

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№4

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

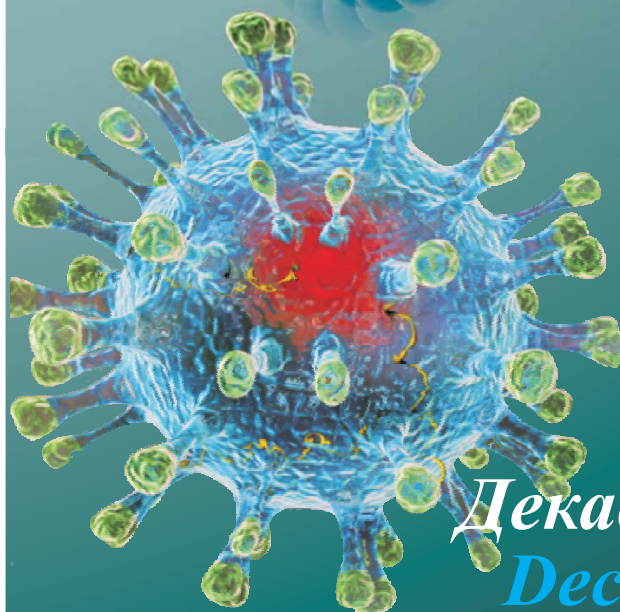
Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >



**НЕТ
COVID-19**

**Декабрь, 2020
December, 2020**

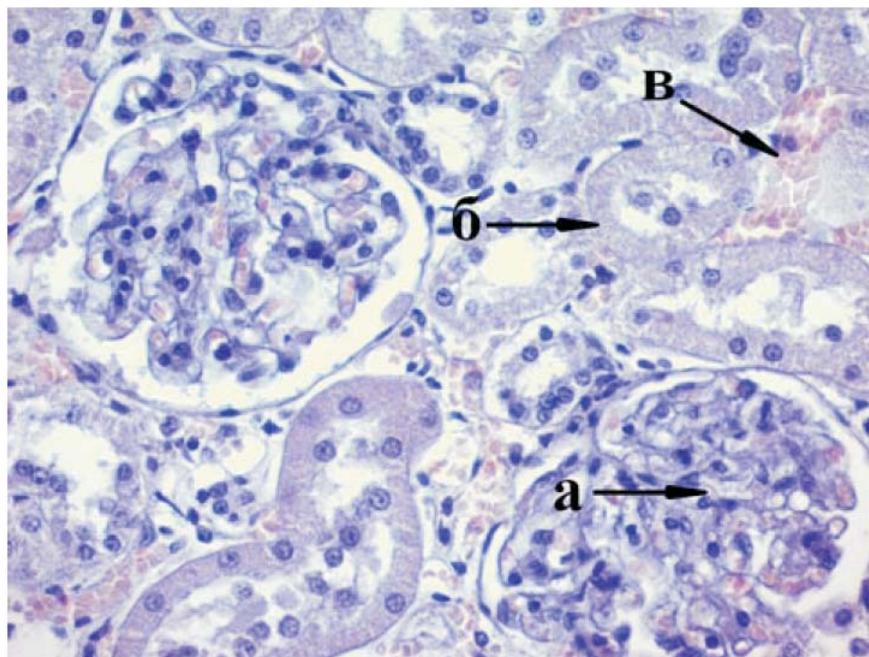


Рис. 1. Ткань почек при хронической алкогольной интоксикации. Окр. эозином и гематоксилином. ×400.
(а) – Проплиферация мезангиоцитов, (б) – гиалиново-капельная дистрофия эпителия почечных канальцев, (в) – очаговые кровоизлияния

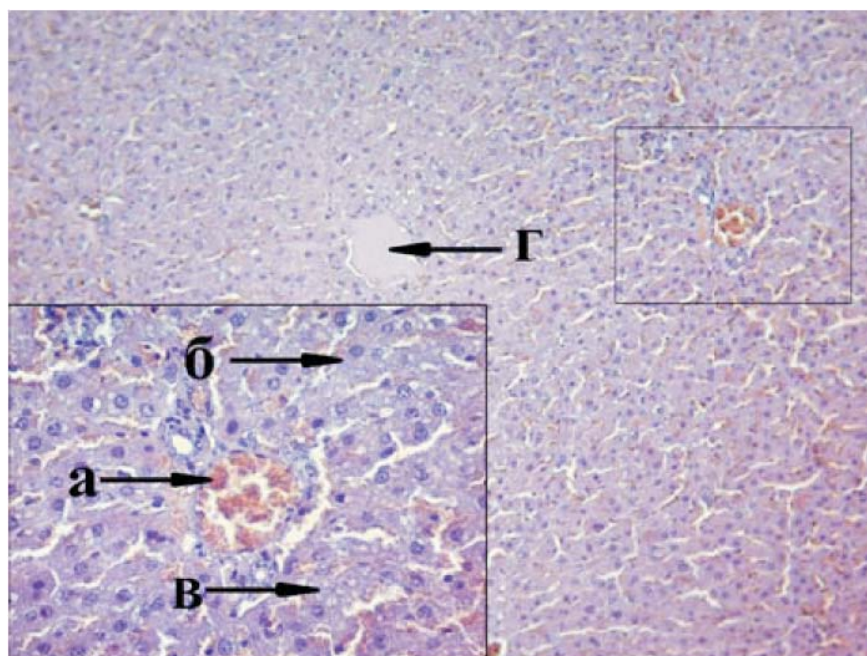


Рис. 2. Ткань печени при хронической алкогольной интоксикации. Окр. эозином и гематоксилином. ×100- ×400. **(а) – Центролобулярное полнокровие, (б) – тельца Мэллори, (в) – жировые вакуоли в гепатоцитах, (г) – внутрипеченочный холестаз**

Том 27, № 4, 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 2019 – 1,202; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,573, 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:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
ТРОО «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); Tuminisky 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 23.12.2020.

Дата выхода в свет 28.12.2020.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000 Заказ 186у

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., доцент (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., проф. (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 Уматович – 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).

Volume 27, № 4, 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 2019 is 1,202; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,573, 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. (CIIA); 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);
 Venetseva 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, 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);
 Zurnadzhlyantch 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).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Н.З. Юсупова, Л.А. Гиниятуллина. Анализ современных представлений о роли различных факторов риска в развитии колоректального рака (обзор литературы) 5

И.Д. Димов, А.Д. Кашин, М.А. Здорикова, Т.Е. Казакова, Н.Р. Карелина, И.С. Сесорова. Микроангиоархитектоника кишечной ворсинки 11

Р.В. Майоров, Е.В. Нежданова, И.В. Озерова. Тип взаимоотношений в семье – фактор риска или следствие частых респираторных заболеваний у детей школьного возраста 15

Э.П. Мамедова, Р.Т. Меджидов, Р.Р. Курбанисмаилова, У.А. Насибова. Билиарная декомпрессия: позитивные и негативные стороны 19

Л.П. Киященко, С.А. Бронфман, Ф.Г. Майленова, Л.П. Иванова. Управление репродукцией: между этикой и медициной 25

Ю.А. Матвеев. Полиморфизм ферментов метаболизма ангиотензина и их значение в межклеточной сигнализации (обзор литературы) 30

А.Д. Форменов, А.Б. Мирошников, А.В. Смоленский. Нейрогормон кардиомиоцитов миокарда в роли биомаркера при реабилитации больных артериальной гипертензией (систематический обзор литературы) 34

Л.О. Барская, Т.П. Храмых, П.А. Ермолаев, А.С. Вяльцин, С.В. Пальянов. Свободнорадикальное окисление как ведущий патогенетический фактор повреждения оставшейся части печени после атипичной предельно допустимой резекции 39

В.Ю. Усов, В.Ю. Бабилов, С.П. Ярошевский, А.Е. Сухарева, И.Ю. Ефимова, М.П. Плотников, Ю.Б. Лишманов, О.И. Беличенко. Сравнение методов оценки объема церебрального повреждения при ишемическом инфаркте мозга по данным T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}TC-теоксимом 44

К.М. Никогосян, Е.А. Цуканова, А.Н. Морозов, П.А. Попов. Сопоставительный анализ биологической совместимости метилакриловых полимеров в составе базисов съемных пластиночных протезов и слизистой протезного ложа при коррекции частичной вторичной адентии: цитологическая картина, ориентация на клиническую эффективность 51

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

А.Н. Иванов, Ю.А. Чибрикова, И.А. Норкин. Влияние биосовместимости скаффолдов из поликапролактона и ватерита на динамику маркеров ремоделирования костной ткани 55

Н.А. Марнаутов, Л.Х. Комиссарова, В.Н. Ерохин, В.А. Семенов, А.Б. Елфимов, А.Н. Голошапов. Исследование действия магнитных липосом, нагруженных рубомицином, на динамику роста карциномы льюис у мышей 60

А.Л. Кочьян, В.И. Лузин, В.Н. Морозов, Е.Н. Морозова. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапата и перорального введения препаратов кальция на структурное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевой кости (экспериментальное исследование) 65

А.Н. Межов, В.Ф. Казаков, С.Н. Колбахова. Современные органосохраняющие методы лечения асептического некроза головки бедренной кости 69

Е.В. Голобородько. Вероятные механизмы изменения уровня эндорфинов в плазме крови при электромагнитном терапевтическом воздействии на головной мозг (обзор литературы) 75

В.М. Земляной, В.Б. Брин, Э.М. Гаглоева, Н.В. Соколовский. Экспериментальная модель алкогольной нефропатии у крыс 79

В.В. Платонов, В.А. Дунаев, Г.Т. Сухих, М.В. Волочаева, В.Е. Франкевич, Ф.С. Датиева. Хромато-масс-спектрометрия гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L., семейство астровые - *asterace*) (сообщение I) 82

