachenie v reparativnom osteogeneze pri eksperimental'nom perelome (obzor literatury) [Osteoinductive molecules and their significance in reparative osteogenesis in experimental fracture]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:84-87. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16705. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 88–91
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 88–91

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ПРОИЗВОЛЬНЫМИ И НЕПРОИЗВОЛЬНЫМИ ДВИЖЕНИЯМИ?

В.М. ЕСЬКОВ[*], В.Ф. ПЯТИН[**], В.В. ЕСЬКОВ[*], А.В. МИЛЛЕР[***], В.В. ВЕДЕНЕЕВ[***]

[*]ФГУ ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской Академии наук, пр-т Нахимовский, 36, Москва, 117218, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru
[**]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, 443099, Россия
[***]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Продолжается дискуссия о произвольности тремора. Однако, еще в 1947 г. Н.А. Бернштейн выдвинул гипотезу о «повторении без повторения». За более чем 70 лет она не была проверена и доказана. ***Цель настоящих исследований:*** путем изучения произвольных (теппинг) и непроизвольных (тремор) движений доказать отсутствие статистической устойчивости для подряд получаемых выборок (у одного и того же испытуемого) треморограмм и теппингграмм. ***Материалы и методы исследования*:** при регистрации треморограмм и теппингграмм производилось попарное сравнение выборок параметров движений в матрицах парных сравнений. ***Результаты и их обсуждение:*** анализ 60-ти матриц треморограмм и теппингграмм доказывает низкий уровень стохастики (менее 10%). Это получило название эффекта Еськова-Зинченко и нашло применение не только в биомеханике, но и во всей физиологии и медицине. ***Выводы:*** любая выборка параметров движения x_i человека является уникальной (статистически произвольно неповторима). Это доказывает отсутствие периодичности в организации разных видов движений. Возникает глобальная проблема дальнейшего применения стохастики в нервно-мышечной физиологии. Это приводит к ограничению дальнейшего применения стохастики в биологии и медицине. Необходимо создание новых методов.

Ключевые слова: треморограммы, теппингграммы, матрицы парных сравнений, эффект Еськова-Зинченко.

ARE THE DESTIQUESHES BETWEEN VOLUNTARY AND ENVOLUNTARY MOVEMENT?

V.M. ESKOV[*], V.F. PYATIN[**], V.V. ESKOV[*], A.V. MILLER[***], V.V. VEDENEEV[***]

[*]Federal State Institution Scientific Research Institute for System Analysis within Russian Academy of Sciences, Moscow, 117218, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru
[**]Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia
[***]Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. Discussion on voluntary tremor continues**.** But N.A. Bernstein (1947) proposed the hypothesis about repetition without repetition. During last 70 years the hypothesis was not proved. ***Purpose:*** we investigate the voluntary (tremor) and involuntary (tremor) movements and try to prove the absent of stochastic stability for all these moving (for one man). ***Methods:*** we registrated the parameters of tremor and tapping and calculate the matrix of it pair comparison (of every samples). ***Result:*** all such matrixes of tremor and tapping parameters demonstrated very small level of stochastic stability. We demonstrated the Eskov-Zinchenko effect of instability of biomechanical parameters of human body. ***Conclusion:*** every sample of tremor (or tapping) parameters is unique (it is not repeated). This proves the lack of periodicity in the organization of different types of movements. We present the man problem for neuro-muscular physiology because. We present the main problem methods for biomechanical parameters investigation. It is the end of certainly (and stochastics) in all medicine and biology.

Keywords: tremorograms, tappingrams, matrix of pair comparison, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Более 70-ти лет назад (1947 г.) Н.А. Бернштейн выдвинул гипотезу о «повторении без повторений» в организации движений [14]. Однако за этот большой период времени никто в науке даже не пытался проверить эту гипотезу экспериментально. Все согласились с его пятью системами организации движений (системы *A*, *B*, *C*, *D*, *E*), но никто не проверял их хаотическое вмешательство в организацию любого движения [4-10]. Во всей физиологии и медицине превалирует сейчас детерминизм и стохастика [25-29].

Напомним, что в следующем году (1948 г.) *W. Weaver* предложил общую классификацию систем в природе, где живые системы – *системы третьего типа* (СТТ) были представлены как особый тип систем [24]. Следуя логике *W. Weaver* системы 1-го типа должны описываться в рамках теории функций и функционального анализа, 2-го – в рамках стохасти-

ки, а для СТТ *W. Weaver* ничего не предложил. Однако за последние годы появляется все больше работ о роли хаоса в организации движений. Так, например, в известной работе статье *Churchland M.M.* с соавт. [15] поднимает проблему участия периодически работающих нейронов в организации непериодических движений и наоборот (о непериодически работающих нейронах в организации периодических движений).

Возникает глобальная проблема, которую мы пытаемся разрешить – о реальности самой периодичности в двигательных актах (о чем говорил Н.А. Бернштейн). По нашему глубокому убеждению любое движение не может быть периодическим не только с позиций функционального анализа, но и с позиций стохастики [6-13]. Мы сейчас доказываем, что, как непроизвольные движения (тремор), так и произвольные движения (теппинг) не генерируют статистически устойчивые выборки [16-23]. Иными словами эти движения не являются периодическими в строгом понимании (со стороны детерминизма и стохастики). Они хаотические, но хаос этот весьма специфичен, а это порождает глобальную проблему статистической устойчивости во всей физиологии и медицине [2-7,16,17,25-29].

Мы глубоко убеждены, что СТТ требует разработки новых методов и новых моделей (для их описания) и это потребует выхода за пределы традиционной *детерминистской* (функциональный анализ) и *стохастической наук* – ДСН. Доказательство гипотезы Н.А. Бернштейна и представлений *W. Weaver* должны нас вывести за пределы ДСН. Это потребует построения новой науки и нового понимания о живых системах (СТТ-*complexity*) [8-13], а физиологии нервно-мышечной системы придется отказываться от стохастики в ближайшем будущем.

Объект и методы исследования. В данных исследованиях мы представляем данные по изучению параметров *треморограмм* (ТМГ) и *теппинграмм* (ТПГ) у 15-ти человек (средний возраст данной группы <*T*> = 27 лет). Исследования проводились согласно Хельсинской декларации, сидя в спокойном состоянии. Использовались токовихревые датчики, с точностью регистрации Δx<0,1 мм. Колебания конечности (пальца с металлической пластинкой) регистрировались в виде функции $x_i(t)$ и этот аналоговый сигнал квантовался с периодом квантования τ=10 мсек.

Таким образом, за *T*=5 секунд в каждом файле ТМГ (или ТПГ) содержалось не менее 500 точек – дискретных значений $x_i(t)$ для данного испытуемого, находящегося в спокойном состоянии.

У каждого из 15-ти испытуемых регистрировались по 15 выборок ТМГ (по 500 точек в каждой). Далее, для каждой такой серии выборок строились матрицы парных сравнений (для каждого испытуемого). В итоге, было построено 30 матриц индивидуальных (для каждого испытуемого в режиме 15-ти повторных регистраций ТМГ и ТПГ).

В этих 15-ти матрицах для ТМГ и 15-ти матрицах для ТПГ находились числа пар выборок (k_1^{TP} – для ТМГ и $k_1^{TП}$ – для ТПГ), для которых существует одна (общая) генеральная совокупность (для этой одной (каждой) пары). В этом случае критерий Вилкоксона $p \geqslant 0{,}05$. Далее строились 15 матриц парных сравнений выборок ТМГ для разных испытуемых (рассчитывался критерий $p_н \geqslant 0{,}05$, когда такие две выборки имеют одну, общую генеральную совокупность). Отдельно рассчитывались 15 матриц парных сравнений выборок для ТПГ. Для ТМГ в этих матрицах находилось число пар k_2^{TP} с $p \geqslant 0{,}05$) и $k_2^{TП}$ для ТПГ.

Результаты и их обсуждение. Многократные повторения (по 15 выборок ТМГ и ТПГ) для одного и того же испытуемого продемонстрировали, что число пар ТМГ (которые имеют одну, общую генеральную совокупность, т.е. $p \geqslant 0{,}05$) крайне мало. Во всех 15-ти матрицах для ТМГ для всех 15-ти человек k_1^{TP} не превышало 5-6% (k_1^{TP} <6%) от всех 105-ти разных пар сравнений в каждой такой матрице. Это доказывает реальность *эффекта Еськова-Зинченко* (ЭЕЗ) [17-20, 23].

Почти 95% пар сравнения выборок ТМГ (во всех 15-ти матрицах сравнения) не могут показать статистическую устойчивость. Доля стохастики не превышает 5%, что является полной инверсией требованиям математической статистики. Напомним, что в стохастике в 95% из 100 требуется совпадение выборок (например, при расчете доверительной вероятности $\beta \geqslant 0{,}95$). У нас ситуация полностью инвертируется (статистика работает только на 5%) – хаос (статистическая неустойчивость) полностью превалирует.

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГОА (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0,05, число совпадений k_1^{TP}=5)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	**0,07**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	**0,99**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,07	0,00	0,99	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,28**	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	**0,09**	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00		**0,09**	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	

Для примера мы представляем табл. 1 для одного испытуемого (в режиме 15-ти повторных регистраций ТМГ), где k_1^{TP}=5. Это означает, что из всех 105-ти разных пар сравнения выборок ТМГ (одного и того же испытуемого!) только 5 пар могут иметь общие (но эти пять разные!) генеральные совокупности. Остальные 100 пар в табл. 1 не имеют общие генеральные совокупности. Это и есть количественное описание гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений».

Мы не можем произвольно повторить две статистически сходные выборки ТМГ, поскольку они,

почти все – не совпадают. Нет статистической устойчивости выборок ТМГ. Аналогичные результаты (в виде ЭЕЗ) мы получили и для теппинграмм. В табл. 2 мы представляем матрицу парных сравнений ТПГ одного испытуемого при 15-ти повторах регистраций ТПГ (за 5 секунд каждая ТПГ). В табл. 2 мы также имеем крайне низкое статистическое совпадение выборок ТПГ. Однако, для произвольных движений числа $k_1^{TП}$ пар выборок с $p \geqslant 0{,}05$ уже существенно больше ($k_1^{TП}$=20). Обычно (во всех 15-ти матрицах для ТПГ) мы имеем $k_1^{TП}$ в 2-3 раза больше, чем числа k_1^{TP} для ТМГ (см. табл.1) [17,20,29].

Таблица 2

Матрица парного сравнения выборок теппинграмм испытуемого ГОА (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0,05, число совпадений $k_1^{TП}$=20)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,06**	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	**0,41**	**0,11**	**0,92**	0,00	**0,17**	0,00	0,02	0,00	0,00	0,03	**0,10**
3	0,01	0,00		**0,16**	0,00	**0,30**	0,02	0,00	**0,27**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,01	0,00	0,16		0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,41	0,00	0,00		0,03	**0,09**	0,00	0,01	0,00	0,04	0,00	0,00	**0,55**	**0,53**
6	0,00	0,11	0,30	0,02	0,03		**0,58**	0,00	**0,76**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03
7	0,00	0,92	0,02	0,00	0,09	0,58		0,00	0,03	0,00	**0,11**	0,00	0,00	**0,19**	**0,16**
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,17	0,27	0,00	0,01	0,76	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	**0,17**	0,00	0,00
11	0,00	0,02	0,00	0,00	0,04	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	**0,85**	**0,49**
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00
13	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,01		0,00	0,00
14	0,00	0,03	0,00	0,00	0,55	0,01	0,19	0,00	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00		0,04
15	0,00	0,10	0,00	0,00	0,53	0,03	0,16	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00	0,04	

Таким образом, произвольные движения (теппинг) отличаются от непроизвольных движений (тремор) тем, что доля стохастики ($k_1^{TП}$) для ТПГ в 2-3 раза выше, чем для ТМГ. Однако, в любом случае доля стохастики в организации движений крайне мала (менее 10%). В ЭЕЗ мы наблюдаем отсутствие статистической устойчивости любых выборок, описывающих различные движения. Это завершает дальнейшее применение стохастики в биомеханике и физиологии нервно-мышечной системы [1-5].

Если нет устойчивости для выборок ТМГ и ТПГ одного (отдельного) испытуемого, то сложно ожидать статистическую устойчивость и для группы разных испытуемых. Для тремора были изучены матрицы парных сравнений выборок ТМГ 15-ти разных испытуемых. Очевидно, что число статистически совпадающих пар k_2^{TP} тоже невелико. Однако, во многих случаях $k_2^{TP} > k_1^{TP}$, т.е. группа разных испытуемых может быть более устойчива, чем один испытуемый в режиме 15-ти повторов регистрации ТМГ (табл. 1). Такая ситуация представляет *эффект Еськова-Филатовой* (ЭЕФ). В ЭЕФ статистическая устойчивость группы может быть выше, чем для одного человека в режиме многих повторений [17, 20, 29].

Сходные закономерности мы получили для ТПГ, где 15 разных матриц (подобных табл. 2) показали крайне низкую статистическую устойчивость. Это говорит о потере однородности групп [20, 23, 27-29] и о наличии ЭЕФ.