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

А.В. Шабров, Т.В. Сергеев, Н.Б. Суворов, А.В. Белов, К.Г. Кулябин, О.В. Тихоненкова. Биотехническая система для моделирования пассивно-динамической ориентации человека в пространстве 87

М.Н. Ковелькова. Интеллектуальная система для мониторинга риска артериальной гипертензии 92

А.В. Будыкина, Е.В. Тихомирова, К.В. Киселев, Т.В. Зарубина, С.Е. Раузина, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин. Формализация знаний о желудочно-кишечном кровотечении неясного генеза для использования в интеллектуальных системах поддержки принятия врачебных решений 98

Л.А. Ромодин, Ю.А. Владимиров. Цитохром С как факультативный фермент-липопероксидаза митохондрий 102

К.М. Параскевопуло, А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов. Алгоритмы сегментации для выделения объектов на цифровых изображениях кожи 106

Е.П. Хижняк, Л.Н. Хижняк, Е.И. Маевский, С.В. Смуров. Возможности выявления больных с помощью тепловизора. Проблемы и перспективы 110

В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, М.А. Филатов, С.А. Третьяков. Три великие проблемы физиологии и медицины 115

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

С.В. Москвин. Как «ХИЛТ» убивает детей 119

CONTENTS	Page
SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)	
N.Z. Yusupova, L.A. Giniyatullina. Analysis current understanding of the role of various risk factors in the development of colorectal cancer (literature review)	5
I.D. Dimov, A.D. Kashin, M.A. Zdorikova, T.E. Kazakova, N.R. Karelina, I.S. Sesorova. Microangioarchitectonics of intestinal villi	11
R.V. Majorov, E.V. Nezhdanova, I.V. Ozerova. Type of family relationship as risk factor or consequence of frequent respiratory diseases in children of school age	15
E.P. Mamedova, R.T. Medzhidov, R.R. Kurbanismailova, U.A. Nasibova. Biliary decompression: positive and negative aspects	19
L.P. Kiyashenko, S.A. Bronfman, F.G. Mailenova, L.P. Ivanova. Reproduction management: between ethics and medicine	25
Yu.A. Matveev. Polymorphism of angiotensin metabolism enzymes and their significance in the cellular signaling (literature review)	30
A.D. Formenov, A.B. Miroshnikov, A.V. Smolensky. Neurohormone of cardiomyocytes of the myocardial as biomarker in rehabilitation of patients with arterial hypertension: systematic review	34
L.O. Barskaya, T.P. Khramykh, P.A. Ermolaev, A.S. Vyaltzin, S.V. Palyanov. Free radical oxidation as a leading pathogenetic factor of damage to the remaining part of the liver after atypical ultimate resection	39
W.Yu. Ussov, V.Yu. Babikov, S.P. Yaroshevsky, A.E. Suhareva, I.Yu. Efimova, M.P. Plotnikov, Yu.B. Lishmanov, O.I. Belichenko. Comparison of quantification methods for calculation of cerebral damage in ischemic stroke, obtained from the data of T2-weighted mri and of spect with ^{99m} Tc-hexamethylpropylenaminomix	44
K.M. Nikogosyan, A.N. Morozov, E.A. Zukanova, P.A. Popov. Comparative analysis of biological compatibility of methylacryl polymers in the composition of bases of removable plate prostheses and mucosis of the prosthetic bed in correction of partial secondary adentia: cytological picture, orientation on clinical efficiency	51
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)	
A.N. Ivanov, Yu.A. Chibrikova, I.A. Norkin. The effect of polycaprolactone and vaterite scaffold biocompatibility on the dynamics of bone turnover markers	55
N.A. Marnautov, L. Kh. Komissarova, V.N. Erohin, V.A. Semenov, A.B. Elfimov, A.N. Goloshchapov. Investigating the action of magnetic liposomes loaded with rubomycin on the dynamics of lewis carcinoma growth in mice	60
A.L. Kochyan, V.I. Luzin, V.N. Morozov, E.N. Morozova. Effect of implantation of hydroxylapatite into the tibia and oral administration of calcium drugs on the structural state of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus	65
A.N. Mezhev, V.F. Kazakov, S.N. Kolbakhova. Modern organ-preserving methods in treatment of aseptic necrosis of the femoral head	69
E.V. Goloborodko. Probable mechanisms for altering blood plasma endorphins with electromagnetic therapeutic effects on the brain (literature review)	75
V.M. Zemlyanoy, V.B. Brin, E.M. Gagloeva, N.V. Sokolovsky. Experimental model of alcoholic nephropathy in rats	79
V.V. Platonov, V.A. Dunaev, G.T. Sukhikh, M.V. Volochaeva, V.E. Frankevich, F.S. Datieva. Chromato-mass-spectrometry of hexane extract of common yarrow (achillea millefolium l., asteraceae family - asterace) (message I)	82
SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)	
A.V. Shabrov, T.V. Sergeev, N.B. Suvorov, A.V. Belov, K.G. Kuliabin, O.V. Tikhonenkova. Bioengineering system for modeling of passive-dynamic human orientation in space	87
M.N. Kovelkova. Intelligent system for monitoring the risk of hypertension	92
A.V. Budykina, E.V. Tikhomirova, K.V. Kiselev, T.V. Zarubina, S.E. Rauzina, E.D. Fedorov, O.I. Yudin. Formalization of knowledge about gastrointestinal bleeding of unknown origin for use in intelligent clinical decision support systems	98
L.A. Romodin, Yu.A. Vladimirov. Cytochrome c as a facultative mitochondria enzyme-lipoperoxidase	102
K.M. Paraskevopulo, A.N. Narkevich, K.A. Vinogradov. Segmentation algorithms for objects highlighting in digital skin images	106
E.P. Khizhnyak, L.N. Khizhnyak, E.I. Maevsky, S.V. Smurov. Possibilities of detection of the patients using a thermography. Challenges and prospects	110
V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, M.A. Filatov, S.A. Tretyakov. Three great problems of physiology and medicine.	115
SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES	
S.V. Moskvina. How the HILT “kills” children	119

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 616.345-006.6-092 (048)

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16698

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (обзор литературы)

Н.З. ЮСУПОВА, Л.А. ГИНИЯТУЛЛИНА

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Муштари, д. 11, г. Казань, 420012, Россия,
e-mail: nelya321@mail.ru

Аннотация. Колоректальный рак входит в число актуальных онкологических заболеваний, инцидентность которых значительно растет, особенно в странах с быстро развивающейся экономикой и высоким уровнем доходов. В Российской Федерации заболеваемость колоректальным раком находится на среднем уровне по отношению к мировой, однако характеризуется неуклонным ростом со среднегодовым темпом прироста 1,85%. По данным литературы, риск развития колоректального рака в течение жизни (до 75 лет) для россиян составляет 3,0%. **Цель исследования.** Анализ современных представлений о влиянии различных факторов риска на развитие колоректального рака. **Материалы и методы исследования.** При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных *Scopus*, *PubMed*, *MedLine*, *Cyberleninka*, РИНЦ за период 2012-2019 гг. **Результаты и их обсуждение и заключение.** Многочисленные исследования указывают на целый ряд факторов риска развития колоректального рака, включая курение, избыточный вес и ожирение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, наличие в анамнезе колоректального рака у родственников, различные генетические синдромы, воспалительные заболевания кишечника, изменения его микробиома, рацион питания с высоким потреблением красного мяса, жареных продуктов, низким содержанием пищевых волокон, дефицит витамина D, поступление канцерогенных веществ с загрязненными пищевыми продуктами и питьевой водой и др. При этом многие аспекты возникновения колоректального рака до настоящего времени изучены недостаточно, в связи с чем не теряют своей актуальности масштабные эпидемиологические исследования по данной проблеме.

Ключевые слова: колоректальный рак, факторы риска, обзор.

ANALYSIS CURRENT UNDERSTANDING OF THE ROLE OF VARIOUS RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER (literature review)

N.Z. YUSUPOVA, L.A. GINIYATULLINA

KSMA - Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia Ministry of health,
Mushitari St., 11, Kazan, 420012, Russia, e-mail: nelya321@mail.ru

Abstract. Colorectal cancer is one of the most urgent oncological diseases, the incidence of which is growing significantly, especially in countries with rapidly developing economies and high income levels. In the Russian Federation, the incidence of colorectal cancer is at an average level relative to the world, but it is characterized by a steady growth with an average annual growth rate of 1.85%. According to the literature, the risk of developing colorectal cancer during life (up to 75 years) for Russians is 3.0%. **The research purpose** was to analyze current understanding of the impact of various risk factors on the development of colorectal cancer. **Materials and methods.** We used the method of searching literature on the databases *Scopus*, *PubMed*, *MedLine*, *Cyberleninka*, RSCI for the period 2012-2019. **Results and its discussion.** Numerous studies indicate a number of risk factors for the development of colorectal cancer, including smoking, overweight and obesity, alcohol abuse, low physical activity, a history of colorectal cancer in relatives, various genetic syndromes, inflammatory bowel diseases, changes in its microbe, a diet with a high consumption of red meat, fried foods, low dietary fiber, vitamin D deficiency, the intake of carcinogenic substances with contaminated food and drinking water, etc. **Conclusion.** At the same time, many aspects of the occurrence of colorectal cancer have not yet been sufficiently studied, and therefore large-scale epidemiological studies on this problem do not lose their relevance.

Keywords: colorectal cancer, risk factors, review.