Заключение. Гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» нашла подтверждение в эффекте Еськова-Зинченко. Это означает, что как для одного человека, так и для группы разных испытуемых, мы не можем наблюдать статистическую устойчивость. Все выборки невозможно произвольно два раза подряд повторить. Доля стохастики крайне мала в матрицах парных сравнений выборок. Это доказывает отсутствие периодичности в организации разных видов движений и ставит под сомнение дальнейшее применение стохастики в физиологии нервно-мышечной системы.

Многократные повторные измерения треморограмм и теппинграмм показали, что различие между произвольными и непроизвольными движениями минимальны с позиции стохастики (везде имеем статистический хаос). Объективно тремор и теппинг различаются только числом пар выборок k_1^{mp} и k_1^{mn}, которые имеют одну (общую) генеральную совокупность. Однако эти числа как для одного человека, так и для группы крайне малы. Статистика имеет низкую эффективность в оценке разных движений (преобладает хаос). Какая математика тогда нужна для описания движений и процессов в нервно-мышечной физиологии? Что может являться инвариантами и что может быть стандартом в оценке движений человека?

Литература / References

1. Буданов В.Г., Аршинов В.И., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Третья парадигма и законы развития социумов // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 38–45 / Budanov VG, Arshinov VI, Filatova OE, Popov YuM. Tret'ya paradigma i zakony razvitiya sotsiumov [The third paradigm and laws of development of societies]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:38-45. Russian.

2. Денисова Л.А., Белощенко Д.В., Башкатова Ю.В., Горбунов Д.В. Особенности регуляции двигательных функций у женщин // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 4. С. 11–16 / Denisova LA, Beloshchenko DV, Bashkatova YuV, Gorbunov DV. Osobennosti regulyatsii dvigatel'nykh funktsii u zhenshchin [Features of the regulation of motor functions in women]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(4):11-6. Russian.

3. Галкин В.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Философия неопределенности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 40–50 / Galkin VA, Es'kov VV, Filatova DYu. Filosofiya neopredelennosti [Philosophy of uncertainty]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:40-50. Russian.

4. Еськов В.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Прасолова А.А. Границы детерминизма и стохастики в изучении биосистем - complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 83–91 / Es'kov VV, Filatov MA, Filatova DYu, Prasolova AA. Granitsy determinizma i stokhastiki v izuchenii biosistem - complexity [The boundaries of determinism and stochastics in the study of biosystems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:83-91. Russian.

5. Еськов В.М., Галкин В.А., Хвостов Д.Ю., Ерега И.Р. Проблема компартментно-кластерного моделирования биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 61–70 / Es'kov VM, Galkin VA, Khvostov DYu, Erega IR. Problema kompartmentno-klasternogo modelirovaniya biosistem [The problem of compartment-cluster modeling of biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:61-70. Russian.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Филатов М.А. Детерминистски-стохастический подход и третья парадигма естествознания в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 46–57 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Filatov MA. Deterministski-stokhasticheskii podkhod i tret'ya paradigma estestvoznaniya v biomeditsine [The deterministic-stochastic approach and the third paradigm of natural science in biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:46-57. Russian.

7. Киричук В.Ф., Филатов М.А., Григорьева С.В., Мельникова Е.Г., Тагирова Е.Д. Квантово-механический подход в изучении сознания // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 5–15 / Kirichuk VF, Filatov MA, Grigor'eva SV, Mel'nikova EG, Tagirova ED.

Kvantovo-mekhanicheskii podkhod v izuchenii soznaniya [Quantum-mechanical approach to the study of consciousness]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:5-15. Russian.

8. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С. Инварианты параметров систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 58–66 / Miroshnichenko IV, Grigorenko VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS. Invarianty parametrov sistem tret'ego tipa [Invariants of the parameters of systems of the third type]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020; 1: 58-66. Russian.

9. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Химикова О.И., Романова Ю.В. Метод матриц межаттракторных расстояний в идентификации психофизиологических функций человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2012. № 1. С. 20–24 / Filatov MA, Filatova DYu, Khimikova OI, Romanova YuV. Metod matrits mezhattraktornykh rasstoyanii v identifikatsii psikhofiziologicheskikh funktsii cheloveka [The method of inter-attractor distance matrices in the identification of the psychophysiological functions of a person]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2012; 1: 20-24. Russian.

10. Филатов М.А., Григорьева С.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Фадюшина С.И. Неоднородность разовых выборок параметров функциональных систем организма человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 71–79 / Filatov MA, Grigor'eva SV, Gorbunov DV, Beloshchenko DV, Fadyushina SI. Neodnorodnost' razovykh vyborok parametrov funktsional'nykh sistem organizma cheloveka [Heterogeneity of single samples of the parameters of the functional systems of the human body]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:71-9. Russian.

11. Филатова О.Е., Башкатова Ю.В., Мельникова Е.Г., Чемпалова Л.С. Параметры кардиоинтервалов женщин Севера РФ при дозированных нагрузках // Клиническая медицина и фармакология. 2019. Т. 5, № 4. С. 6–10 / Filatova OE, Bashkatova YuV, Mel'nikova EG, Chempalova LS. Parametry kardiointervalov zhenshchin Severa RF pri dozirovannykh nagruzkakh [The parameters of the cardio intervals of women in the North of the Russian Federation at dosed loads]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2019;5(4):6-10. Russian.

12. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Ермак О.А. Стохастика и хаос в нейросетях мозга // Клиническая медицина и фармакология. 2018. Т. 4, № 4. С. 14–19 / Pyatin VF, Es'kov VV, Miller AV, Ermak OA. Stokhastika i khaos v neirosetyakh mozga [Stochastics and chaos in brain neural networks]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2018;4(4):14-9. Russian.

13. Шакирова Л.С., Синенко Д.В., Ворошилова О.М., Илюйкина И.В. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке показателей параметров спектральной мощности вариабельности сердечного ритма школьников при широтном перемещении // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 5–11 / Shakirova LS, Sinenko DV, Voroshilova OM, Ilyuikina IV. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyanii v otsenke pokazatelei parametrov spektral'noi moshchnosti variabel'nosti serdechnogo ritma shkol'nikov pri shirotnom peremeshchenii [Inter-attractor distance matrices in assessing the parameters of the spectral power parameters of the heart rate variability of schoolchildren in latitudinal movement]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:5-11. Russian.

14. Bernshtein N.A. The coordination and regulation of movements // Oxford, New York, Pergamon Press, 1967 / Bernshtein NA. The coordination and regulation of movements. Oxford, New York, Pergamon Press; 1967.

15. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T., Foster J.D., Nuyujukian P., Ryu S.I., Shenoy K.V. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. Vol. 487. P. 51–58 / Churchland MM, Cunningham JP, Kaufman MT, Foster JD, Nuyujukian P, Ryu SI, Shenoy KV. Neural population dynamics during reaching. Nature. 2012;487:51-8.

16. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Vokhmina J.V. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra // Advances in gerontology. 2016. Vol. 6(3). P. 191–197 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Vokhmina JV. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra. Advances in gerontology. 2016;6(3):191-7.

17. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The evolution of the idea of homeostasis: determinism, stochastics, and chaos-self-organization // Biophysics. 2017. Vol. 62(5). P. 809–820 / Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The evolution of the idea of homeostasis: determinism, stochastics, and chaos-self-organization. Biophysics. 2017;62(5):809-820.

18. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian journal of biomechanics. 2017. Vol. 21(1). P. 14–23 / Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian journal of biomechanics. 2017;21(1):14-23.

19. Eskov V.V., Filatova O.E., Bashkatova Y.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K. Age-related changes in heart rate variability among residents of The Russian North // Human ecology. 2019. Vol. 2. P. 21–26 / Eskov VV, Filatova OE, Bashkatova YV, Filatova DY, Ilyashenko LK. Age-related changes in heart rate variability among residents of The Russian North. Human ecology. 2019;2:21-6.

20. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Grigorieva S.V., Ilyashenko L.K. Estimation of the parameters for tremograms according to the Eskov-Zinchenko effect // Biophysics. 2018. Vol. 63(2). P. 262–267 / Filatova OE, Bazhenova AE, Grigorieva SV, Ilyashenko LK. Estimation of the parameters for tremograms according to the Eskov-Zinchenko effect. Biophysics. 2018;63(2):262-7.

21. Filatova O.E., Gudkov A.B., Eskov V.V., Chempalova L.S. The concept of uniformity of a group in human ecology // Human ecology. 2020. Vol. 2. P. 40–44 / Filatova OE, Gudkov AB, Eskov VV, Chempalova LS. The concept of uniformity of a group in human ecology. Human ecology. 2020;2:40-4.

22. Filatova D.Yu., Bashkatova Yu.V., Melnikova E.G., Shakirova L.S. Homogeneity of the parameters of the cardiointervals in school children after north-south travel // Human ecology. 2020. Vol. 1. P. 6–10 / Filatova DYu, Bashkatova YuV, Melnikova EG, Shakirova LS. Homogeneity of the parameters of the cardiointervals in school children after north-south travel. Human ecology. 2020;1:6-10.

23. Leonov B.I., Grigorenko V.V., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K. Automation of the diagnosis of age-related changes in parameters of the cardiovascular system // Biomedical engineering. 2018. Vol. 52(3). P. 210–214 / Leonov BI, Grigorenko VV, Eskov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Automation of the diagnosis of age-related changes in parameters of the cardiovascular system. Biomedical engineering. 2018;52(3):210-4.

24. Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544 / Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City. American Scientist. 1948;36:536-44.

25. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 163(1). P. 4–8 / Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;163(1):4-8.

26. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental study of statistical stability of cardiointerval samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164(2). P. 115–117 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental study of statistical stability of cardiointerval samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

27. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K., Eskov V.V., Minenko I.A. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018. 165(4). P. 415–418 / Zilov VG, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV, Minenko IA. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads. Bulletin of experimental biology and medicine. 2018;165(4):415-8.

28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Kitanina K.Yu. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 168(7). P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Ilyashenko LK, Kitanina KYu. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;168(7):5-9.

29. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 167(4). P. 419–423 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;167(4):419-23.

Библиографическая ссылка:
Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Веденеев В.В. Существуют ли отличия между произвольными и непроизвольными движениями? // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 88–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688.

Bibliographic reference:
Eskov VM, Pyatin VF, Eskov VV, Miller AV, Vedeneev VV. Sushchestvuyut li otlichiya mezhdu proizvol'nymi i neproizvol'nymi dvizheniyami? [Are the destiqueshes between voluntary and envoluntary movement?]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 3:88-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 92–98

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 92–98

УДК: 612.172.4 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНТУРНОГО И ФАЗОВОГО ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ВРЕМЕНИ ПРОХОЖДЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Б.Г. ГАРАМЯН[*], А.А. ГРИНЕВИЧ[*], А.А. ХАДАРЦЕВ[**], Н.К. ЧЕМЕРИС[*]

[*]Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН, ул. Институтская, д. 3 , г. Пущино, Московской области, 142290, Россия, e-mail: admin@icb.psn.ru
[**] ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Показана актуальность проводимого исследования, поскольку определяет скорость её распространения по сосудистому руслу, что необходимо оценки его функционального состояния. Дана критическая оценка различных методов измерения времени прохождения пульсовой волны. ***Цель работы*** определена, как оценка адекватности предложенного нами ранее фазового метода вычисления времени прохождения пульсовой волны. ***Материалы и методы исследования.*** В исследовании включено 20 условно здоровых добровольцев (10 женщин и 10 мужчин). Для регистрации ЭКГ использовался аппаратно-программный комплекс «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия). Регистрация проводилась во II стандартном отведении с частотой дискретизации 2 кГц. Для регистрации фотоплетизмографических сигналов использовался фотоплетизмограф «Ангиоскан». Разработан оригинальный алгоритм, позволяющий в автоматическом режиме обрабатывать синхронные записи ЭКГ и фотоплетизмографических сигналов длительностью до 10 минут и выше и формировать численный дискретный массив времен запаздывания Δt_P, вычисляемых на основе морфометрического контурного анализа. Другой подход основан на вычислении разности фаз между спектральными составляющими рассматриваемых временных рядов при помощи кросс-спектрального анализа, позволяющего с помощью фазового вейвлет-преобразования временных рядов фотоплетизмографии сигналов рассчитать динамику разности фаз анализируемых сигналов на заданной спектральной частоте. ***Результаты и их обсуждение***. В результате проведенного сравнительного анализа на группе из 20 условно здоровых добровольцев нам не удалось выявить достоверных различий между временем прохождения пульсовой волны, которые определялись двумя различными методами, а именно: фазовым методом и морфометрическим методом контурного анализа. Однако в исследуемой группе добровольцев, вариабельность значений времени прохождения пульсовой волны, определяемых фазовым методом, меньше, чем при использовании общепринятого морфометрического метода. Кроме того, была выявлена высокая степень корреляции времени прохождения пульсовой волны по сосудам правой и левой руки не зависимо от используемого метода расчетов. Разработанный метод оценки времени прохождения пульсовой волны на основе оценки фазового сдвига ФПГ сигналов по отношению к ЭКГ на ЧСС снижает сложность и повышает надежность определения времени прохождения пульсовой волны по отношению к морфометрическому подходу, за счет частичной замены сложных и менее надежных алгоритмических процедур на строгий и однозначный математический формализм. ***Заключение***. Полученные результаты являются обоснованием для проведения пилотных исследований применимости фазового подхода к количественной оценке быстрой вариабельности (*beat-to-beat*) скорости распространения пульсовой волны на малых временных масштабах и последующего перехода к оценке периферического пульсового давления в мягких тканях у пациентов с верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: время распространения пульсовой волны; фотоплетизмография; фазовый и морфометрический методы; вейвлет-преобразование.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTOUR AND PHASE APPROACHES TO ESTIMATING THE TIME OF PASSAGE OF THE PULSE WAVE