Актуальность. Онкологическая патология относится к группе социально значимых заболеваний, за-

нимает второе место в структуре смертности населения Российской Федерации (РФ) и является одной из

актуальных медико-социальных проблем современного общества. Высокая социальная значимость определяется опасностью для здоровья и жизни населения, большой стоимостью лечения, значительными затратами на осуществление профилактических и реабилитационных мероприятий, социальное обеспечение и страхование. На протяжении последних лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в РФ и во всем мире. Онкологические заболевания в России ежегодно уносят почти 300000 жизней, а число заболевших за год уже приближается к 600000. Уже сейчас на протяжении жизни каждый 4-й россиянин рискует заболеть раком, а каждый 9-й погибнет от него [4]. Актуальность проведенного исследования обусловлена тем, что *колоректальный рак* (КРР) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости населения мира, на его долю приходится порядка 9,7% [8]. В РФ заболеваемость КРР находится на среднем уровне по отношению к мировой, однако характеризуется неуклонным ростом со среднегодовым темпом прироста 1,85%. По данным литературы, риск развития КРР в течение жизни (до 75 лет) для россиян составляет 3,0% [9]. Данная патология характеризуется высоким уровнем инвалидизации пациентов и, как следствие, значительными социально-экономическими потерями общества [13]. Ранняя диагностика КРР остается на низком уровне: у каждого третьего больного на момент установления диагноза отмечается распространенная форма опухолевого процесса, что существенно влияет на прогноз и определяет высокий уровень смертности от такой патологии [11].

Цель исследования – анализ современных представлений о влиянии различных факторов риска на развитие колоректального рака.

Материалы и методы исследования. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных *Scopus*, *PubMed*, *MedLine*, *Cyberleninka*, РИНЦ за период 2012-2019 гг.

Результаты и их обсуждение. КРР входит в число актуальных онкологических заболеваний, инцидентность которых значительно растет, особенно в странах с быстро развивающейся экономикой и высоким уровнем доходов. Существует значительная географическая разница в глобальном распределении заболеваемости, поскольку КРР, главным образом, является болезнью развитых стран с западной культурой [7,37]. Более 30% случаев смерти от рака вызваны 5 основными факторами риска: высокий индекс массы тела, недостаточное употребление в пищу фруктов и овощей, отсутствие физической активности, употребление табака и алкоголя [22].

Во многих исследованиях отмечается тенденция роста КРР среди лиц молодого возраста. Так, с 1994 г. заболеваемость КРР среди лиц моложе 50 лет увеличивается на 2% в год. Показано, что воспалительные заболевания кишечника, особенно если они диагностируются в раннем возрасте, увеличивают риск развития КРР в 2 раза. КРР чаще встречается sporadически (75-80%), и только у 20-25% пациентов имеется семейный

анамнез. Наиболее частым синдромом наследственного рака является наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча). У пациентов с синдромом Линча риск развития КРР составляет 70%, и в 40% случаев КРР возникает в возрасте до 40 лет. КРР может развиваться раньше у пациентов, страдающих синдромами аденоматозного полипоза [27,33]. В развитие КРР вовлечены комбинация генетических и эпигенетических изменений. Эпигенетические изменения, включая метилирование ДНК, играют важную роль в прогрессировании КРР. Клинические и экспериментальные исследования подтвердили положительное влияние пищевых полиненасыщенных жирных кислот в профилактике КРР. Омега-3 ПНЖК, вероятно, ингибируют рост опухоли путем регуляции процесса метилирования ДНК, что обеспечивает новый противораковый механизм омега-3 ПНЖК с эпигенетической точки зрения [23-29].

В опухолеобразовании могут участвовать факторы врожденного иммунитета с участием воспалительного компонента, такие как *Toll-подобные рецепторы* (TLRs). Активация TLRs может приводить как к снижению, так и к усилению прогрессии онкологического процесса. Генетические дефекты, приводящие к нарушению работы TLRs, участвующих в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных структур микроорганизмов и индукции иммунного ответа, могут повышать риск развития рака [6]. Имеются данные о том, что внутриутробные факторы риска, такие как материнский стресс и связанные с ним нарушения сна, оказывают влияние на формирование иммунной системы и здоровье кишечника, способствуя увеличению риска КРР с ранним (до 50 лет) началом [41].

В настоящее время наиболее признанной теорией возникновения ЗНО является мультифакторная, согласно которой ЗНО развиваются в результате взаимодействия организма человека и многих факторов. Среди многочисленных факторов риска развития онкологических заболеваний важная роль отводится загрязнению окружающей среды [3]. Так, повышенная антропогенная нагрузка обуславливает уровень заболеваемости раком ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки, что связано с канцерогенами, присутствующими в питьевой воде и пищевых продуктах. При этом для ободочной кишки приоритетными канцерогенами являются хром и кадмий в питьевой воде, а также кадмий, свинец и мышьяк в продуктах питания. Для рака ректосигмоидного соединения и прямой кишки приоритетными канцерогенами являются тетрахлорэтилен, бенз(а)пирен в питьевой воде и кадмий в продуктах питания [1]. Однако лежащие в основе Cd-индуцированного КРР молекулярные механизмы до сих пор остаются плохо изученными. Установлено, в частности, что кадмий действует как мутаген, он усиливает воспалительные процессы в кишечнике, индуцирует канцерогенные эффекты в колоректальных клетках человека CRL-1807, усиливает миграцию *клеток колоректального рака (CRC) HT-29* [30].

В результате эпидемиологической оценки факто-

ров риска развития КРР, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в Пермском крае, выявлено, что рацион питания, включающий сметану, пересоленную пищу, жирные, жареные и острые блюда, имеет прямую статистически достоверную связь с риском развития КРР. Шанс развития КРР при употреблении некипяченой водопроводной воды в 1,81 раза выше, чем у не употреблявших (ОШ = 1,81, 95% ДИ ОШ: 1,07 – 3,06). Авторы связывают это с содержанием в водопроводной некипяченой воде побочных продуктов хлорирования, в частности хлороформа и четыреххлористого углерода. Вероятность возникновения КРР у лиц, употребляющих воду из городской скважины, была в 9,38 раза выше, чем у неупотребляющих (ОШ = 9,38, 95% ДИ ОШ: 2,78 – 31,60), что может быть связано с высокой минерализацией подземных вод и содержанием в них радиоактивных веществ (мышьяк, селен и др.), которые могут проявлять канцерогенные свойства. В то же время обнаружен ряд факторов, обладающих протективными свойствами в отношении риска развития КРР: употребление кипяченой водопроводной воды, общего количества молочных продуктов свыше 1000 г в неделю. Протективные свойства молочных продуктов в развитии КРР вероятно обусловлены высоким содержанием кальция, который может связывать провоспалительные желчные кислоты, насыщенные жирные кислоты и уменьшать пролиферацию и дифференцировку клеток [12].

Нитраты в питьевой воде могут увеличить риск развития КРР из-за эндогенного превращения в канцерогенные *N*-нитрозосоединения. В общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Дании, показано, что величина относительного риска развития КРР у лиц, подвергшихся воздействию самого высокого уровня нитратов питьевой воды ($\geq 16,75$ мг/л), составляет 1,16 (ДИ 95% 1,0–1,25). Авторы указывают на статистически значимые повышенные риски при содержании нитратов в питьевой воде выше 3,87 мг/л, что значительно ниже существующего стандарта нитратов в питьевой воде (50 мг/л) [32].

Вода поверхностных источников водоснабжения с повышенным содержанием гумусовых веществ является фактором риска развития канцерогенных эффектов в результате воздействия тригалометанов, образующихся при хлорировании питьевой воды. Имеются данные о том, что воздействие тригалометанов, содержащихся в питьевой воде, связано с повышенным риском рака ободочной и прямой кишки [24,39]. В другом исследовании «случай-контроль», проведенном в Испании и Италии, авторы не нашли связи между воздействием тригалометанов в питьевой воде и КРР [40].

Употребление воды из подземных источников в течение длительного времени влияет на риск возникновения рака толстой кишки, что может быть связано с высокой минерализацией подземных вод и содержанием в них веществ, которые могут проявлять канцерогенные свойства (мышьяк, селен и др.) [8].

Питание играет важную роль в развитии КРР. В последние несколько десятилетий результаты обширных эпидемиологических и экспериментальных

исследований установили взаимосвязь между потреблением некоторых пищевых продуктов и пищевых веществ с риском развития колоректальной неоплазии. Питание может играть как причинную, так и защитную роль в развитии рака толстой кишки [36]. Так, кальций, клетчатка, молоко и цельное зерно были связаны с более низким риском КРР, а красное мясо и переработанное мясо – с повышенным риском. Существуют убедительные доказательства профилактического действия витамина *D*, фолатов, фруктов и овощей. Считают, что питание влияет на колоректальный канцерогенез через несколько взаимодействующих механизмов. К ним относятся прямое воздействие на иммунную реакцию и воспаление, а также косвенные эффекты чрезмерного питания и факторов риска ожирения. Новые данные указывают на то, что микробиота является важным фактором, влияющим на возникновение КРР [34]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота человека способствует возникновению КРР не только через проканцерогенную активность определенных патогенов, но также через влияние более широкого микробного сообщества, особенно его метаболома. Последние данные показали, что ацетат, пропионат и бутират короткоцепочечных жирных кислот выполняют функцию подавления воспаления и рака, тогда как другие микробные метаболиты, такие как вторичные желчные кислоты, способствуют канцерогенезу [26].

Питание может изменять экспрессию генов, а также восприимчивость к болезням, включая рак, посредством эпигенетических изменений. Пищевые вещества могут влиять на эпигенетический статус посредством нескольких механизмов, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов и мРНК-зависимое молчание генов. Эти изменения были связаны либо с повышенным, либо с уменьшенным риском развития рака. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что некоторые продукты питания играют защитную роль в профилактике рака, подавляя прогрессирование опухоли напрямую или изменяя микроокружение опухоли, что приводит к неблагоприятным условиям, благоприятствующим возникновению или росту опухоли [17].

Употребление алкоголя и курение табака способствуют повышению риска развития КРР, а также полипов кишечника [21]. В проспективном исследовании выявлена положительная связь между потреблением алкоголя (>28 г/день или 2 напитка в день) и раком толстой кишки. Авторы высказали предположение, что ацетальдегид, метаболит этанола, является канцерогенным, воздействуя на синтез, восстановление, изменение структуры и функции ДНК и увеличивает пролиферацию слизистой оболочки толстой кишки [20].