B.G. GARAMYAN[*], A.A. GRINEVICH[*], A.A. KHADARTSEV[**], N.K. CHEMERIS[*]

[*] Institute of Cell Biophysics RAS - a separate subdivision of the Federal Research Center PSCBI RAS, Institutskaya Str., 3, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia, e-mail: admin@icb.psn.ru
[**] FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The relevance of the study is shown, since it determines the rate of its spread along the vascular bed, which is necessary to assess its functional state. A critical assessment of various methods for measuring the time of passage of the pulse wave is given. The purpose of this work is to assess the adequacy of the phase method for calculating the time of passage of the pulse wave, proposed by the authors. ***Materials and methods.*** The study included 20 apparently healthy volunteers (10 women and 10 men). For ECG registration, the hardware and software complex "VNS-Micro" ("Neurosoft", Russia) was used. Registration was carried out in the second standard lead with a sampling rate of 2 kHz. Photoplethysmographic signals were recorded using the “Angioscan” photoplethysmograph. The authors have developed an original algorithm that allows automatic processing of synchronous ECG and photoplethysmographic signals up to 10 minutes in duration and more and forms a numerical discrete array of delay times Δt_P, calculated on the basis of morphometric contour analysis. Another approach is based on calculating the phase difference between the spectral components of the considered time series using cross-spectral analysis, which allows using the phase wavelet transform of the signal photoplethysmography time series to calculate the dynamics of the phase difference of the analyzed signals at a given spectral frequency. ***Results and its discussion.*** As a result of a comparative analysis on a group of 20 apparently healthy volunteers, we were unable to identify significant differences between the time of passage of the pulse wave. They were determined by two different methods, namely, the phase method and the morphometric method of contour analysis. However, in the study group of volunteers, the variability of the values of the time of passage of the pulse wave, determined by the phase method, is less than

when using the generally accepted morphometric method. In addition, a high degree of correlation was found between the time of passage of the pulse wave through the vessels of the right and left arms, regardless of the calculation method used. The developed method for evaluating the time of passage of the pulse wave based on the assessment of the phase shift of PPG signals in relation to the ECG at heart rate reduces the complexity and increases the reliability of determining the time of passage of the pulse wave in relation to the morphometric approach, due to the partial replacement of complex and less reliable algorithmic procedures with strict and unambiguous mathematical formalism. ***Conclusion***. The obtained results are the rationale for conducting pilot studies of the applicability of the phase approach to quantitative assessment of the rapid variability (beat-to-beat) of the pulse wave propagation velocity on small time scales and the subsequent transition to the assessment of peripheral pulse pressure in soft tissues in patients with verified cardiovascular diseases.

Keywords: time of pulse wave propagation; photoplethysmography; phase and morphometric methods; wavelet transform..

Введение. *Время прохождения пульсовой волны* (ВППВ) необходимо для определения скорости распространения пульсовой волны по сосудистому руслу, которая является одним из не инвазивных критериев оценки его функционального состояния. В частности, вариабельность скорости во времени отражает динамику процессов, формирующих текущее функциональное состояние различных компонент сердечно-сосудистой системы. На больших временах вариабельность скорости пульсовой волны, в основном, формируется изменениями вязкоупругих свойств стенок сосудов сосудистого русла. На малых же временах, вязкоупругие свойства стенок сосудов не успевают значительно измениться, и вариабельность скорости пульсовой волны, в основном, определяется вариабельностью разности давления на входе и выходе исследуемого участка сосудистого русла. Это дает возможность на секундных и минутных интервалах времени оценивать величину быстрой вариабельности пульсового давление (*beat-to-beat*) [1,2,7].

Скорость распространения пульсовой волны можно оценить по временной задержке, необходимой на преодоление расстояния между двумя пространственно разделенными измерительными точками в сердечно-сосудистой системе. Начальной точкой может быть сердце и момент времени выброса крови из желудочка, который приблизительно совпадает с появлением *R*-зубца на кардиограмме. Вторая точка может быть расположена на магистральных или резистивных сосудах в мягких тканях. Изменение кровенаполнения мягких тканей во второй точке определяет второй момент времени. Для регистрации кровенаполнения в мягких тканях, чаще всего используют метод *фотоплетизмографии* (ФПГ), регистрирующий изменение концентрации оксигенированных и не оксигенированных эритроцитов во времени [11,15]. В результате можно определить задержку между моментом выброса крови из желудочка сердца и моментом максимального кровенаполнения мягких тканей. Зная расстояние от желудочка сердца до места расположение ФПГ-датчика, можно вычислить среднюю скорость распространения пульсовой волны на исследуемом участке сосудистой системы [5,13,16]. Существуют другие модификации метода, которые основаны на измерении задержки между двумя ФПГ-датчиками, расположенными на известном расстоянии друг от друга по ходу движения крови по сосудистому руслу [12]. Описаны методы измерения, в которых момент прохождение пульсовой волны регистрируется плетизмографическим пьезодатчиком по локальному изменению пульсового давления в непосредственной близости от магистральных сосудов [4]. Из большого разнообразия датчиков, регистрирующих прохождение пульсовой волны, ФПГ-датчики, благодаря их многофункциональности, нашли наиболее широкое применение. Они позволяют регистрировать в исследуемом объеме ткани динамику пульсового изменения соотношения эритроцитов в восстановленной и окисленной формах [10].

Чаще всего ВППВ вычисляется по запаздыванию сигналов ФПГ по отношению к сигналам *электрокардиограммы* (ЭКГ). Этот метод, основанный на оценке формы сигналов (морфометрический метод), широко применяется в физиологических и медицинских исследованиях [14]. Недостатком такого морфометрического контурного подхода является то, что форма пульсовой волны, которую определяют по ФПГ, является лабильной динамической величиной, зависящей как от функционального состояния сердечно-сосудистой системы, так и от расположения датчиков по пути следования кровотока в магистральных и резистивных сосудах [6]. Это снижает точность оценки момента прохождения пульсовой волны через определенную точку в сосудистом русле и последующего вычисления скорости распространения пульсовой волны.

В качестве альтернативы морфометрическому контурному подходу мы предложили метод, который не учитывает форму ЭКГ и ФПГ сигналов [3]. Он основан на следующих предпосылках. Частотный спектр ЭКГ и ФПГ сигналов содержит главную гармонику, которая формируется с общей для обоих сигналов периодичностью, которая определяется *частотой сердечных сокращений* (ЧСС) [8, 9]. Ранее нами показано, что разность фаз двух измеряемых сигналов на ЧСС может быть использована для оценки временной задержки одного сигнала относительного другого. Полученная таким образом временная задержка позволяет оценить ВППВ, и не зависит от индивидуальной формы анализируемых сигналов во временном пространстве [3].

Целью работы является оценка адекватности предложенного нами ранее фазового метода вычисления ВППВ.

Для этого в работе проводится сравнительный

анализ значений ВППВ, вычисленных с помощью фазового сдвига между ЭКГ и ФПГ-сигналами на ЧСС, со значениями ВППВ, полученных с помощью морфометрического метода расчета временной задержки между моментами появления *R*-зубцов на ЭКГ и точками на ФПГ, соответствующими максимальному кровенаполнению дистальных участков мягких тканей.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 20 условно здоровых добровольцев (10 женщин и 10 мужчин).

Критерии включения: добровольцы были нормального телосложения, без острых и хронических патологий, молодого и среднего возраста по возрастной классификации ВОЗ (25-60 лет). Характеристики добровольцев: средний возраст – 36±7 лет, рост – 171±6 см, вес – 73±15 кг, АД – 117±12/79±10 мм. рт. ст., ЧСС – 67±8 уд/мин.

Критерии исключения: наличие острых и хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, диабета и других выраженных патологий, которые были выявлены на основе опроса добровольцев (анамнез); курение; прием вазоконстрикторов и вазодилататоров, напитков, содержащих алкоголь и кофеин, по меньшей мере, за 12 часов до исследования.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2002 года. Каждый доброволец был проинформирован о протоколе и целях исследования и дал свое согласие на участие в данном исследовании. Во время измерений добровольцы находились в условиях покоя, лежа на спине в тихой комнате, при нормальной комнатной температуре 20-24°*C*. Адаптация добровольцев к условиям измерения проводилась в течение 20-ти минут. Для каждого добровольца одновременно регистрировали ЭКГ и ФПГ в течение 10 минут.

Для регистрации ЭКГ использовался аппаратно-программный комплекс «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия). Регистрация проводилась во II стандартном отведении с частотой дискретизации 2 кГц. Для регистрации ФПГ сигналов использовался фотоплетизмограф «Ангиоскан» («Ангиоскан-Электроникс», Россия). Частота дискретизации была 1 кГц. Два зонда фотоплетизмографа устанавливались на указательные пальцы левой и правой руки. Каждый зонд регистрировал сигналы в двух диапазонах: в красном (665 нм) и инфракрасном (935 нм). Для дальнейшего анализа использовались сигналы инфракрасного диапазона. При сравнении ФПГ сигналов с ЭКГ, ФПГ сигналы пересэмплировались с частотой 2 кГц. На рис. 1 представлены фрагменты записей ЭКГ-сигнала (рис. 1А) и ФПГ-сигнала с подушечки указательного пальца левой руки (рис. 1Б) – для одного добровольца. Видно, что ФПГ-сигнал запаздывает по отношению к ЭКГ на время Δt_P (рис. 1 А, Б).

Для оценки времени запаздывания Δt_P по морфометрическому признаку, характеризующему временное отставание главных ФПГ-пиков, соответствующих максимальному кровенаполнению подушечки пальца, от *R*-зубцов на ЭКГ, соответствующих сокращению левого желудочка, был разработан оригинальный алгоритм. Он позволяет в автоматическом режиме обрабатывать синхронные записи ЭКГ и ФПГ сигналов длительностью до 10 минут и выше и формировать численный дискретный массив времен запаздывания Δt_P, вычисляемых на основе морфометрического контурного анализа.

Другой подход построен на основе вычисления разности фаз между спектральными составляющими рассматриваемых временных рядов при помощи кросс-спектрального анализа. Он позволяет с помощью фазового вейвлет-преобразования временных рядов ЭКГ и ФПГ сигналов рассчитать динамику разности фаз анализируемых сигналов на заданной спектральной частоте [3]. Данная частота определялась при помощи усредненной ЧСС. Чтобы нивелировать ошибки, связанные с динамической вариабельностью разности фаз со временем, мы проводили ее усреднение по всей длине сигналов. Зная усредненную разность фаз и частоту колебаний вейвлет-коэффициентов ЭКГ (рис. 1В) и ФПГ (рис. 1Г) сигналов, мы рассчитывали Δt_{Ph} – время запаздывания (рис. 1 В, Г) ФПГ-сигнала по отношению к ЭКГ.

Скорость распространения пульсовой волны при заданном расстоянии между точками измерения определяется ВППВ, которое, в свою очередь, определяется временной задержкой (временем запаздывания) между ФПГ и ЭКГ сигналами. Представляем алгоритмы и математический формализм, используемые при определении времени запаздывания ФПГ-сигнала по отношению к ЭКГ.

Для оценки времени запаздывания Δt_P (рис. 1 А, Б) по морфометрическому признаку, характеризующему временное отставание главных ФПГ-пиков, соответствующих максимальному кровенаполнению подушечки пальца, от R-зубцов на ЭКГ, соответствующих сокращению левого желудочка, мы разработали оригинальный алгоритм. Для выявления *R*-зубцов из ЭКГ мы использовали высокочастотный фильтр с конечной импульсной характеристикой (*FIR*-фильтр). Частота среза была равна $f_H^{\text{ЭКГ}} = 15$ Гц. Для выявления главных пиков на ФПГ сигналах, мы сначала избавлялись от высокочастотных шумовых флуктуаций при помощи низкочастотного *FIR*-фильтра с частотой среза $f_L^{\text{ФПГ}} = 5$ Гц. Затем избавлялись от низкочастотных трендов при помощи высокочастотного *FIR*-фильтра с частотой среза $f_H^{\text{ФПГ}} = 0.5$ Гц, после дифференцировали отфильтрованные ФПГ и, при помощи высокочастотного *FIR*-фильтра с частотой среза $f_{H1}^{\text{ФПГ}} = 10$ Гц, выявляли пики производных. Между каждой парой смежных пиков производных от ФПГ, двигаясь от левого пика к правому в сторону увеличения вре-

мени, мы находили первый пик на отфильтрованных ФПГ, который и принимали за главный. В результате мы получали временные координаты $\{t_i^{\text{ЭКГ}}\}$ – R-зубцов на ЭКГ и $\{t_i^{\text{ФПГ}}\}$ – ФПГ-пиков.