Эпидемиологические исследования показали защитную роль витамина *D* в развитии колоректального рака. Недавнее исследование, в котором участвовали 5706 пациентов с колоректальным раком и 7107 контрольных участников, показало, что более высокие циркулирующие уровни витамина *D* приво-

дят к статистически значимому снижению риска колоректального рака как у женщин, так и у мужчин. При этом оптимальные концентрации 25-ОН витамина *D* для снижения риска развития колоректального рака составляют 75–100 нмоль/л [28].

Микрофлора кишечника играет важную роль в поддержании местного и системного гомеостаза, выполняя ряд жизненно важных функций. При нарушениях функционирования кишечной микрофлоры риск развития значительного числа заболеваний может повышаться. В последние годы отмечается тенденция увеличения доли случаев рака, ассоциированных с биологическими канцерогенами. К основным группам механизмов канцерогенеза, ассоциированного с действием представителей кишечной микрофлоры, относятся метаболические, иммунные и собственно микробные [5]. Показано, что у здоровых людей потребление клетчатки изменяет микробиоту кишечника [25]. В недавнем проспективном исследовании, в котором приняли участие 1575 пациентов с КРР от I до III стадии, высокое потребление клетчатки, особенно из злаков, было связано с низкой специфической смертностью от КРР и общей смертностью [35].

В систематическом обзоре также указывается, что красное мясо, обработанное мясо, консервированные продукты, насыщенные животные жиры, холестерин, продукты с высоким содержанием сахара, острая пища, рафинированные углеводы являются факторами риска развития КРР. И наоборот, кальций, витамин *D*, общее потребление овощей, фруктов, клетчатки, соевые продукты, селен, витамины *C*, *E*, *B12*, альфа-каротин, бета-каротин, фолиевая кислота играют защитную роль против риска КРР. Связи потребления рыбы и морепродуктов с риском развития КРР не убедительны из-за противоречивых результатов и требуют проведения дальнейших исследований [18].

В эпидемиологическом аналитическом исследовании (случай-контроль), в котором приняли участие 609 человек – жителей Омской области в возрасте от 30 до 85 лет показана значимость таких факторов риска развития КРР, как индекс массы тела более 25, употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого, кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц, количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз, предпочтение жирной пищи [15]. Оценка распространенности и значимости факторов, связанных с условиями труда, в развитии КРР и городского и сельского населения Омской области показала, что ведущим фактором риска является биологический, а для респондентов, проживающих в сельских районах – наличие химических веществ и влияние биологических факторов [14]. К числу наиболее информативных факторов, ассоциированных с риском развития КРР, были отнесены: смена региона проживания, прохождение медицинского осмотра более четырех лет назад, проживание в частном доме, занятость преимущественно физически тяжелым трудом, пристрастие к жирной пище, употребление яиц больше

пяти штук в неделю, низкая величина (менее 30%) доли семейного бюджета, отводимой на продукты питания; результат исследования кала на скрытую кровь, симптомы наличия примеси крови в кале, черный стул, наличие родственников первой линии с КРР, ложные позывы к дефекации [2].

Имеются данные, указывающие на связь метаболического синдрома с развитием КРР и смертностью от него. В частности, проведенный мета-анализ, в котором была проведена оценка 38940 случаев рака, показал, что наличие метаболического синдрома увеличивает риск развития КРР у мужчин и женщин, а также рака прямой кишки у женщин. Метаболический синдром значительно увеличивает смертность от КРР. Величина относительного риска для мужчин составила 2,96 (1,05–8,31), для женщин – 2,71 (0,59–12,5), для мужчин и женщин в целом – 2,99 (1,27–7,01). При этом во взаимосвязи ожирения и рака важную роль играет инсулинорезистентность. Риск развития КРР повышен как у мужчин, так и у женщин с сахарным диабетом 2 типа, что связано с пролиферацией клеток толстого кишечника, вызванной гиперинсулинемией и повышением уровня свободного *IGF-1* [38].

Существуют убедительные доказательства того, что высокая физическая активность снижает риск развития рака толстого кишечника. Авторами систематического обзора, опубликованного в 2012 г., была установлена зависимость между физической нагрузкой и снижением смертности от КРР [19]. Механизмы, снижающие риск развития КРР при физической активности, до конца не ясны, однако могут быть связаны со снижением уровня инсулина и медиаторов системного воспаления. Даже низкий уровень физической активности обладает протективным эффектом для уменьшения риска развития полипов в толстой кишке и в последующем – возникновения КРР [31]. Физическая активность способствует поддержанию нормальной массы тела, она является важным фактором снижения окислительного стресса, нормализации метаболического и иммунного статуса. Показано, что физическая активность на открытом воздухе может также снизить риск рака толстой кишки за счет повышения синтеза витамина *D* при солнечной экспозиции [16].

Заключение. Многочисленные исследования указывают на целый ряд факторов риска развития колоректального рака, включая курение, избыточный вес и ожирение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, наличие в анамнезе колоректального рака у родственников, различные генетические синдромы, воспалительные заболевания кишечника, изменения его микробиома, рацион питания с высоким потреблением красного мяса, жареных продуктов, низким содержанием пищевых волокон, дефицит витамина *D*, использование некачественной питьевой воды и др. При этом многие аспекты возникновения колоректального рака до настоящего времени изучены недостаточно, в связи с чем не теряют своей актуальности масштабные эпидемиологические исследования по данной проблеме.

Литература / References

1. Боев В.М., Борщук Е.Л., Кряжев Д.А., Савина Е.К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ободочной кишки и гигиеническая оценка канцерогенных химических веществ, поступающих пероральным путем // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 6 (291). С. 13–17 / Boev VM, Borshhuk EL, Krjazhev DA, Savina EK. Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovanijami prjamoj kishki, rektosigmoidnogo soedinenija i obodochnoj kishki i gigenicheskaja ocenka kancerogennyh himicheskikh veshhestv, postupajushhih peroral'nym putem [Malignant tumors of the rectum, rectosigmoid connections and colon and hygienic evaluation of carcinogenic chemicals entering the oral route]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2017; 6(291):13-7. Russian.
2. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Ширлина Н.Г. Перспективы первичной профилактики колоректального рака на основе оценки значимости факторов, ассоциированных с риском развития этой патологии // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 424–428 / Vil'ms EA, Turchaninov DV, Stasenko VL, Shirlina NG. Perspektivy pervichnoj profilaktiki kolorektal'nogo raka na osnove ocenki znachimosti faktorov, associirovannyh s riskom razvitiya jetoj patologii [Perspectives of the primary prevention of colorectal cancer based on the assessment of the impact of factors associated with the risk of this pathology]. Gigiena i sanitarija. 2018;97(5):424-8. Russian.
3. Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Кислицын В.В., Штайгер В.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 5. С. 20–31 / Golikov RA, Surzhikov DV, Kislicyn VV, Shtajger VA. Vlijanie zagriznenija okruzhajushhej sredy na zdorov'e naselenija [Influence of environmental pollution to the health of the population (review of literature)]. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017;5:20-31. Russian.
4. Егоркина А.В., Ямщиков А.С. Факторы риска развития неинфекционных заболеваний и комплекс организационных и инфраструктурных мероприятий первичной профилактики онкологических заболеваний в Красноярском крае // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 7. С. 41–45 / Egorkina AV, Jamshhikov AS. Faktory riska razvitiya neinfekcionnyh zabolevanij i kompleks organizacionnyh i infrastrukturnyh meroprijatij pervichnoj profilaktiki onkologicheskikh zabolevanij v Krasnojarskom krae [Risk factors for noncommunicable diseases and a set of organizational and infrastructural measures for the primary prevention of cancer in the Krasnojarsk territory]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2019;7:41-5. Russian.
5. Кутихин А.Г., Брусина Е.Б., Попова Ю.А., Южалин А.Е., Животовский А.С., Брико Н.И. Связь микрофлоры толстого кишечника с возникновением колоректального рака // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 4. С. 44–52 / Kutihin AG, Brusina EB, Popova JuA, Juzhalin AE, Zhivotovskij AS, Briko NI. Svjaz mikroflory tolstogo kishhechnika s vozniknoveniem kolorektal'nogo raka [Association of the colonic microflora with the occurrence of colorectal cancer]. Jependimologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2012;4:44-52. Russian.
6. Марковский А.В. Роль некоторых Толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований // Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 3. С. 120–126 / Markovskij AV. Rol' nekotoryh Toll-podobnyh receptorov v patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij [The role of certain Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms]. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2018;3:120-6. Russian.
7. Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Милованов В.В., Чанг В.Л. Колоректальный рак в Тамбовской области: некоторые аспекты эпидемиологии // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2015. № 6. С. 1679–1684 / Ognerubov NA, Ivannikov AA, Milovanov VV, Chang VL. Kolorektal'nyj rak v Tambovskoj oblasti: nekotorye aspekty jepidemiologii [Colorectal cancer in Tambov Province: some aspects of epidemiology]. Vestnik Tambovskogo universiteta. Serija: Estestvennye i tehnicheckie nauki. 2015;6:1679-84. Russian.
8. Одиноцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 5. С. 95–101 / Odincova IN, Pisareva LF, Hryapenkov AV. Jependimologija zlokachestvennyh novoobrazovanij v mire [Worldwide cancer epidemiology]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2015;5:95-101. Russian.
9. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Простов М.Ю. Показатели онкологической помощи больным колоректальным раком в России // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 6. С. 41–43 / Petrova GV, Starinskij VV, Grecova OP, Prostov MJu. Pokazateli onkologicheskoy pomoshhi bol'nyh kolorektal'nyh rakom v Rossii [Indicator of cancer care for patients with colorectal cancer in Russia]. Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2013;6:41-3. Russian.
10. Саурина О.С., Васильев А.А. Влияние алиментарных факторов риска на возрастание заболеваемости злокачественными новообразованиями в Орловской области // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 3. С. 262–266 / Saurina OS, Vasil'ev AA. Vlijanie alimentarnykh faktorov riska na vozrastanie zabolevaemosti zlokachestvennyimi novoobrazovanijami v Orlovskoj oblasti [Influence of nutritional risk factors to the increase in the incidence of malignant neoplasms in the Orel region] // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2015;10(3):262-6. Russian.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2019. 236 с. / Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2018 godu [The status of cancer care for the population of Russia in 2018]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Moscow: MNIIO im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIC» Minzdrava Rossii; 2019. Russian.
12. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Канина А.О., Грязнов В.Н., Зитта Д.В. Эпидемиологическая оценка факторов риска развития колоректального рака, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в Пермском крае // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. № 5 (84). С. 44–50 / Fel'dbljum IV, Alyeva MH, Kanina AO, Grijaznov VN, Zitta DV. Jependimologicheskaja ocenka faktorov riska razvitiya kolorektal'nogo raka, associirovannyh s istochnikami vodopotreblenija i nekotorymi osobennostjami pishhevoego raciona v Permskom krae [Epidemiological Evaluation of colorectal cancer risk factors associated with the Sources of Water consumption and the Some Features of diet in perm' Krai]. Jependimologija i vakcinoprofilaktika. 2015;5(84):44-50. Russian.
13. Хасанов Р.Ш., Шакиров К.Т., Габитова С.Е., Рабаниев И.Ф., Мазитов Б.К., Карпенко Л.Г. Состояние онкологической помощи населения при колоректальном раке в Республике Татарстан // Поволжский онкологический вестник. 2015. № 4. С. 17–20 / Hasanov RSh, Shakirov KT, Gabitova SE, Rabaniev IF, Mazitov BK, Karpenko LG. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naselenija pri kolorektal'nom rake v Respublike Tatarstan [Status of cancer care to the population in colorectal cancer in the Republic of Tatarstan]. Povolzhskij onkologicheskij vestnik. 2015;4:17-20. Russian.
14. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Колчин А.С., Антонов О.В., Обухова Т.М. Условия труда как фактор риска развития колоректального рака // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 2. С. 156–160 / Shirlina NG, Stasenko VL, Kolchin AS, Antonov OV, Obuhova TM. Uslovia truda kak faktor riska razvitiya kolorektal'nogo raka [Labor conditions as a factor of the risk of the occurrence of colorectal cancer]. Gigiena i sanitarija. 2018;97(2):156-60. Russian.
15. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 67–73 / Shirlina NG, Stasenko VL, Turchaninov DV, Sohoshko IA. Pitanie i pishhevyie privychki, associirovannye s riskom razvitiya kolorektal'nogo raka u naselenija Omskogo regiona: issledovanie sluchaj-kontrol' [Nutrition and Dietary Habits Associated with Risk of Colorectal Cancer in the Population of Omsk region: Case-Control Study]. Jependimologija i vakcinoprofilaktika. 2019;18(1):67-73. Russian.
16. Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-De-Masquita B, Kaaks R, Trichopoulou A. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort // Int. J. Epidemiol. 2017. Vol. 46, N.6. P. 1823–1835 / Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-De-Masquita B, Kaaks R, Trichopoulou A. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. Int. J. Epidemiol. 2017;46(6):1823-35.
17. Andreescu N, Puiu M, Niculescu M. Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer // Methods in Molecular Biology. 2018. Vol. 1856. P. 121–139. / Andreescu N, Puiu M, Niculescu M. Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer. Methods in Molecular Biology. 2018;1856:121-39.
18. Azeem S., Gillani S.W., Siddiqui A., Jandrajupalli S.B., Poh V., Syed Sulaiman S.A. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia - a Systematic Review // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015. Vol. 16 (13). P. 5389–5396 / Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed Sulaiman SA. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia - a Systematic Review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(13):5389-96.
19. Ballard-Barbash R, Friedenreich C.M., Courneya K.S., Siddiqui S.M., Tiernan A.M., Alfano C.M. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review // Journal of the National Cancer Institute. 2012. Vol. 104 (11). P. 815–840 / Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqui SM, Tiernan AM, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(11):815-40.
20. Dashti S.G., Buchanan D.D., Jayasekara H., Ait Ouakrim D., Clendenning M., Rosty C. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal

Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2017. Vol. 26. P. 366–375 / Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2017;26:366–75.

21. Fagunwa I.O., Loughrey M.B., Coleman H.G. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2017. Vol. 31 (5). P. 561–568 / Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2017;31(5):561–8.

22. Forouzanfar M.H., Afshin A., Alexander L.T., Anderson H.R., Bhutta Z.A., Biryukov S. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10053). P. 1659–1724 / Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–724.

23. Huang Q., Wen J., Chen G., Ge M., Gao G., Ye X. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibited Tumor Growth via Preventing the Decrease of Genomic DNA Methylation in Colorectal Cancer Rats // *Nutrition and Cancer*. 2016. Vol. 68, №1. P. 115–119 / Huang Q, Wen J, Chen G, Ge M, Gao G, Ye X. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibited Tumor Growth via Preventing the Decrease of Genomic DNA Methylation in Colorectal Cancer Rats. *Nutrition and Cancer*. 2016;68(1):113–9.

24. Jones R.R., DellaValle C.T., Weyer P.J., Robien K., Cantor K.P., Krasner S. Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort // *Environment International*. 2019. Vol. 126. P. 242–251 / Jones RR, DellaValle CT, Weyer PJ, Robien K, Cantor KP, Krasner S. Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort. *Environment International*. 2019;126:242–51.

25. Lin D., Peters B.A., Friedlander C., Freiman H.J., Goedert J.J., Sinha R. Association of dietary fibre intake and gut microbiota in adults // *British Journal of Nutrition*. 2018. Vol. 120. P. 1014–1022 / Lin D, Peters BA, Friedlander C, Freiman HJ, Goedert JJ, Sinha R. Association of dietary fibre intake and gut microbiota in adults. *British Journal of Nutrition*. 2018;120:1014–22.

26. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer // *Nat. Rev. Microbiol*. 2014. Vol. 12(10). P. 661–672 / Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol*. 2014;12(10):661–72.

27. Mauri G., Sartore-Bianchi A., Russo A.G., Marsoni N., Bardelli A., Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals // *Molecular Oncology*. 2019. Vol. 13 (2). P. 109–131 / Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni N, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology*. 2019;13(2):109–31.

28. McCullough M.L., Zoltick E.S., Weinstein S.J., Fedirko V., Wang M., Cook N.R. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts // *Journal of the National Cancer Institute*. 2019. Vol. 111(2). P. 158–169 / McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):158–69.

29. Moradi Sarabi M., Mohammadrezaei Khorramabadi R., Zare Z., Eftekar E. Polyunsaturated fatty acids and DNA methylation in colorectal cancer // *World Journal of Clinical Cases*. 2019. Vol. 7 (24). P. 4172–4185 / Moradi Sarabi M, Mohammadrezaei Khorramabadi R, Zare Z, Eftekar E. Polyunsaturated fatty acids and DNA methylation in colorectal cancer. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(24):4172–85.

30. Naji S., Issa K., Eid A., Iratni R., Eid A.H. Cadmium Induces Migration of Colon Cancer Cells: Roles of Reactive Oxygen Species, P38 and Cyclooxygenase-2 // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019. Vol. 52(6). P. 1517–1534 / Naji S, Issa K, Eid A, Iratni R, Eid AH. Cadmium Induces Migration of Colon Cancer Cells: Roles of Reactive Oxygen Species, P38 and Cyclooxygenase-2. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019;52(6):1517–34.

31. Sanchez N.F., Stierman B., Saab S., Mahajan D., Yeung H., Francois F. Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population // *BMC Research Notes*. 2012. Vol. 5. P. 312 / Sanchez NF, Stierman B, Saab S, Mahajan D, Yeung H, Francois F. Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population. *BMC Research Notes*. 2012;5:312.

32. Schullehner J., Hansen B., Thygesen M., Pedersen C.B., Sigsgaard T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study // *International Journal of Cancer*. 2018. Vol. 143 (1). P. 73–79 / Schullehner J, Hansen B, Thygesen M, Pedersen CB, Sigsgaard T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study // *International Journal of Cancer*. 2018;143(1):73–9.

33. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017. Vol. 67 (3). P. 177–193 / Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(3):177–93.

34. Song M., Garrett W.S., Chan A.T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148(6). P. 1244–1260. / Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244–60.

35. Song M., Wu K., Meyerhardt J.A., Ogino S., Wang M., Fuchs C.S. Fiber Intake and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis // *JAMA Oncology*. 2018. Vol. 4. P. 71–79 / Song M, Wu K, Meyerhardt JA, Ogino S, Wang M, Fuchs CS. Fiber Intake and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *JAMA Oncology*. 2018;4:71–9.

36. Thanikachalam K., Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition // *Nutrients*. 2019. Vol. 11(1). P. 164 / Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164.

37. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015. Vol. 65 (2). P. 87–108. / Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87–108.

38. Uzunlulu M., Telci Caklil O., Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer // *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2016. Vol. 68 (3). P. 173–179 / Uzunlulu M, Telci Caklil O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2016;68(3):173–9.

39. Villanueva C.M., Cordier S., Font-Ribera L., Salas L.A., Levallois P. Overview of disinfection by-products and associated health effects // *Curr. Environ. Health Rep*. 2015. Vol. 2. P. 107–115 / Villanueva CM, Cordier S, Font-Ribera L, Salas L, Levallois P. Overview of disinfection by-products and associated health effects. *Curr. Environ. Health Rep*. 2015;2:107–15.