Проверка корректности найденных пиков проводилась с использованием среднего периода сердечного ритма $\bar{T}_h$ и его стандартного отклонения σ_h:

$$\bar{T}_h = \frac{1}{N_{\text{ЭКГ}}-1}\sum_{i=1}^{N_{\text{ЭКГ}}-1}\left(t_{i+1}^{\text{ЭКГ}} - t_i^{\text{ЭКГ}}\right),$$

$$\sigma_h = \frac{1}{N_{\text{ЭКГ}}-1}\sum_{i=1}^{N_{\text{ЭКГ}}-1}\left(t_{i+1}^{\text{ЭКГ}} - t_i^{\text{ЭКГ}} - \bar{T}_h\right)^2,$$

где $N_{\text{ЭКГ}}$ – число найденных пиков на ЭКГ сигнале. Рассматривались только те пики ЭКГ, для которых выполнялось следующее условие:

$$\bar{T}_h - \lambda\sigma_h \le t_{i+1}^{\text{ЭКГ}} - t_i^{\text{ЭКГ}} \le \bar{T}_h + \lambda\sigma_h,$$

где $\lambda = 4.5$.

Время запаздывания Δt_P^i по морфометрическому признаку для i-го ФПГ-пика, определялось, как разница: $\Delta t_P^i = t_i^{\text{ФПГ}} - t_j^{\text{ЭКГ}}$, где $t_i^{\text{ФПГ}}$ – время i-го ФПГ-пика, $t_j^{\text{ЭКГ}}$ – время ближайшего j-го ЭКГ-пика такого, что $t_j^{\text{ЭКГ}} \le t_i^{\text{ФПГ}} < t_{j+1}^{\text{ЭКГ}}$. При этом учитывалось условие $\Delta t_P^i < \bar{T}_h$, иначе, полученное время запаздывание и i-й ФПГ-пик исключались из рассмотрения.

Окончательно, время запаздывания Δt_P между ФПГ и ЭКГ определялось как усредненное значение Δt_P^i: $\Delta t_P = \langle \Delta t_P^i \rangle_i$.

Для вычисления времени запаздывания Δt_{Ph} (рис. 1 В, Г) по разности фаз между ФПГ и ЭКГ мы использовали алгоритм, описанный в нашей ранней работе [3]. В алгоритм были внесены изменения, связанные с определением частоты, на которой вычислялись разности фаз сигналов. Для вычисления разности фаз использовался кросс-спектральный анализ в диапазоне частот 0.8 – 2 Гц, соответствующий диапазону сердечного ритма от 50 до 120 ударов в минуту. Для вычисления использовалось непрерывное вейвлет-преобразование на базе материнской комплекснозначной вейвлет-функции Морлет.

Формула кросс-спектра, нормированного на амплитуду, для момента времени t_i и частоты f_j имеет вид:

$$\mathrm{C}(t_i, f_j) = \frac{W_{PPG}(t_i, f_j) W_{ECG}^*(t_i, f_j)}{\sqrt{W_{PPG} W_{PPG}^* W_{ECG} W_{ECG}^*}},$$

где $W_{PPG}(t_i, f_j)$ и $W_{ECG}(t_i, f_j)$ – вейвлет коэффициенты ФПГ и ЭКГ сигналов. Выражая комплекснозначную функцию $\mathrm{C}(t_i, f_j)$ через гармонические функции, получим: $\mathrm{C}(t_i, f_j) = \cos\left(\Delta\varphi(t_i, f_j)\right) + \mathrm{i}\sin\left(\Delta\varphi(t_i, f_j)\right)$, где $\Delta\varphi(t_i, f_j)$ – разность фаз между ФПГ и ЭКГ сигналами для момента времени t_i и частоты f_j, i – мнимая единица. Тогда разность фаз можно найти, как арккосинус реальной части $\mathrm{C}(t_i, f_j)$:

$$\Delta\varphi(t_i, f_j) = \cos^{-1}\left[\mathrm{Re}\left(\mathrm{C}(t_i, f_j)\right)\right].$$

Частота $\acute{f}$, на которой вычислялась разность фаз между ФПГ и ЭКГ сигналами, выбиралась как ближайшая к средней ЧСС $\bar{f}_h$ согласно условию:

$$\left|\acute{f} - \bar{f}_h\right| = \min_j \left|f_j - \bar{f}_h\right|,$$

где $\bar{f}_h = 1/\bar{T}_h$.

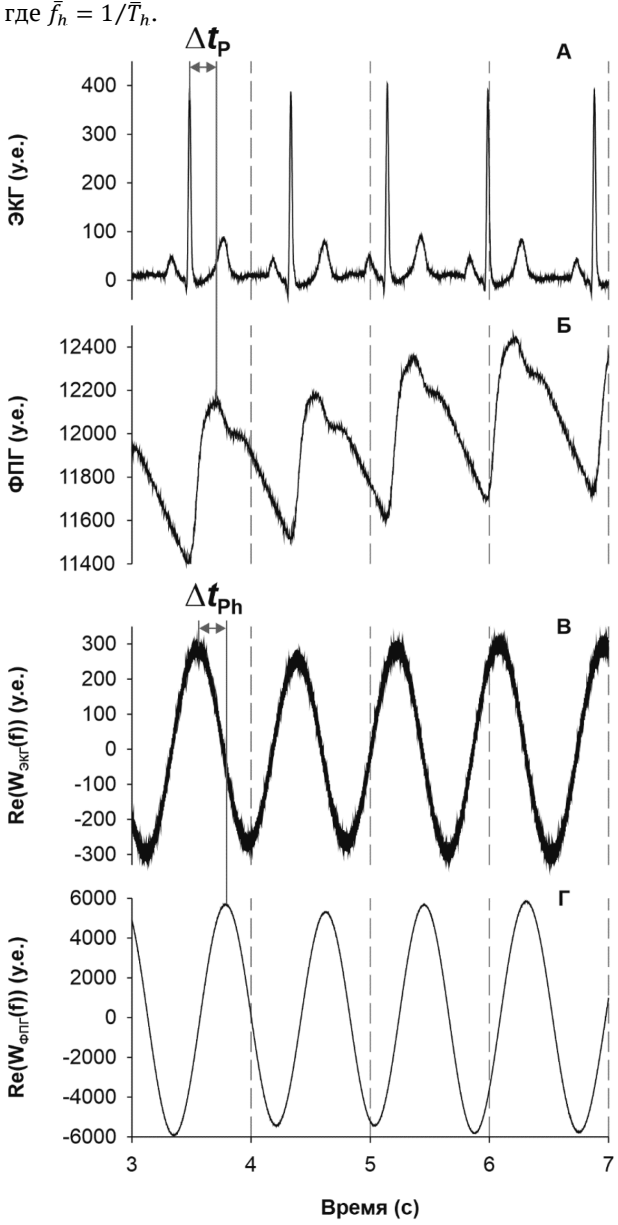


Рис. 1. Фрагменты исследуемых сигналов ЭКГ (А) и ФПГ (Б) одного из испытуемых и реальные части их вейвлет-коэффициентов (В, Г) на средней ЧСС $\bar{f}_h = 1.17$ Гц, соответственно. Δt_P, Δt_{Ph} – времена запаздывания ФПГ-сигнала по отношению к ЭКГ, определяемые по пикам (морфометрически) и по разности фаз на средней ЧСС (кросс-спектральный анализ), соответственно

Зная разность фаз и частоту колебаний вейвлет-коэффициентов, можно найти время запаздывания. Чтобы нивелировать ошибки, связанные с изменением разности фаз со временем, мы усредняли разность фаз по времени по всей длине сигналов. В результате была получена следующая фор-

мула для вычисления времени запаздывания:

$$\Delta t_{Ph} = \frac{\langle \Delta\varphi(t_i, \acute{f}) \rangle_{t_i}}{2\pi \acute{f}}.$$

Можно заключить, что фазовый подход снижает сложность и повышает надежность определения ВППВ по отношению к морфометрическому подходу. Это достигается за счет частичной замены сложных и менее надежных алгоритмических процедур на строгий и однозначный математический формализм.

Все вычисления и статистическая обработка результатов проводились в среде *Matlab R2016a* (*MathWorks, Natick, Massachusetts, USA*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании был равным – 0.05.

Результаты и обсуждение. Используя фазовый и морфометрический методы, были получены значения ВППВ от сердца до подушечек указательных пальцев левой и правой руки для каждого добровольца. На рис. 2 показаны медианы, перцентили (75 и 25) и минимальные и максимальные значения полученного ВППВ для левой и правой руки. При этом, медианные значения ВППВ (Δt_{Ph}), определенные фазовым методом – 0.179 *с* и 0.178 *с* для левой и правой руки, соответственно – достоверно не отличаются. Также нет достоверных различий между руками медианных значений ВППВ (Δt_P), определенных морфометрическим методом: 0.219 *с* для левой руки и 0.211 *с* для правой руки. Сравнение ВППВ Δt_{Ph} и Δt_P между собой для каждой руки – тоже не выявило достоверных различий.

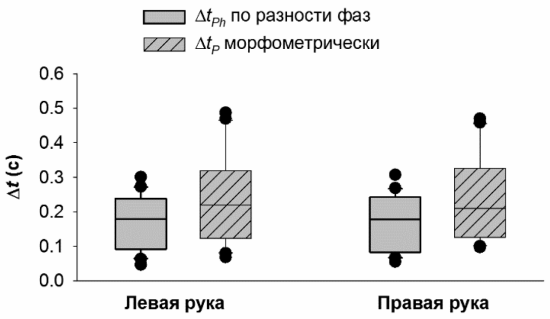


Рис. 2. ВППВ, вычисленные фазовым методом (Δt_{Ph}), и морфометрически (Δt_P), для левой и правой руки. Данные представлены как медиана и 75 и 25 перцентилей

Средние значения и стандартные отклонения полученных значений ВППВ представлены в табл., из которой видно, что ВППВ, полученные фазовым методом, имеют меньшие средние значения и меньший разброс, чем ВППВ, полученные морфометрическим методом. Это согласуется с картиной, наблюдаемой для медианных значений на рис. 2.

Таблица

Средние значения и стандартные отклонения ВППВ, вычисленного фазовым методом (Δt_{Ph}) и морфометрически (Δt_P) для левой и правой руки

	Левая рука	Правая рука
Δt_{Ph}, *с*	0.172±0.08	0.167±0.08
Δt_P, *с*	0.233±0.13	0.231±0.12

Анализ взаимосвязей ВППВ, полученных для разных рук и разными методами, был проведен при помощи диаграмм рассеяния и линейных регрессий (рис. 3). Видно, что как для ВППВ, полученных фазовым методом (рис. 3 А), так и для ВППВ, полученных морфометрическим методом (рис. 3 Б), наблюдаются очень высокие (близкие к 1) корреляции значений между левой и правой рукой. Корреляции между значениями ВППВ, полученными разными методами, для левой (рис. 3 В) и правой (рис. 3 Г) руки – имеют средние значения.

В целом, сравнение фазового метода с морфометрическим методом оценки ВППВ показало, что фазовый метод позволяет получить адекватные, непротиворечивые значения, схожие со значениями, полученными морфометрическим методом. При этом, главным преимуществом фазового подхода является более низкая вероятность получения грубых ошибочных значений, так называемых артефактов, за счет частичной замены сложных алгоритмических процедур анализа формы сигналов на математический формализм. В отличие от нашей ранней работы [3], где анализ формы сигналов был полностью исключен, в данной статье представлен измененный подход, где мы используем анализ формы ЭКГ-сигналов для оценки ЧСС, которая необходима для вычисления ВППВ через разность фаз между ФПГ и ЭКГ сигналами. Мы считаем, что такой подход более точен, так как оценка ЧСС по максимальному значению средней фазовой вейвлет-когерентности в диапазоне сердечного ритма, как это было сделано ранее, может давать более грубые значения ЧСС для некоторых добровольцев.

Заключение. В результате проведенного сравнительного анализа на группе из 20 условно здоровых добровольцев нам не удалось выявить достоверных различия между ВППВ, которые определялись двумя различными методами, а именно: фазовым методом и морфометрическим методом контурного анализа. Однако в исследуемой группе добровольцев, вариабельность значений ВППВ, определяемых фазовым методом, меньше, чем при использовании общепринятого морфометрического метода. Кроме того, была выявлена высокая степень корреляции ВППВ по сосудам правой и левой руки не зависимо от используемого метода расчетов.

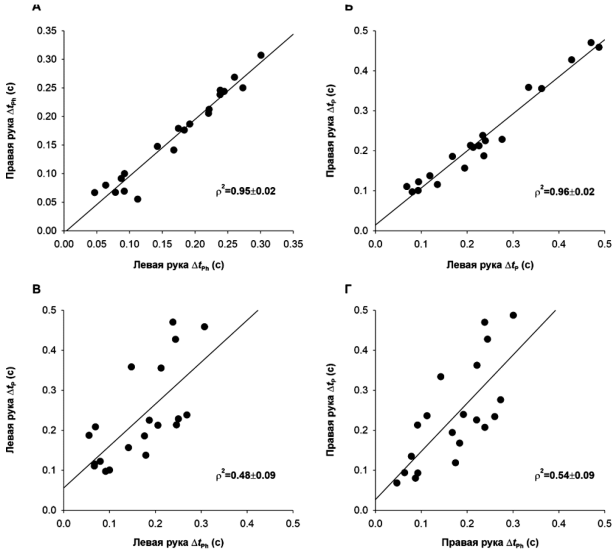


Рис. 3. Диаграммы рассеяния (черные точки) и их линейные аппроксимации ВППВ, вычисленные морфометрически (Δt_P) и фазовым методом (Δt_{Ph}). Взаимосвязь ВППВ между левой и правой рукой для фазового метода (А) и для
морфометрического метода (Б). Взаимосвязь ВППВ, полученных фазовым и морфометрическим методом, для левой руки (В) и для правой руки (Г). ρ^2 – коэффициент детерминации

Разработанный нами метод оценки ВППВ на основе оценки фазового сдвига ФПГ сигналов по отношению к ЭКГ на ЧСС снижает сложность и повышает надежность определения ВППВ по отношению к морфометрическому подходу. Это достигается за счет частичной замены сложных и менее надежных алгоритмических процедур на строгий и однозначный математический формализм.

Полученные нами результаты следует рассматривать как обоснование для проведения пилотных исследований применимости фазового подхода к количественной оценке быстрой вариабельности (*beat-to-beat*) скорости распространения пульсовой волны на малых временных масштабах и последующего перехода к оценке периферического пульсового давления в мягких тканях у пациентов с верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Авторы благодарят всех сотрудников ИБК РАН, участвовавших в выполнении представленного исследования в качестве добровольных испытуемых, и наша особая благодарность к.б.н. А.В. Танканаг и к.б.н. И.В.Тихоновой за техническую поддержку в проведении данного исследования

Литература / References

1. Анисимов А.А., Юлдашев З.М., Бибичева Ю.Г. Безокклюзионная оценка динамики артериального давления по времени распространения пульсовой волны // Медицинская техника. 2014. №2. С. 8–12 / Anisimov AA, Yuldashev ZM, Bibicheva YuG. Bezokklyuzionnaya otsenka dinamiki arterial'nogo davleniya po vremeni raspro-straneniya pul'sovoy volny [Without occlusion to assess the dynamics of blood pressure at the time of propagation of pulse wave]. Meditsinskaya tekhnika. 2014;2:8-12. Russian.

2. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления: случайная величина или предиктор жизнеугрожающих состояний? // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2017. Vol. 19, №11. С. 24–29 / Ganeeva AV. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya: sluchaynaya velichina ili prediktor zhizneugrozhayushchikh sostoyaniy? [Blood pressure variability: a random variable or predictor of life-threatening conditions?]. Zhurnal nauchnykh statey zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2017;19(11):24-9. Russian.

3. Гриневич А.А., Гарамян Б.Г., Чемерис Н.К. Фазовый метод оценки времени прохождения пульсовой волны по сосудистому руслу человека // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 107–111. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642 / Grinevich AA, Gharamyan BG, Chemeris NK. Fazovyy metod otsenki vremeni prokhozhdeniya pul'sovoy volny po sosudistomu ruslu cheloveka [Phase method for estimating the pulse transit time in the human vascular bed]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:107-11. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642. Russian.

4. Ding X., Zhang Y. Pulse transit time technique for cuffless unobtrusive blood pressure measurement: from theory to algorithm // Biomed. Eng. Lett. 2019. № 9. P. 37–52 / Ding X, Zhang Y. Pulse transit time technique for cuffless unobtrusive blood pressure measurement: from theory to algorithm. Biomed. Eng. Lett. 2019;9:37-52.

5. Goli S., Jayanthi T. Cuff less continuous non-invasive blood pressure measurement using pulse transit time measurement // Int. J. Recent Dev. Eng. Technol. 2014. №2. P. 86–91 / Goli S, Jayanthi T. Cuff less continuous non-invasive blood pressure measurement using pulse transit time measurement. Int. J. Recent Dev. Eng. Technol. 2014;2:86-91.

6. Hosanee M., Chan G., Welykholowa K., Cooper R., Kyriacou P.A., Zheng D., Allen J., Abbott D., Menon C., Lovell N.H., Howard N., Chan W.-S., Lim K., Fletcher R., Ward R., Elgendi M. Cuffless Single-Site Photoplethysmography for Blood Pressure Monitoring // J. Clin. Med. 2020. № 9. P. 723 / Hosanee M, Chan G, Welykholowa K, Cooper R, Kyriacou PA, Zheng D, Allen J, Abbott D, Menon C, Lovell NH, Howard N, Chan W-S, Lim K, Fletcher R, Ward R, Elgendi M. Cuffless Single-Site Photoplethysmography for Blood Pressure Monitoring. J. Clin. Med. 2020;9:723.

7. Lazim M.R., Aminuddin A., Chellappan K., Ugusman A., Hamid A.A., Wan Ahmad W.A.N., Mohamad M.S.F. Is Heart Rate a Confounding Factor for Photoplethysmography Markers? A Systematic Review // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. №17(7). P. 2591. DOI: 10.3390/ijerph17072591 / Lazim MR, Aminuddin A, Chellappan K, Ugusman A, Hamid AA, Wan Ahmad WAN, Mohamad MSF. Is Heart Rate a Confounding Factor for Photoplethysmography Markers? A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(7):2591. DOI: 10.3390/ijerph17072591.

8. Liu Q.B.P., Yan C.Yu., Zhang Y., Poon C.C.Y. Attenuation of Systolic Blood Pressure and Pulse Transit Time Hysteresis During Exercise and Recovery in Cardiovascular Patients // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2014. Vol. 61, №2, P. 346–352. DOI: 10.1109/TBME.2013.2286998 / Liu QBP, Yan CYu, Zhang Y, Poon CCY. Attenuation of Systolic Blood Pressure and Pulse Transit Time Hysteresis During Exercise and Recovery in Cardiovascular Patients. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2014;61(2):346-52. DOI: 10.1109/TBME.2013.2286998.

9. Mukkamala R. Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2015. Vol. 62, №8. P. 1879–1901. DOI: 10.1109/TBME.2015.2441951 / Mukkamala R. Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2015;62(8):1879-901. DOI: 10.1109/TBME.2015.2441951.

10. Nye R., Zhang Z., Fang Q. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using photoplethysmography: A review // International Symposium on Bioelectronics and Bioinformatics (ISBB), Beijing, 2015. P. 176–179. DOI: 10.1109/ISBB.2015.7344952 / Nye R, Zhang Z, Fang Q. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using photoplethysmography: A review. International Symposium on Bioelectronics and Bioinformatics (ISBB), Beijing; 2015. DOI: 10.1109/ISBB.2015.7344952.

11. Peter L.N., Noury M. Cerny A review of methods for noninvasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time

method is promising? // Irbm. 2014. Vol. 35. P. 271–282 / Peter LN, Noury M. Cerny A review of methods for noninvasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising?. Irbm. 2014;35: 271-82.

12. Pielmuş A.G., Pflugradt M., Tigges T., Klum M., Feldheiser A., Hunsicker O., Orglmeister R. Novel computation of pulse transit time from multi-channel PPG signals by wavelet transform // Curr. Direct. Biomed. Eng. 2016. №2(1). P. 209–213 / Pielmuş AG, Pflugradt M, Tigges T, Klum M, Feldheiser A, Hunsicker O, Orglmeister R. Novel computation of pulse transit time from multi-channel PPG signals by wavelet transform. Curr. Direct. Biomed. Eng. 2016;2(1):209-13.

13. Sharma M., Barbosa K., Ho V., Griggs D., Ghirmai T., Krishnan S.K., Hsiai T.K., Chiao J.C., Cao H. Cuff-less and continuous blood pressure monitoring // Method. Rev. Technol. 2017. №5(2). P. 21 / Sharma M, Barbosa K, Ho V, Griggs D, Ghirmai T, Krishnan SK, Hsiai TK, Chiao JC, Cao H. Cuff-less and continuous blood pressure monitoring. Method. Rev. Technol. 2017;5(2):21.

14. Stojanova A., Koceski S., Koceska N. Continuous blood pressure monitoring as a basis for Ambient Assisted Living (AAL) – review of methodologies and devices // J. Med. Systems. 2019. №43. P. 24 / Stojanova A, Koceski S, Koceska N. Continuous blood pressure monitoring as a basis for Ambient Assisted Living (AAL) – review of methodologies and devices. J. Med. Systems. 2019;43:24.

15. Welykholowa K., Hosanee M., Chan G., Cooper R., Kyriacou P.A., Zheng D., Allen J., Abbott D., Menon C., Lovell N.H., Howard N., Chan W.-S., Lim K., Fletcher R., Ward R., Elgendi M. Multimodal Photoplethysmography-Based Approaches for Improved Detection of Hypertension // J. Clin. Med. 2020. № 9. P. 1203 / Welykholowa K, Hosanee M, Chan G, Cooper R, Kyriacou PA, Zheng D, Allen J, Abbott D, Menon C, Lovell NH, Howard N, Chan W-S, Lim K, Fletcher R, Ward R, Elgendi M. Multimodal Photoplethysmography-Based Approaches for Improved Detection of Hypertension. J. Clin. Med. 2020;9:1203.

16. Zhang Q., Zhou D., Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals // Biomed Eng Online. 2017. №16(1). P. 23. DOI:10.1186/s12938-017-0317-z / Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals. Biomed Eng Online. 2017;16(1):23. DOI:10.1186/s12938-017-0317-z.

Библиографическая ссылка:
Гарамян Б.Г., Гриневич А.А., Хадарцев А.А., Чемерис Н.К. Сравнительный анализ контурного и фазового подходов к оценке времени прохождения пульсовой волны // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 92–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708.

Bibliographic reference:
Garamyan BG, Grinevich AA, Khadartsev AA, Chemeris NK. Sravnitel'nyy analiz konturnogo i fazovogo podkhodov k otsenke vremeni prokhozhdeniya pul'sovoy volny [Comparative analysis of contour and phase approaches to estimating the time of passage of the pulse wave]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:92-98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 99–102

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 99–102

УДК: 579.63; 621.372:616.24 - 002.5:615.849.19 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16692

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕТЕПЛОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ СВЧ В МЕДИЦИНЕ

Б.Л. ИХЛОВ, А.Ю. ОЩЕПКОВ, И.Л. ВОЛЬХИН

Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева, д. 15, г. Пермь, Пермский край, 614068, Россия

Аннотация. ***Цель исследования*** **–** обосновать возможность угнетающего действия микроволн на различные патогенные микроорганизмы, в том числе на *Mycobacterium tuberculosis*. ***Материалы и методы исследования.*** Использовались штаммы *M. Avium* 104, имеющий структуру, подобную микобактериям туберкулеза, и *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, микроволновый генератор *Agilent Technologies E82570 1*, с плотностью потока мощности 2,5 мВт/см^2, для определения устанавливаемых на генераторе частот излучения рассчитывались собственные частоты крутильных колебаний спиралей молекул ДНК бактерий. Исследовалось воздействие слабого сверхвысокочастотного электромагнитного поля на болезнетворные микроорганизмы в плане применения сверхвысокочастотного электромагнитного поля во фтизиатрии. Штамм *M. Avium* и штамм *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_V$ *(Pasteur) ATCC* 25618 в пробирках подвергались облучению в течение 6 клеточных циклов, 6 и 114 часов соответственно, при этом штаммы изолировались от действия дневного света. ***Результаты и их обсуждение.*** Показано, что нетепловое резонансное сверхвысокочастотное электромагнитное поле полностью уничтожает штаммы *M. Avium*. Показано, что нетепловое резонансное сверхвысокочастотное электромагнитное поле вызывает сильное ингибирование роста *Mycobacterium tuberculos*is. Определены частоты сверхвысокочастотного электромагнитного поля, которые должны угнетать *M. Avium*, *Mycobacterium tuberculosis* и другие болезнетворные бактерии.

Ключевые слова: ДНК, СВЧ ЭМП, микобактерии туберкулеза, гормезис, ингибирование.

ABOUT THE POSSIBILITY OF APPLICATION OF A NON-THERMAL RESONANT MICROWAVE IN MEDICINE

B.L. IKHLOV, A.Yu. OSHCHEPKOV, I.L. VOLKHIN

Perm State National Research University, 15 Bukireva str., Perm, Perm Krai, 614068, Russia

Abstract. ***The research purpose*** is to substantiate the possibility of the oppressive effect of a weak microwave field on different pathogenic microorganisms, including *Mycobacterium tuberculosis*. ***Materials and methods***: *M. Avium* 104 strain, which had a structure similar to mycobacterium tuberculosis, and *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* strain, an Agilent Technologies E82570 1 microwave generator with a power flux density of 2.5 mW/cm^2 were used, and to determine the radiation frequencies installed on the generator, the natural frequencies of torsional vibrations of helices of DNA molecules of bacteria were calculated. The effect of a weak microwave electromagnetic field (microwave electromagnetic field) on pathogens in terms of the use of microwave electromagnetic fields in phthisiology was studied. The strain *M. Avium* and strain *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (Pasteur) ATCC 25618 in tubes were irradiated for 6 cell cycles, 6 and 114 hours, respectively, while the strains were isolated from exposure to daylight. ***Results***: It was shown that non-thermal resonant microwave EMF completely destroys M. Avium strains. Non-thermal resonant microwave EMF has been shown to strongly inhibit the growth of Mycobacterium tuberculosis. The frequencies of microwave EMF, which should inhibit M. Avium, Mycobacterium tuberculosis and other pathogenic bacteria, were determined.