40. Villanueva C.M., Gracia-Lavedan E., Bosetti C., Righi E., Molina A.J., Martín V. Colorectal Cancer and Long-Term Exposure to Trihalomethanes in Drinking Water: A Multicenter Case-Control Study in Spain and Italy // *Environmental Health Perspectives*. 2017. Vol. 125 (1). P. 56–65. / Villanueva CM, Gracia-Lavedan E, Bosetti C, Righi E, Molina AJ, Martín V. Colorectal Cancer and Long-Term Exposure to Trihalomethanes in Drinking Water: A Multicenter Case-Control Study in Spain and Italy. *Environmental Health Perspectives*. 2017;125(1):56–65.

41. Zhang Q., Berger F.G., Love B., Banister C.E., Murphy E.A., Hofseth L.J. Maternal stress and early-onset colorectal cancer // *Medical Hypotheses*. 2018. Vol. 121. P. 152–159 / Zhang Q, Berger FG, Love B, Banister CE, Murphy EA, Hofseth LJ. Maternal stress and early-onset colorectal cancer. *Medical Hypotheses*. 2018;121:152–9.

Библиографическая ссылка:

Юсупова Н.З., Гиниятуллина Н.З. Анализ современных представлений о роли различных факторов риска в развитии колоректального рака (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 5–10. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16698.

Bibliographic reference:

Yusupova NZ, Giniyatullina NZ. Analiz sovremennykh predstavleniy o roli razlichnykh faktorov riska v razvitiy kolorektal'nogo raka (obzor literatury) [Analysis current understanding of the role of various risk factors in the development of colorectal cancer (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:5–10. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16698. Russian.

МИКРОАНГИОАРХИТЕКТОНИКА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ

И.Д. ДИМОВ*, А.Д. КАШИН**, М.А. ЗДОРИКОВА**, Т.Е. КАЗАКОВА**, Н.Р. КАРЕЛИНА*, И.С. СЕСОРОВА**

* ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, ул. Литовская, д. 8, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

** ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,

Шереметевский пр-т, д. 8, г. Иваново, 153012, Россия

Аннотация. Целью исследования стал анализ микроангиоархитектоники кишечной ворсинки, в частности микроокружения лимфатического капилляра в процессе образования лимфы, что важно для понимания ряда патологий обменных процессов, транспорта липидов, лимфообразования, иммунной защиты и других. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 30-ти половозрелых белых крысах линии Wistar. Был использован комплекс электронно-микроскопических методов: сканирующая электронная микроскопия нативных и коррозионных препаратов. Нативные препараты изучались также в сканирующем электронном микроскопе со встроенным ультратомом и детектором обратно рассеянных электронов. **Результаты и их обсуждение.** Было детализировано строение кишечной ворсинки, показано: преобладание листовидной формы в кишечном эпителии взрослых животных; расположение ветвей приносящей артериолы по краю «гребней» ворсинки; расположение подэпителиальной капиллярной сети; многочисленные контакты дендритных клеток и их проникновение через базальную мембрану. Изучена стенка лимфатического капилляра. Показано закономерное расположение плотных и адгезивных контактов; пучки гладкомышечных клеток, окружающих лимфатический капилляр. Проанализирована возможная роль клеточного окружения в процессе образования лимфы. Высказано предположение о функционировании комплекса межэндотелиальных контактов в совокупности с клеточным окружением в качестве системы, пропускающей лимфу в одном направлении – из интерстиция в просвет лимфатического капилляра, который можно расценивать как внутристеночный клапан лимфатического капилляра, обеспечивающий вместе с внутрипросветными клапанами посткапилляров и сосудов, односторонний ток лимфы. **Заключение.** Таким образом, в работе получены морфологические доказательства участия внутристеночного клапана лимфатического капилляра и его микроокружения в образовании и одностороннем токе лимфы.

Ключевые слова: кишечная ворсинка, ультраструктура, лимфатический капилляр, образование лимфы.

MICROANGIOARCHITECTONICS OF INTESTINAL VILLI

I.D. DIMOV*, A.D. KASHIN**, M.A. ZDORIKOVA**, T.E. KAZAKOVA**, N.R. KARELINA*, I.S. SESOROVA**

*FSBEI HE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» MOH Russia, Litovskaya Str., 8, St. Petersburg, 194100, Russia

**FSBEI HE «Ivanovo State Medical Academy» MOH Russia, Sheremetevsky Avenue, 8, Ivanovo, 153012, Russia

Abstract. The research purpose was to analyze the microangioarchitectonics of intestinal villi, the microenvironment of the lymphatic capillary during lymph formation, which is important for understanding a number of pathologies of metabolic processes, lipid transport, lymph formation, immune defense, and others in particular. **Material and research methods.** The study was conducted on 30 adult white Wistar rats. A complex of electron microscopic methods was used: scanning electron microscopy of native and corrosive preparations. Native preparations were also studied in a scanning electron microscope with a built-in ultratome and a backscattered electron detector. **Results and its discussion.** The structure of the intestinal villi was shown detailed: the predominance of the leaf-shaped form in the intestinal epithelium of adult animals; the location of the branches of the afferent arteriole along the edge of the "ridge" of the villi; the location of the subepithelial capillary network; numerous contacts of dendritic cells and their penetration through the basement membrane. The wall of the lymphatic capillary was studied. The regular arrangement of tight and adhesive cell junctions was shown; bundles of smooth muscle cells surrounding the lymphatic capillary. The possible role of the cellular environment in the process of lymph formation was analyzed. It has been suggested that the complex of interendothelial contacts, together with the cellular environment, functions as a system that allows lymph to pass in one direction - from the interstitium into the lumen of the lymphatic capillary, which can be regarded as the intraparietal valve of the lymphatic capillary, which, together with the intraluminal valves of the postcapillaries and blood vessels does unidirectional lymphatic current. **Conclusion.** Thus, morphological evidence of the involvement of the intraparietal valve of the lymphatic capillary and its microenvironment in the formation and unidirectional lymphatic flow was obtained.

Keywords: intestinal villus, ultrastructure, lymphatic capillary, lymph formation.

Введение. Слизистая оболочка тонкой кишки у человека и млекопитающих покрыта ворсинками, строение и форма которых имеют различия, как в пределах органа, так и у разных видовых групп. Например, для взрослой крысы характерна трапециевидная форма, а для человека – пальцевидная [6,11]. Описано четыре формы ворсинок в тонкой кишке крысы: пальцевидные, гребневидные, листовидные и ланцетовидные. Конфигурация ворсинки

определяется положением в тонкой кишке, и может меняться в различных физиологических условиях. Так, у голодных крыс описывают преобладание ланцетовидных ворсинок, а у контрольных после кормления – листовидных [13]. Высота ворсинки снижается по направлению от двенадцатиперстной кишки к подвздошной.

Ворсинки покрыты однослойным столбчатым эпителием, основной функциональной клеткой ко-

торого является энтероцит [5]. Центральная часть ворсинки образована структурами собственной пластинки слизистой оболочки кишки [6]. Эпителий от нее отделяет тонкая базальная мембрана [11].

Собственную пластинку рассматривают как область, лежащую между эпителием и структурами, составляющими внутреннее «ядро» ворсинки, образованную типичной ретикулярной тканью. Ретикулярная ткань поддерживается взаимосвязанными фибробластами и плотно инфильтрирована свободными клетками [5]. В строме кишечной ворсинки, кроме гемопоэтических клеток, расположены клетки мезодермального происхождения – различные типы фибробластоподобных (стромальных) клеток, которые обнаруживаются в собственной пластинке тонкой кишки наряду с многочисленными типами иммунокомпетентных клеток [7]. Если удалить эпителий, то на поверхности ворсинки видна сеть кровеносных сосудов [11,12]. Микрососудистая архитектура ворсинки имеет видовые различия. У человека ее центральная артериола переходит в капиллярное сплетение, которое спускается к основанию ворсинки и переходит в венулу. В верхней трети ворсинки берет начало венула, в которую переходит центральная артериола. Она, в свою очередь, впадает в сосуды устья крипты [4]. В центральной части ворсинки слепо начинается *лимфатический капилляр* (ЛК). У взрослых крыс формируется в ворсинке тощей кишки несколько ЛК, нередко соединенных между собой анастомозами [1,11].

Таким образом, в целом гистоархитектоника кишечной ворсинки описана [2,10,11]. Однако с развитием высокоразрешающих методов электронной микроскопии появилась возможность детализировать строение кишечной ворсинки, что представляется важным для понимания как функциональных особенностей кишечного эпителия, так и развития ряда патологий, связанных с обменными процессами, транспортом липидов, лимфообразованием, иммунной защитой и другими. Поэтому мы поставили своей целью с помощью комплекса электронно-микроскопических методов детализировать особенности микроангиоархитектоники кишечной ворсинки и проанализировать функциональную роль микроокружения лимфатического капилляра в процессе образования лимфы.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 30-ти белых крысах линии *Wistar* комплексом электронно-микроскопических методов. Во время эксперимента соблюдались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», 1977 г. Все манипуляции проводились в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотренным вариантом 2000 г. В работе использовался метод классический сканирующей электронной микроскопии и сканирующей электронной микроскопии с помощью микроскопа «*Quanta 250*» (FEI), оборудованного встроенным ультратомом «*GATAN*» и детектором обратно рассеянных электронов.

Сканирующая электронная микроскопия выполнялась по стандартной методике, описанной в [2]. Образцы фиксировались в 1%-ном глутаровом альдегиде, отмывались кокадилатным буфером, затем постфиксировались в 1%-ном редуцированном OsO_4 [3], снова отмывались буфером и обрабатывались в 0,3%-ном растворе тиокарбогидразида. Затем образцы снова обрабатывались редуцированной четырехокисью осмия для усиления контраста мембран, обезвоживались спиртами восходящей концентрации и в абсолютном ацетоне, по 10 минут в каждом из растворов с трехкратной сменой. Образцы для сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов корродировались в 20%-ном растворе KOH , промывались в воде. Все образцы высушивались в углекислоте путем перехода через критическую точку [2]; монтировали на предметный столик; напыляли сплавом золота и палладия в аппарате *Eico-111-B* и просматривали в сканирующем электронном микроскопе *Hitachi-S-405 AS*.