Keywords: DNA, microwaves, tuberculosis, survival, inhibition.

Введение. В [6] показано, что *сверхвысокочастотное электромагнитное поле* (СВЧ ЭМП) вызывает существенное (до 50%) снижение выживаемости мутантного штамма *E. coli her' exr'*. В [5] были высказаны и доказаны предположения, что молекула ДНК способна поглощать СВЧ ЭМП совпадающее по частоте с собственной частотой крутильных колебаний ее спирали, приходя в возбужденное состояние. Также предположено и доказано, что СВЧ ЭМП резонансной частоты крутильных колебаний ДНК воспрепятствует репликации ДНК и делению клетки, вследствие чего клетка погибнет.

Цель исследования – показать возможность санитарной обработки, профилактики и, вероятно, лечения бактериальных заболеваний, в первую очередь, туберкулеза, методом нетепловой резонансной микроволновой терапии.

Материалы и методы исследования. Для доказательства возможности применение нетепловой СВЧ в медицине сделаны следующие шаги.

Первый шаг. В данных [5] был сделан перерасчет зависимости снижения выживаемости *E. coli her' exr'* от времени экспозиции СВЧ ЭМП на зависимость снижения выживаемости от частоты. Обнаружено, что кривая имеет выраженный резонансный характер, определена резонансная частота.

Второй шаг. С помощью лагранжева формализма определена частота крутильных колебаний спирали ДНК: $f = 21,75/\sqrt{N}$, где частота измеряется в ТГц, а N – число пар нуклеотидов. Коэффициент в формуле рассчитан подстановкой в формулу полученной резонансной частоты и числа пар нуклеотидов ДНК *E. coli her' exr'* и отражает интегральным образом жесткость спирали ДНК, ее упаковку, ее окружение и прочие факторы. С помощью формулы определена резонансная частота для ДНК другого штамма E. *coli, ATCC 25922*, чья ДНК содержащей 5 130 767 пар нуклеотидов [3].

Третий шаг. Обнаружено, что на расчетной частоте резонансное для ДНК *E. coli ATCC 25922* СВЧ

ЭМП резко (до 20%) снижает выживаемость (по отношению к контролю).

Следовательно, было доказано, что предположения о резонансном поглощении СВЧ ЭМП молекулами ДНК, о препятствии этого поля репликации и гибели бактерий из-за прерывания процесса репликации справедливы. Отсюда очевидно, что СВЧ-поле способно подавлять и другие инфекции и быть использовано при лечении инфекционных заболеваний.

Для проверки использовались лабораторный штамм *M. avium* 104 (*subsp. hominissuis*, в качестве подопытного, данный штамм был выделен из крови ВИЧ-инфицированных, безопасный для здорового человека, штамм вызывает гибель ВИЧ-инфицированных), и *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. Нуклеотидная последовательность хромосомной ДНК *M. avium* состоит из 5 475 491 пар нуклеотидов [9]. Следовательно, резонансная частота крутильных колебаний данной молекулы ДНК – 9,3 ГГц. Цикл клеточного деления – 1 час.

Источником СВЧ-излучения служил генератор *Agilent Technologies E*82570 1.

Схема экспериментальной установки для изучения биологических объектов приведена на рис. 1. При включении источника питания 1 в СВЧ-генераторе 2 возникают СВЧ гармонические колебания: волна H_{10} мощностью 1 Вт, которые проходят через ферритовый СВЧ-вентиль 3, СВЧ-аттенюатор 4 и далее через коаксиально-волноводный переход 5, гибкий коаксиальный кабель 6, коаксиально-волноводный переход 7, пирамидальную СВЧ-антенну 8 и облучают объект 9.

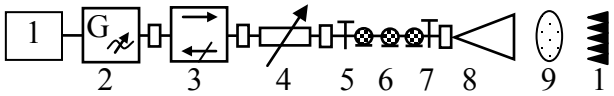


Рис. 1. Схема экспериментальной установки

Опытный и контрольный штаммы изолировались от воздействия дневного света. Плотность потока мощности – 2,5 мВт/см^2. Время экспозиции подбиралось из следующих соображений: цикл деления *E. coli* – до 30 мин, эксперимент [4] показал, что 150 мин экспозиции недостаточно, чтобы преодолеть сопротивляемость штамма *E.coli*, но достаточно шести циклов деления, т.е. трех часов, чтобы выживаемость снизилась на 80%. Отсюда максимальное время экспозиции выбрали равным 1 час х 6 = 6 часам. Культуры облучались в стеклянных, защищенных от света пробирках.

Культуры *M. Avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* растирали стеклянными бусами питательной жидкой среде *Middlebrooks 7H9* с помощью *Vortex*. Отстаивали 10 мин. Переносили в стерильную пробирку и доводили питательной жидкой средой *Middlebrooks 7H9* по стандарту мутности №5 ГНИИСК (5×10^8 КОЕ/мл). Разводили 10 раз. Стеклянные пробирки диаметром 15,5 мм, с толщиной стенки 1 мм – тщательно закрывали стерильными резиновыми пробками. Высота столба жидкости с микроорганизмами – 10 см.

Таблица 1

Зависимость выживаемости *M. Avium* от времени экспозиции

Экспозиция, час	2	3	4	5	6
Выживаемость, %	121	103	28,3	5	0

В дополнительных двух сериях экспериментов получены следующие усредненные данные, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Зависимость выживаемости *M. Avium* от времени экспозиции

Экспозиция, час	1	3	5
Выживаемость, %	173,6	100,9	12,5

Примечание: ввиду малого числа серий приведены лишь усредненные величины

Штамм *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_V$ *(Pasteur) ATCC* 25618 получен из государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных структур «ГКПМ-ОБОЛЕНСК» ФБУН ГНЦ ПМБ. Культура тест-микроба свежая, 4-х дневная.

Длина ДНК эталона патогенной МБТ *H37Rv* составляет 4 411 529 пар оснований. Следовательно, резонансная частота крутильных колебаний ДНК данной МБТ – 10,36 ГГц. Цикл деления – 14-18 часов [2].

В табл. 3 и 4 представлена зависимость выживаемости $H_{37}R_V$ от времени экспозиции.

Таблица 3

Число колоний $H_{37}R_V$. Инкубация 21 день. Зависимость выживаемости $H_{37}R_V$ от времени экспозиции

РАЗВЕДЕНИЕ	1	2	3	4	5	6
КОНТРОЛЬ	Обильный рост	Обильный рост	Умеренный рост	32	3	нет роста
ОПЫТ	19	2	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста

Таблица 4

Число колоний $H_{37}R_V$. Инкубация 21 день. Зависимость выживаемости $H_{37}R_V$ от времени экспозиции

Экспозиция, час	19	72	114
Выживаемость, %	172,7	125,0	0,1

Облучение велось при 23 градусах. Пик размножения *H37Rv* при температуре 30-40 градусов [7]. Однако и при 23 градусах данные бактерии размножаются достаточно интенсивно, сохраняя популяцию во влажной среде в отсутствие света до 7 лет.

Из табл. 1, 2, 3 и 4 видим, что в начале экспозиции происходит резкий рост культуры, через 3 часа СВЧ-поле снижает число колоний до контрольного, через 5 часов – до 5-12,5%, и за 6 клеточных циклов уничтожает *M. Avium* полностью.

Через 114 часов непрерывного СВЧ-облучения отмечается сильное ингибирование роста *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_V$ – в 1000 раз.

Повышение выживаемости за короткое время экспозиции объясняется стимуляцией метаболизма бактерий, вызванного экспрессией ряда генов, что приводит к снижению коэффициента смертности в уравнении Ферхюльста. Повышение выживаемости за короткое время экспозиции отмечалось и ранее, в малых дозах (при времени экспозиции порядка одного клеточного цикла) проявляется стимулирующее действие – эффект электромагнитного гормезиса, который может быть вызван полями разного диапазона частот, в том числе СВЧ.

Деление *E. coli* под воздействием ЭМП с частотами 8,55 и 9,22 ГГц ускоряется примерно на 30% [3].

Возникает вопрос: почему же на резонансной частоте, которая гасит репликацию ДНК и заставляет бактерию откладывать на некоторое время деление, на первом клеточном цикле выживаемость все же возрастает, пусть меньше, чем на нерезонансных частотах? Можно было бы предположить, что эффект вызван тепловым разогревом. Но гормезис наблюдается и при нетепловых плотностях потока мощности СВЧ.

То, что гормезис при действии СВЧ на первом клеточном цикле проявляется как у *E. coli* , так и у *M. avium* 104 (*subsp. hominissuis*), говорит о том, что механизм данного типа гормезиса – единый. Во всяком случае, всплеск выживаемости на первом клеточном цикле указывает на неполноту уравнения Ферхюльста с постоянными коэффициентами и на необходимость его модификации путём введения переменных параметров роста и гибели микроорганизмов [8].

Скорее всего, авторы [3] оценивали не увеличение частоты делений, а увеличение выживаемости. После экспоненциальной фазы выживаемость бактерий выходит на плато, когда число удвоившихся бактерий ровно компенсируется числом погибших. Единственным разумным, не противоречащим эксперименту и логике предположением может быть следующее: на первом клеточном цикле СВЧ заставляет часть бактерии, готовых к делению, отложить его. Ту же часть бактерий, которые должны погибнуть, то есть, те, которые не собирались удваиваться с репликацией ДНК, СВЧ стабилизирует. Стабилизация касается ДНК в хромосоме, которая ускоряет метаболизм клетки.

Как показано в [1], облучение суспензии клеток *E. coli* ЭМП СВЧ сопровождается дифференциальными изменениями в уровне экспрессии генов *rpoS, rpoH, rpoA, rpoB, dps u hns*. Возможно, именно это приводит к резкому снижению смертности бактерий при воздействии поля в течение первого (что существенно) клеточного цикла.

Если же частота не резонансная, действие СВЧ может вызвать какие-либо продольные, изгибовые колебания в ДНК, крутильные колебании кольца ДНК как целого или крутильные колебания половинок, четвертей и т.д. кольца ДНК, и привести к уменьшению клеточного цикла, т.е. к ускорению деления бактерий – также за счет экспрессии генов. Эксперимент показывает значительно меньший всплеск выживаемости на резонансной частоте.

Как видно из табл. 1, 2 и 3, резонансное СВЧ-поле при достаточной экспозиции (6 клеточных циклов) оказывает угнетающее влияние не только на *E. coli* и на микобактерии *M. Avium*, но и на *Mycobacterium tuberculosis*. В связи с этим логично предположить возможность применения нетепловой СВЧ-терапии во фтизиатрии. В сравнении с химиотерапией использование СВЧ обладает рядом преимуществ: его применение охватывает короткий срок – 4-5 суток; его применение безвредно, не вызывает побочных эффектов или неприятных ощущений.

Если тепловое СВЧ излучение проникает на глубину 8-12 см в организм, то нетепловое поле свободно проходит через тело человека, в том числе через кровь (она ведет себя на СВЧ как диэлектрик), задерживаясь только в клетках *Mycobacterium tuberculosis* из-за резонанса молекул ДНК. Все фрагменты клеток человеческого организма имеют гораздо более высокую резонансную частоту [9, 10], ДНК клеток человека, наоборот, имеют существенно меньшую резонансную частоту, поэтому резонансное СВЧ ЭМП их не затрагивает. ДНК плазмиды человека – 300 тыс. пар нуклеотидов, т.е. длина волны – составит 0,75 мм. Длина молекулы РНК человека – около 0,026 мкм, состоит она примерно из 70 нуклеотидов, явно вне СВЧ-спектра. Митохондриальные ДНК человека содержат 10^4 пар нуклеотидов. Следовательно, собственные частоты всех перечисленных компонент клетки слишком велики и тоже лежат вне СВЧ-спектра.

Разумеется, не обязательно должны возбуждаться именно крутильные колебания, возможно возбуждение и квантованных вращательно-колебательных движений молекулы. Например, вращательный спектр *трифторйодметана* (CF_3I), лежит в диапазоне 6-18 ГГц. Для *аммиака* (NH_3) – инверсионное расщепление энергетических уровней – спектр лежит в диапазоне 1-4 см (3-1,33 ГГц) – 1,3 см, для молекулы *ND3* – 15-18 см. Однако вращательно-колебательные спектры клеточных макромолекул располагаются вне СВЧ-диапазона, в УФ- и ИК-областях, те же спектры содержащихся в клетке катиона NH_4^+ или анионов $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}, HCO_3^-, $NO3^{2--}$, SO_4^{2-} – тоже в терагерцовой и ИК-областях. Кроме того, пик поглощения крайне узкий. Достаточно отклонения в 1000 пар нуклеотидов, чтобы поглощение ослабло в 2,72 раза, таким образом, СВЧ ЭМП не вызовет дисбактериоза.

Заключение. Получено среднее снижение по отношению к контролю выживаемости бактерий *M. avium* в зависимости от времени экспозиции СВЧ-поля, представленное в табл. 1.

Получено снижение выживаемости *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_V$. под воздействием СВЧ-излучения (табл. 3, 4).

Поскольку метод разведений неточен, а число серий невелико, из данных табл. 1, 2 и 3 можно судить лишь о качественном различии опыта и контроля. Малое число серий отчасти извиняет тот факт, что сходные результаты получены на четырех бактериях: *E. coli her' exr'*, *E. coli ATCC 25922*, *M. Avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_V$. Можно лишь утверждать, что нетепловое резонансное микроволновое поле резонансной частоты при достаточной экспозиции оказывает существенное угнетающее воздействие на патогенные микроорганизмы.

Анализ результатов экспериментов показывает, что применение нетепловой СВЧ может дать значимый результат при профилактических мероприятиях и, возможно, помочь процессу лечения туберкулеза.

Авторы благодарят заведующую лабораторией ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр», к.м.н. В. А. Дробкову, за помощь в работе.

Литература / References

1. Антипов С.С. Влияние ЭМИ СВЧ на регуляторные системы Escherichia coli. Автореф. Дисс. Пущино, 2007. 109 с. / Antipov SS. Vliyanie EMI SVCh na regulyatornye sistemy Escherichia coli [Influence of microwave EMR on Escherichia coli regulatory systems] [dissertation]. Pushchino (Moscow region); 2007. Russian.

2. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А. Фтизиатрия. М.: Academia, 2004. 240 с. / Borodulin BE, Borodulina EA. Ftiziatriya [Phthisiology]. Moscow: Academia; 2004. Russian.

3. Гераськин С.А., Казьмин Г.В. Оценка последствий воздействия физических факторов на природные и аграрные экологические системы // Экология. 1995. № 6. С. 419–423 / Geras'kin SA, Kaz'min GV. Otsenka posledstviy vozdeystviya fizicheskikh faktorov na prirodnye i agrarnye ekologicheskie sistemy [Assessment of the effects of physical factors on natural and agricultural ecological systems]. Ekologiya. 1995;6:419-23. Russian.

4. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Ощепков А. Ю. Резонансное поглощение сверхвысокочастотного электромагнитного поля молекулами ДНК // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=25910 (дата обращения: 20.10.2017) / Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYu. Rezonansnoe pogloshchenie sverkhvysokochastotnogo elektromagnitnogo polya molekulami DNK [Resonant absorption of ultrahigh frequency electromagnetic field by DNA molecules]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016[cited 2017 Oct 05];6. Russian. Available from: http://www.science-education.ru/article/view?id=25910.

5. Ихлов Б.Л., Ощепков А.Ю., Мельниченко А.В., Вольхин И.Л., Новикова В.В., Чиркова Л.А. О влиянии электромагнитного поля высокой частоты на E. coli. // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259 (дата обращения 05.10.2017) / Ikhlov BL, Oshchepkov AYu, Mel'nichenko AV, Vol'khin IL, Novikova VV, Chirkova LA. O vliyanii elektromagnitnogo polya vysokoy chastoty na E. coli. [On the influence of a high frequency electromagnetic field on E. coli.]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016 [cited 2017 Oct 05];5. Russian. Available from: http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259.

6. Козьмин Г.В., Егорова В.И. Устойчивость биоценозов в условиях изменяющихся электромагнитных свойств биосферы // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2006. №3. С. 61–72 / Koz'min GV, Egorova VI. Ustoychivost' biotsenozov v usloviyakh izmenyayushchikhsya elektromagnitnykh svoystv biosfery [Stability of biocenoses in conditions of changing electromagnetic properties of the biosphere]. Biomed. tekhnologii i radioelektronika. 2006;3:61-72. Russian.

7. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. С. 7–14 / Otten TF, Vasil'ev AV. Mikobakterioz [Mycobacteriosis]. Infektsiya i immunitet. 2013;3(1):7-14. Russian.

8. Ощепков А.Ю. Компьютерная модель для исследования динамики популяций микроорганизмов при наличии внешних управляющих воздействий // Вест. Перм. ун-та, сер. Информационные системы и технологии. 2018. №1. С. 40–46 / Oshchepkov AYu. Komp'yuternaya model' dlya issledovaniya dinamiki populyatsiy mikroorganizmov pri nalichii vneshnikh upravlyayushchikh vozdeystviy [Computer model for research the dynamics of populations of microorganisms in the presence of external control influences]. Vest. Perm. un-ta, ser. Informatsionnye sistemy i tekhnologii. 2018;1:40-6. Russian.

9. Пентин Ю.А., Вилков Л.В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2003. 688 с. / Pentin YuA, Vilkov LV. Fizicheskie metody issledovaniya v khimii [Physical research methods in chemistry]. Moscow: Mir; 2003. Russian.

10. Ruggiero M.T., Sibik J., Orlando R., Zeitler J.A., Korter T.M. Measuring the Elasticity of Poly-l-Proline Helices with Terahertz Spectroscopy // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. №55. P. 6877–6881 / Ruggiero MT, Sibik J, Orlando R, Zeitler JA, Korter TM. Measuring the Elasticity of Poly-l-Proline Helices with Terahertz Spectroscopy. Angew. Chem. Int. Ed. 2016;55:6877-881.

Библиографическая ссылка:
Ихлов Б.Л., Ощепков А.Ю., Вольхин И.Л. О возможности применения нетепловой резонансной СВЧ в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 99–102. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16692.

Bibliographic reference:
Ikhlov BL, Oshchepkov AYu, Volkhin IL. O vozmozhnosti primeneniya neteplovoy rezonansnoy SVCh v meditsine [About the possibility of application of a non-thermal resonant microwave in medicine]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:99-102. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16692. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 3 – С. 103–104
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 3 – P. 103–104

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

ПОЧЕМУ НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ COVID-19 ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ СЕРОТОНИН АДИПИНАТ (письмо в редакцию)

А.П. СИМОНЕНКОВ

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Большая Серпуховская ул., д. 27, г. Москва, 117997, Россия

WHY COVID-19 HAS A POSITIVE EFFECT ON THE TREATMENT OF PATIENTS OF SEROTONIN ADIPATE (letter to the editor)

A.P. SIMONENKOV

National medical research center of surgery named. A.V. Vishnevsky, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russia

Настоящее сообщение может служить исходным материалом для корреспондента ТАСС, который первым опубликовал информацию о применении серотонина адипината тульскими врачами при лечении больных *COVID-19*. После публикации к нему стали поступать письма, в которых читатели задают вопрос: почему серотонин помогает при осложнениях (пневмониях) у больных *COVID-19*?

Являясь автором открытия синдрома серотониновой недостаточности, имея 40-летний стаж работы врачом-реаниматологом, считаю необходимым кратко осветить механизм и особенности эффективного действия *серотонина адипината* (СА) у больных *COVID-19*.

В организме человека имеется серотонин (20-300 мкг/л), без которого невозможна жизнь человека. В 1991 г. нам удалось расшифровать и описать «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием. Синдром серотониновой недостаточности является основой старения и возникает при различных заболеваниях [2,5].

В норме серотонин, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами *гладкой мускулатуры* (ГМ), обеспечивает в организме перистальтику кишечника и перистальтику сосудов (эндогенную вазомоторику). Эндо- и/или экзотоксины, связываясь с серотониновыми рецепторами ГМ вместо серотонина, вызывают спазм или паралич ГМ. Циркулирующего в крови серотонина уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т. е. в организме возникает относительная недостаточность серотонина.

В зависимости от количества нарушенных миоцитов (клеток ГМ), клиническая картина будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, а при локальных нарушениях микроциркуляции – тканевой гипоксией, повреждением и некрозом тканей в различных органах (инфаркт миокарда и мозга, некроз тканей стопы и т. п.) [1,3].

Только СА, являясь лекарственной формой естественного, эндогенного серотонина, способен восстанавливать нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Это объясняет также и то, что СА – единст-венный препарат, улучшающий нарушенный газообмен в легких у больных, находящихся в критическом состоянии [4]. Кроме того, СА устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет.

Еще в 1997 г. Президент РАМН в своём выступлении в Госдуме РФ отметил социальную важность нашего открытия: «Впервые в мире открыт ранее неизвестный синдром серотониновой недостаточности, профилактика и лечение которого позволяют увеличить среднюю продолжительность жизни на 20-30 лет. Развитие этого направления имеет огромное социальное значение, так как способствует значительному уменьшению инвалидизации больных».

Постановлением Президиума РАМН за № 258 (2005 г.) было рекомендовано применять серотонина адипинат во всех лечебных учреждениях РФ для более рационального лечения больных.

Результаты применения СА свыше чем у 16 тысяч больных с различными заболеваниями были частично опубликованы сотрудниками более чем 30 различных лечебных учреждений РФ, Украины и Казахстана. Эти результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения СА в клинической практике при различных заболеваниях.

При пневмониях различной этиологии, в том числе и вызванных *COVID-19*, происходит нарушение оксигенирующей функции легких, которая ведет к тотальной гипоксии (гипоксемии), нарушению метаболизма, с последующей моно и полиорганной недостаточности, и летальному исходу.

Использование СА у больных *COVID-19* позволяет улучшить (нормализовать) нарушенную оксигенирующую функцию легких, устранить гипоксию, стабилизировать гомеостаз, уменьшить необходимость в проведении *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ) и улучшить результаты лечения. За рубежом такого препарата, как СА, – нет!

Ознакомившись с нашими работами, сотрудники медицинского института Тульского государственного университета (под руководством д.м.н., проф. Хадарцева А.А.) отметили наличие динамической кишечной непроходимости у больных *COVID-19*, находящихся на респираторной поддержке. Был также сделан вывод, что ведущим патогенетическим механизмом, обусловливающим тяжелое течение *COVID-19*, является тканевая гипоксия. Применив впервые в мировой практике СА у больных *COVID-19*, были получены уникальные клинические результаты: обнаружено устранение тканевой гипоксии в виде нормализации функции кишечника, психического статуса, улучшение оксигенирующей функции легких при *COVID-19*.

На основании теоретических и практических данных, для профилактики и лечения осложнений у больных зараженных коронавирусом необходимо вводить в/м 10 мг СА (содержимое одной ампулы) 3 раза в сутки в течение 14 дней. Больным, находящимся в критическом состоянии, доза СА подбирается индивидуально.

Таким образом, массовое применение СА у больных с различными заболеваниями, включая больных *COVID-19*, позволит значительно снизить частоту осложнений и уменьшить необходимость в проведении ИВЛ, ведет к улучшению результатов лечения больных и значительному снижению расходов на их лечение. В частности, используя СА у больных, переболевших *COVID-19*, можно ускорить их реабилитацию за счет устранения скрытой и явной тканевой гипоксии в различных органах и тканях.

Литература / References

1. Врублевский О.Ю., Карпун Н.А., Клюжев В.М., Симоненков А.П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических больных // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №2. С.191–194 / Vrublevskiy OYu, Karpun NA, Klyuzhev VM, Simonenkov AP. Primenenie serotonina adipinata dlya vosstanovleniya narushennoy funktsii gladkoy muskulatury u khirurgicheskikh bol'nykh [Use of serotonin adipinate to restore impaired smooth muscle function in surgical patients]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhno-logiy. 2006;13(2):191-4. Russian.

2. Гундорова Р.А., Муха А.И., Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Вериго Е.Н., Зиновьев М.Ю., Корзенкова Л.В., Фёдорова Н.В. Способ моделирования хронической серотониновой недостаточности. Патент на изобретение RU 2263975 C1, 10.11.2005. Заявка №2004109723/14 от 01.04.2004 / Gundorova RA, Mukha AI, Simonenkov AP, Fedorov VD, Verigo EN, Zinov'ev MYu, Korzenkova LV, Fedorova NV; inventors. Sposob modelirovaniya khronicheskoy serotoninovoy nedostatochnosti [A method of modeling a chronic serotonin deficiency]. Russian Federation patent RU 2263975 C1; 2005. Russian.

3. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2005. №5. С. 7 / Simonenkov AP, Fedorov VD. Sovremennaya kontseptsiya stressa i adaptatsii s uchetom novykh dannykh o geneze tkanevoy gipoksii [Modern concept of stress and adaptation with new data on the Genesis of tissue hypoxia]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2005;5:7. Russian.

4. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Врублевский О.Ю., Карпун Н.А., Лукьянец О.Б., Коротченко С.В. Способ улучшения оксигенирующей функции лёгких у больных с дыхательной недостаточностью, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Патент на изобретение RU 2245139 C1, 27.01.2005. Заявка № 2003129194/14 от 02.10.2003 / Simonenkov AP, Fedorov VD, Klyuzhev VM, Ardashev VN, Vrublevskiy OYu, Karpun NA, Luk'yanets OB, Korotchenko SV; inventors. Sposob uluchsheniya oksigeniruyushchey funktsii legkikh u bol'nykh s dykhatel'noy nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na iskusstvennoy ventilyatsii legkikh [Method for improving the oxygenating function of the lungs in patients with respiratory failure who are on artificial ventilation]. Russian Federation patent RU 2245139 C1; 2005. Russian.