Для исследования в микроскопе «*Quanta 250*» (ускоряющее напряжение в 1,5 кВ) обезвоженные образцы заключались в эпоксидную смолу. Далее анализ проводился в соответствии с методом, описанным в [8]. После заливки образец наклеивался на держатель сканирующего электронного микроскопа, затачивался на ультратоме в виде пирамидки, на полученную поверхность образца напылялся слой золота, после чего образец помещался в сканирующий электронный микроскоп. Далее образец отжигался и сканировался узким пучком электронов. Обратно рассеянные электроны улавливались детектором и строилось изображение. Серийные изображения получались после каждого среза слоя смолы толщиной в 70 нм и запоминались компьютером.

Результаты и их обсуждение. У взрослых крыс в начальном отделе тонкой кишки ворсинки плоские, располагаются перпендикулярно оси кишки и имеют вид половины листка дерева без ножки и основания с округлыми краями. Рельеф поверхности ворсинок неровный и определяется группами высоко поляризованных клеток однослойного призматического эпителия (рис. 1, а).

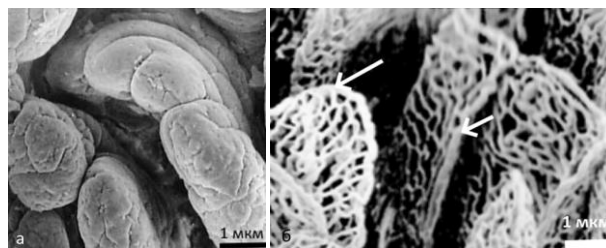


Рис. 1. Кишечная ворсинка крысы:
а – листовидная форма, СЭМ. Бар 1 мкм;
б – микроциркуляторное русло: стрелка –
ветви приносящей артериолы. СЭМКП. Бар 1 мкм

Эпителий лежит на слое хорошо выраженной базальной мембраны. Она представляет собой полосу фибриллярного материала. Известно, что эта область богата гликопротеинами [5]. В базальной мембране встречаются редкие поры, размеры которых варьируют от 500 нм до 2 мкм в диаметре. В непосредственной близости от базальной мембраны, а также в отверстиях пор локализуются отростки дендритных клеток (рис. 2). Существует предположение, что базальная мембрана возникает *de novo* без перфораций, которые появляются позднее в результате миграции клеток, прохождения инертного материала, а также связаны с наличием псевдоподий эпителиальных клеток, пересекающих мембрану для контакта с мезенхимными клетками. Наши наблюдения показывают, что основная роль в формировании перфораций в базальной мембране кишечной ворсинки принадлежит дендритным клеткам, а также отросткам энтероцитов. Непосредственно под базальной мембраной располагается подэпителиальная сеть кровеносных капилляров. Она берет начало от дугообразных ветвей приносящей артериолы, идущих по краям «гребней» ворсинки к ее основанию. Капилляры образуют плоское однослойное сплетение с петлями неправильной формы на боковых поверхностях ворсинки, непосредственно под эпителиальным слоем (рис. 1, б). Стенка капилляра на поперечном срезе образована 1-2 эндотелиальными клетками и перицитами, лежащими на базальной мембране. Эндотелий имеет редкие микроворсинки, обращенные в просвет микрососуда (рис. 2).

В средней трети ворсинки в ее центральной зоне расположены 1-3 слепо начинающихся ЛК. Их эндотелий не имеет базальной мембраны. Вокруг них в непосредственной близости расположены кучками по 3-4 гладкомышечные клетки (ГМК), связанные между собой щелевыми соединениями. Они лежат спирально и образуют сеть за счет клеток-перемычек (рис. 2). К ГМК подходят нервные окончания.

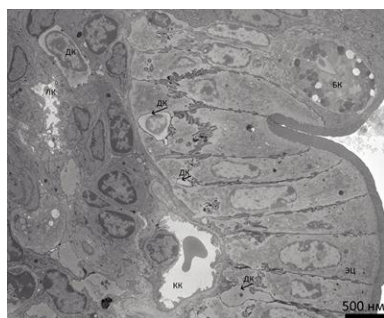


Рис. 2. Срез кишечной ворсинки начального отдела тонкой кишки крысы в верхней трети: ЛК – лимфатический капилляр, КК – кровеносный капилляр, ДК – дендритная клетка. СЭМ. Бар 500 нм

Дендритные клетки в большом количестве локализуются между энтероцитами. Это большие структуры до 20 мкм в диаметре, неправильной формы, гомогенным матриксом низкой электронной плотности и многочисленными отростками, часть из

которых формирует с энтероцитами плотные соединения (рис. 3).

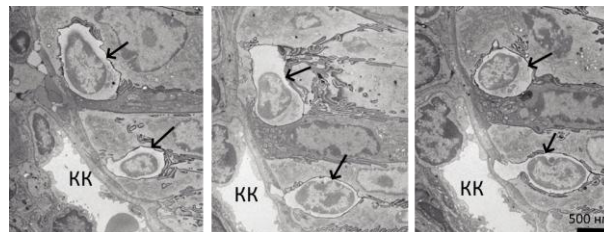


Рис. 3. Отросток дендритной клетки проходит через базальную мембрану кишечного эпителия: КК – кровеносный капилляр. СЭМ, серийные срезы. Бар 500 нм.

Лимфатический капилляр окружают также множество инфильтрированных гемопоэтических клеток – эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также дендритных клеток, которые обеспечивают защитный иммунитет к инфекционным агентам. Однако скопление клеточных элементов видимо также важно в процессе образования лимфы при возникновении интерстициального давления.

Лимфатический капилляр формируют эндотелиоциты, контактирующие друг с другом в адгезивных соединениях черепицеобразной формы, которые укреплены слабо развитыми плотными соединениями. На верхушке ламеллоподии эндотелиальной клетки, которая накрывает со стороны просвета сосуда межэндотелиальный контакт, имеется точечное адгезивное соединение. Показано, что оно содержит белки *LYVE 1* и *RECAM*, которые обеспечивают слабую адгезию между люменально уплощенным выростом и подлежащим участком эндотелиальных клеток (ЭК) [3]. Такое прерывное расположение плотных и адгезивных соединений сохраняется на протяжении всего лимфатического капилляра. Плазматические мембраны околоконтактных зон эндотелиальных клеток соединяются якорными филаментами с эластическими волокнами интерстиция. Лимфатические капилляры идут в подслизистый слой, где в сосуде возникают внутрипросветные клапаны.

Заключение. Таким образом, мы предполагаем, что пучки ГМК вместе с особой организацией межэндотелиальных контактов лимфатического капилляра и якорными филаментами эндотелиальных клеток в совокупности формируют структуру, способную функционировать, как клапанный механизм, обеспечивающий односторонний ток жидкости в процессе образования лимфы. Существование такого механизма предполагалось ранее. Двухклапанная система делает более понятным процесс обеспечения однонаправленного транспорта в начальных отделах лимфатиков [12]. Во время расширения терминального отдела ЛК, его просвет заполняется интерстициальной жидкостью. В этот период внутристеночные клапаны должны быть открыты, а внутрипросветные, на границе ЛК и лимфатического

посткапилляры закрыты, чтобы предотвратить протекание лимфатической жидкости проксимально. Во время сжатия ЛК внутристеночные клапаны должны быть закрыты, чтобы предотвратить выход жидкости обратно в интерстиций, в то время как внутрипросветные открыты. Из чего следует, что лимфа транспортируется в проксимальном направлении к сосудам, обладающим сократительной активностью и лимфатическим узлам. Система внутристеночных клапанов в ЛК пока описана лишь в трахее, и то только на светооптическом уровне [3]. При этом недавно было показано, что генетические мутации, которые вели к исчезновению таких контактов в лимфатическом капилляре кишечной ворсинки, препятствовали ожирению мышей [14].

Таким образом, детальный ультраструктурный анализ кишечной ворсинки позволил нам найти морфологические доказательства функциональной роли особенностей строения лимфатического капилляра (в частности системы контактов) и его микроокружения в процессе образования лимфы.