5. Толстых М.П., Будневский С.В., Гаджиев А.И., Ширинский В.Г., Авагян А.А., Галлямов Э.А., Климов Ю.В., Шин Ф.Е., Прусов Е.В., Симоненков А.П., Медышева Е.О. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике // Альманах клинической медицины. 2006. №11. С.133–138 / Tolstykh MP, Budnevskiy SV, Gadzhiev AI, Shirinskiy VG, Avagyan AA, Gallyamov EA, Klimov YuV, Shin FE, Prusov EV, Simonenkov AP, Medysheva EO. Teoreticheskoe obosnovanie primeneniya serotonina v klinicheskoy praktike [The theoretical rationale for the use of serotonin in clinical practice]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;11:133-8. Russian.

Дополнительная информация представлена на сайте: Simonenkov.ru

Библиографическая ссылка:
Симоненков А.П. Почему на лечение больных COVID-19 положительно влияет серотонин адипинат (письмо в редакцию) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 103–104.

Bibliographic reference:
Simonenkov AP. Pochemu na lechenie bol'nykh COVID-19 polozhitel'no vliyaet serotonin adipinat (pis'mo v redaktsiyu) [Why COVID-19 has a positive effect on the treatment of patients of serotonin adipate (letter to the editor)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:103-104. Russian.

К статье авторов: Ширяк Т.Ю., Ахметов Т.Р., Киясов А.П., Салеев Р.А. «Иммуногистохимическое исследование пульпы временных зубов в диагностике пульпита» (С. 57–59)

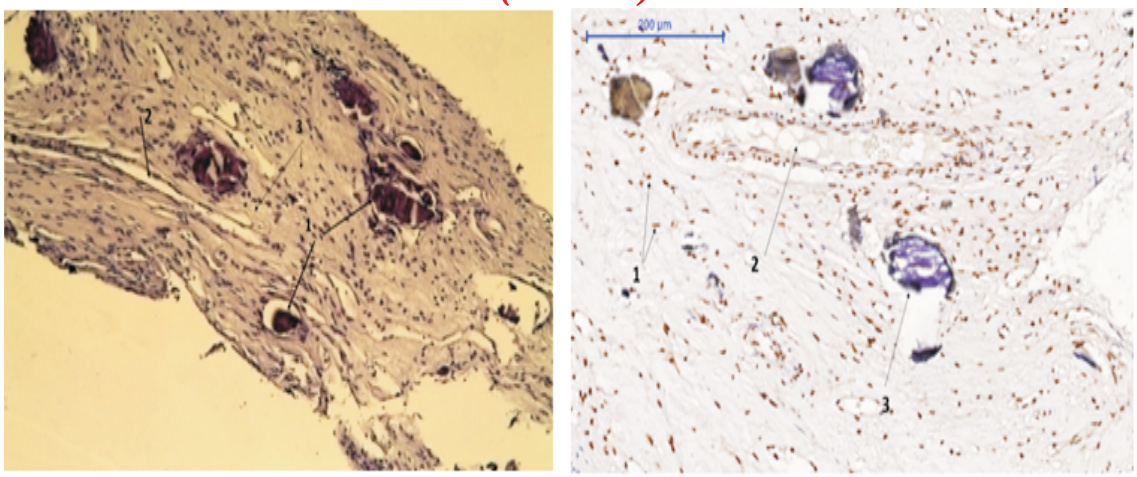


Рис. 4. А. Окраска гематоксилином и эозином. Хроническое продуктивное умеренное воспаление (++), фиброз тканей (++). 1 – петрификаты, 2 – краевое стояние лейкоцитов в расширенных сосудах. 3 – грубоволокнистая соединительная ткань. Увеличение ×200. Б. Иммуногистохимическое исследование, CD45. Пожительная реакция на CD45, умеренное воспаление: 1 – лейкоциты, 2 – расширенный кровеносный сосуд, 3 – петрификат. Увеличение ×100

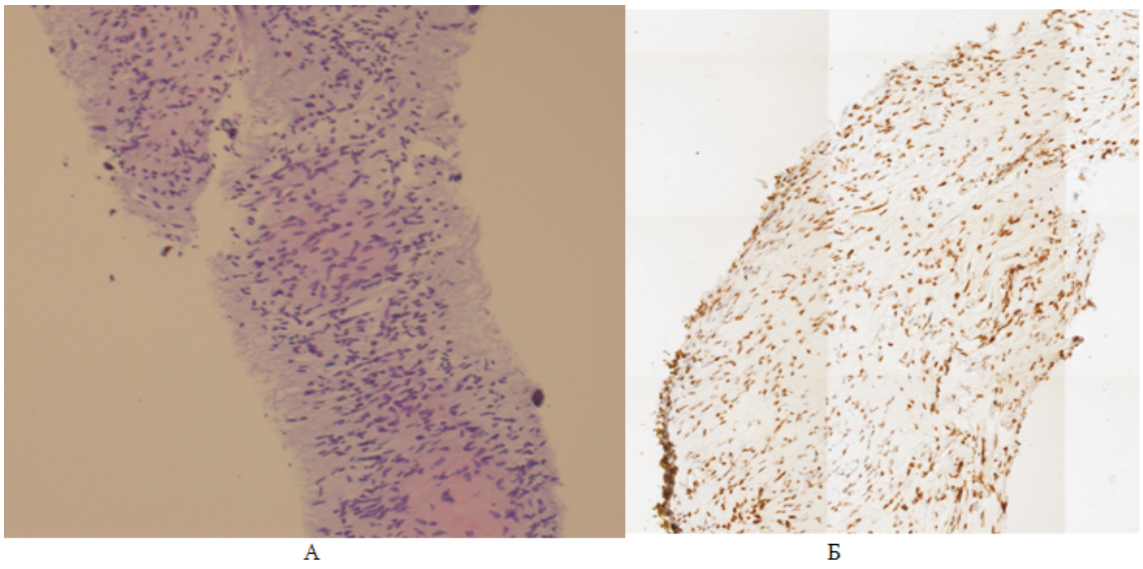


Рис. 5. Хроническое воспаление (+++), фиброз тканей (+) А. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение ×100. Б. Иммуногистохимическое исследование, CD45. Увеличение ×100

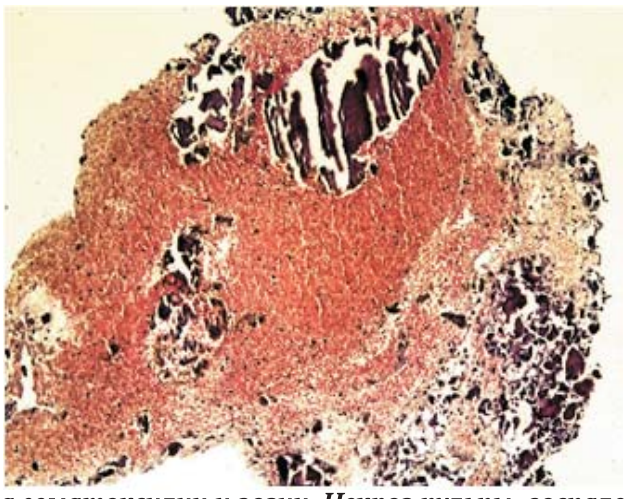


Рис. 6. Окраска гематоксилин и эозин. Некроз пульпы, воспаление (++++). Крупные петрификаты, диффузный диапедез эритроцитов в ткань пульпы. Увеличение ×100

К статье авторов: ***Костив Р.Е.***
«Остеоиндуктивные молекулы и их значение в репаративном остеогенезе при экспериментальном переломе (обзор литературы)»
(С. 84–87)

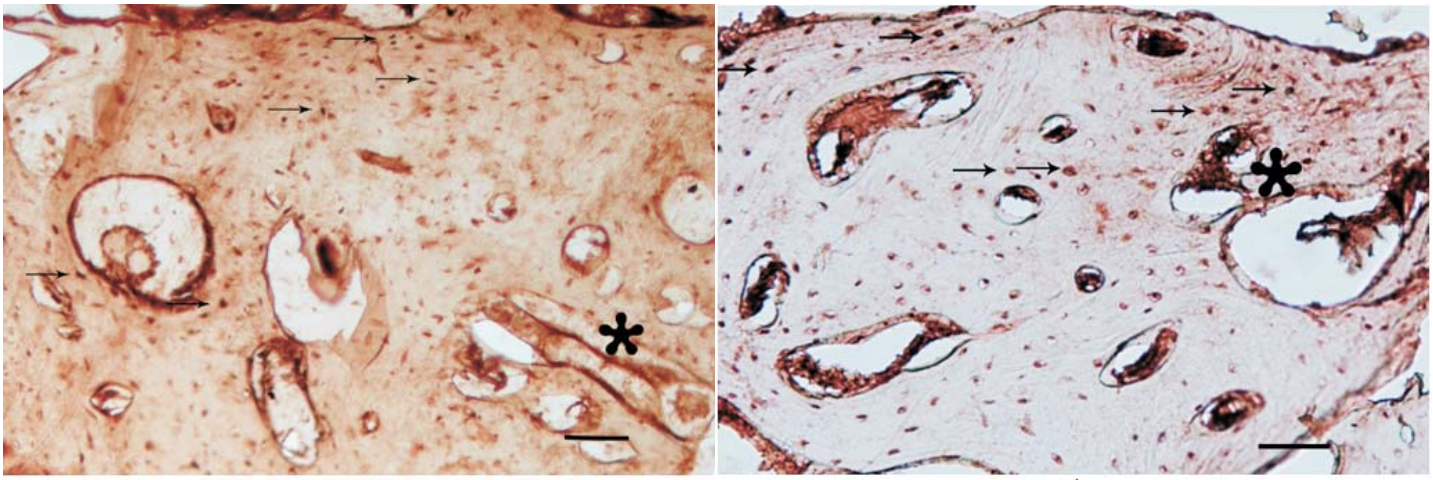


Рис. 1. Факторы роста в костной ткани крыс при установке имплантата с кальций-фосфатным покрытием.
а – BMP-2-позитивные остеобласты (стрелки) и клетки интимы микрососуда (звездочка) на 14-е сутки после перелома; б – TGF- β2-позитивные остеобласты компактной кости и в клетках соединительной ткани гаверсова канала (звездочка) вокруг имплантата на 30-й неделе после перелома. Масштаб: 100 мкм

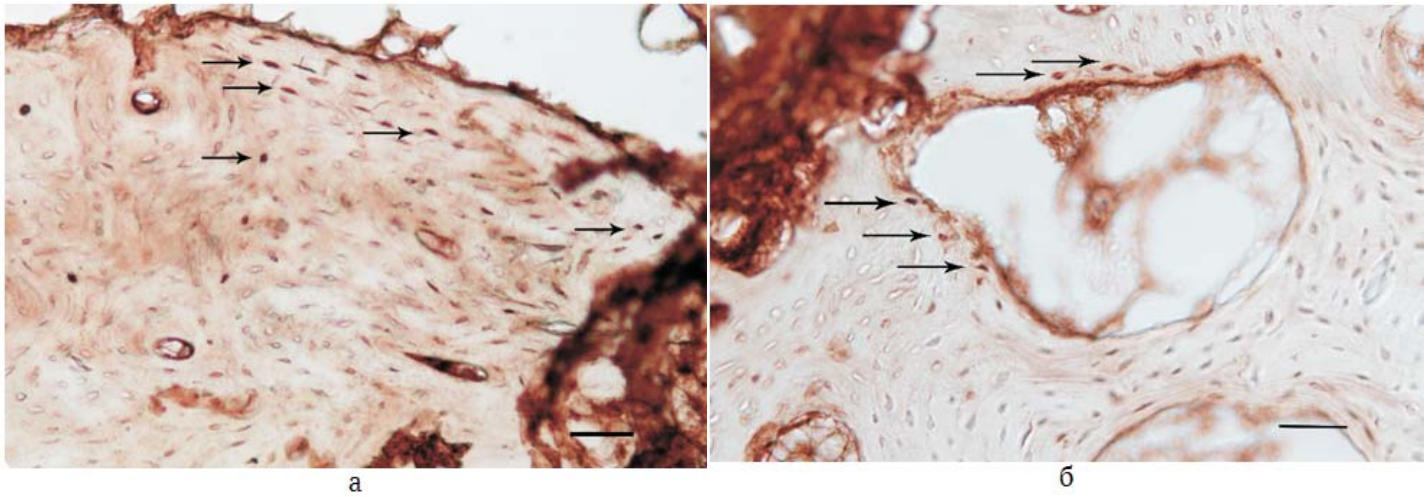


Рис. 2. Факторы пролиферации и апоптоза в костной ткани крыс при установке имплантата с кальций-фосфатным покрытием. а – PCNA – позитивные остеобласты (стрелки) под надкостницей на 7-е сутки после перелома; б – каспаза-3-позитивные остеобласты вокруг гаверсовых каналов на 30-й неделе после перелома. Масштаб: а – 100 мкм, б – 50 мкм