Литература / References

1. Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Безнусенко Г.В., Шишло В.К., Сесоров В.В., Казакова Т.Е., Миронов А.А. Ультраструктурные основы процесса образования лимфы // *Морфология*. 2017. Т. 151, № 2. С. 7–19 / Karelina NR, Sesorova IS, Beznusenko GV, Shishlo VK, Sesorov VV, Kazakova TE, Mironov AA. Ul'trastrukturnye osnovy protsesssa obrazovaniya limfy [Ultrastructural foundations of the lymph formation process]. *Morfologiya*. 2017;151(2):7-19. Russian.
2. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: метод. рук-во. СПб.: Наука, 1994. 400 с. / Mironov AA, Komissarchik YaYu, Mironov VA. *Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: metod. ruk-vo* [Methods of electron microscopy in biology and medicine: a methodological guide]. SPb.: Nauka; 1994. Russian.
3. Balik P., Fuxe J., Hashizume H., Romano T., Lashnits E., Butz S., Vestweber D., Corada M., Molendini C., Dejana E., McDonald D.M. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. P. 2349–2362 / Balik P, Fuxe J, Hashizume H, Romano T, Lashnits E, Butz S, Vestweber D, Corada M, Molendini C, Dejana E, McDonald DM. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J. Exp. Med.* 2007;204:2349-62.
4. Chen C.Y., Bertozzi C., Zou Z., Yuan L., Lee J.S., Lu M., Stacheliek S.J., Srinivasan S., Guo L., Vincente A., Mericko P., Levy R.J., Makinen T., Oliver G., Kahn M.L. Blood flow reprograms lymphatic vessels to blood vessels // *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2006–2017 / Chen CY, Bertozzi C, Zou Z, Yuan L, Lee JS, Lu M, Stacheliek SJ, Srinivasan S, Guo L, Vincente A, Mericko P, Levy RJ, Makinen T, Oliver G, Kahn ML. Blood flow reprograms lymphatic vessels to blood vessels. *J Clin Invest.* 2012;122:2006-17.
5. Ensari A., Marsh M.N. Exploring the villus // *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2018. Vol. 11, №3. P. 181–190 / Ensari A, Marsh MN. Exploring the villus. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2018;11(3):181-90.
6. Khan J., Islam M.N. Morphology of the Intestinal Barrier in Different Physiological and Pathological Conditions // *Histopathology*. 2012. №8. P. 133–152 / Khan J, Islam MN. Morphology of the Intestinal Barrier in Different Physiological and Pathological Conditions. *Histopathology*. 2012;8:133-52.
7. Mantani Y., Haruta T., Nishida M., Yokoyama T., Hoshi T., Kitagawa H. Three-dimensional analysis of fibroblast-like cells in the lamina propria of the rat ileum using serial block-face scanning electron microscopy // *J. Vet. Med. Sci.* 2019. Vol. 81, №3. P. 454–465 / Mantani Y, Haruta T, Nishida M, Yokoyama T, Hoshi T, Kitagawa H. Three-dimensional analysis of fibroblast-like cells in the lamina propria of the rat ileum using serial block-face scanning electron microscopy. *J. Vet. Med. Sci.* 2019;81(3):454-65.
8. Neuhaus J., Schröppel B., Dass M., Zimmermann H., Wolburg H., Fallier-Becker P., Gevaert T., Burkhardt C.J., Do H.M., Stolzenburg J.U. 3D-electron microscopic characterization of interstitial cells in the human bladder upper lamina propria // *Neurourol Urodyn.* 2018. Vol. 37, N1. P. 89–98. DOI: 10.1002/nau.23270 / Neuhaus J, Schröppel B, Dass M, Zimmermann H, Wolburg H, Fallier-Becker P, Gevaert T, Burkhardt CJ, Do HM, Stolzenburg JU. 3D-electron microscopic characterization of interstitial cells in the human bladder upper lamina propria. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):89-98. DOI: 10.1002/nau.23270.
9. Ohtani O. Three-dimensional organization of lymphatics and its relationship to blood vessels in rat small intestine // *Cell Tissue Res.* 1987. Vol. 248, №2. P. 365–374 / Ohtani O. Three-dimensional organization of lymphatics and its relationship to blood vessels in rat small intestine. *Cell Tissue Res.* 1987;248(2):365-74.
10. Schmid-Schönbein G.W. The second valve system in lymphatics // *Lymphat Res Biol.* 2003. Vol. 1. P. 25–29 / Schmid-Schönbein GW. The second valve system in lymphatics. *Lymphat Res Biol.* 2003;1:25-9.
11. Karelina N.R., Kazakova T.E., Parashuraman S., Zdorikova M.A., Dimov I.D., Seliverstova E.V., Beznousenko G.V., Mironov A.A. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption // *Histochem. Cell Biol.* 2020. Vol. 153. P. 413–429. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01851-3> / Karelina NR, Kazakova TE, Parashuraman S, Zdorikova MA, Dimov ID, Seliverstova EV, Beznousenko GV, Mironov AA. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochem. Cell Biol.* 2020;153:413-29. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01851-3>.
12. Sugimoto T., Ogata T. Scanning electron microscopic studies on the subepithelial tissue of the gastrointestinal mucosa of the rat // *Arch. Histol. and Cytol.* 1989. Vol. 52, №3. P. 257–265 / Sugimoto T, Ogata T. Scanning electron microscopic studies on the subepithelial tissue of the gastrointestinal mucosa of the rat. *Arch. Histol. and Cytol.* 1989;52(3):257-65.
13. Takeuchi H., Kitajima M., Kitagawa Y. Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99. P. 441–450 / Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y. Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells. *Cancer Sci.* 2008;99:441-50.
14. Zhang F., Zarkada G., Han J., Li J., Dubrac A., Ola R., Genet G., Boyé K., Michon P., Künzel S.E., Camporez J.P., Singh A.K., Fong G.H., Simons M., Tso P., Fernández-Hernando C., Shulman G.I., Sessa W.C., Eichmann A. Lacteal junction zippering protects against diet-induced obesity // *Science*. 2018. Vol. 361, № 6402. P. 599–603. DOI: 10.1126/science.aap9331 / Zhang F, Zarkada G, Han J, Li J, Dubrac A, Ola R, Genet G, Boyé K, Michon P, Künzel SE, Camporez JP, Singh AK, Fong GH, Simons M, Tso P, Fernández-Hernando C, Shulman GI, Sessa WC, Eichmann A. Lacteal junction zippering protects against diet-induced obesity. *Science*. 2018;361(6402):599-603. DOI: 10.1126/science.aap9331.

Библиографическая ссылка:

Димов И.Д., Кашин А.Д., Здорикова М.А., Казакова Т.Е., Карелина Н.Р., Сесорова И.С. Микроангиоархитектоника кишечной ворсинки // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 11–14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16727.

Bibliographic reference:

Dimov ID, Kashin AD, Zdorikova MA, Kazakova TE, Karelina NR, Sesorova IS. Mikroangioarkhitektonika kishechnoy vorsinki [Microangioarchitectonics of intestinal villi]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:11-14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16727. Russian.

УДК: 616-021.3

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16732

ТИП ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СЕМЬЕ – ФАКТОР РИСКА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Р.В. МАЙОРОВ, Е.В. НЕЖДАНОВА, И.В. ОЗЕРОВА

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – оценить тип установившихся взаимоотношений в семье часто и эпизодически болеющих детей школьного возраста. *Материалы и методы исследования.* Обследовано 2040 школьников, часто или эпизодически страдающих от респираторных заболеваний. Был использован тест-опросник диагностики родительского отношения, предложенный Столиным В.В. и Варга А.Я. *Результаты и их обсуждение.* Выявлены характерные особенности взаимоотношений в тех семьях, где школьники часто страдают от респираторных заболеваний по сравнению с семьями сверстников, где дети редко переносят респираторные инфекции. Так было отмечено, что в семьях часто болеющих школьников в категории «авторитарная гиперсоциализация», достоверно чаще встречались крайние, как низкие, так и высокие, проявления признака, а также более распространен низкий уровень такого типа родительских отношений как «принятие – отвержение». Учитывая возможное негативное влияние выявленных вариантов взаимоотношений между родителем и ребенком, выявленную закономерность можно расценивать как фактор риска, снижающий резистентность ребенка. В тоже время частые респираторные заболевания детей и вызываемые ими социальные, а также психологические проблемы, выявленные психоэмоциональные изменения детей сами не могут не оказывать значимое влияние на психологический климат в семье. *Заключение.* Полученные результаты позволяют рекомендовать включение клинического психолога в профилактические программы, направленные на оздоровление диспансерной группы часто болеющих детей.

Ключевые слова: частые респираторные заболевания, взаимоотношение в семье, дети.

TYPE OF FAMILY RELATIONSHIP AS RISK FACTOR OR CONSEQUENCE OF FREQUENT RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN OF SCHOOL AGE

R.V. MAJOROV, E.V. NEZHANOVA, I.V. OZEROVA

Tver state medical University, 4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia

Abstract. *The research purpose* is to evaluate the type of relationships in the family of frequent and occasionally ill children of school age. *Materials and methods.* 2040 children of school age frequent or occasionally suffering from respiratory diseases were examined. A test questionnaire for the diagnosis of parental attitudes was used, proposed by V.V. Stolin and A.Ya. Varga. *Results and discussion.* The characteristics of relationships in families where schoolchildren often suffer from respiratory diseases compared to peer families, where children rarely tolerate respiratory infections, have been identified. It was noted that in families of often ill schoolchildren in the category of "authoritarian hypersocialization," extreme, both low and high, manifestations of the sign were reliably more common, as well as a lower level of such a type of parental relationship as "acceptance - rejected." Given the possible negative impact of the identified variants of the relationship between parent and child, the revealed pattern can be regarded as a risk factor that reduces the child's resistance. At the same time, the frequent respiratory diseases of children and the social as well as psychological problems caused by them, the revealed psychoemotional changes of children themselves cannot but have a significant impact on the psychological climate in the family. *Conclusion.* The obtained results allow us to recommend the inclusion of a clinical psychologist in preventive programs aimed at improving the health of the dispensary group of frequently ill children.

Keywords: frequent respiratory diseases, relationship in family, children.

Введение. Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей – это самая частая причина обращения к врачу в любом возрасте. При этом отдельно выделяют категорию детей, по сути своей, представляющую собой особую группу диспансерного наблюдения – *часто болеющие респираторными инфекциями дети* (ЧДБ). Их распространенность зависит от возраста детей, региона проживания, посещения организованных детских коллективов, эпидемиологического окружения и может составлять до 70% всего детского населения [1,2,6]. Все это подчеркивает медицинскую, социальную экономическую значимость данной проблемы, стимулирует поиск новых причин и характеристик, способствующих её развитию.

Одним из важнейших факторов, влияющих как на психическое, так и на физическое здоровье ре-

бенка, является характер установившихся взаимоотношений внутри семьи. Это комплексная характеристика, и во многом она зависит от характера отношения родителей к ребенку [5,7].

Принимая во внимание этот факт, было проведено исследование, направленное на выявление и оценку взаимосвязи между типом родительского отношения в семье и частотой переносимых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. В качестве объекта исследования выбраны дети школьного возраста. Также, авторами предпринята попытка анализа выявленных изменений. Анализ литературных данных показал отсутствие исследований, направленных на изучение указанных параметров у часто и эпизодически переносящих респираторные заболевания школьников, что и послужило основанием для проведения данного научного исследования.

Цель исследования – оценить тип установившихся взаимоотношений в семьях школьников, часто и эпизодически переносящих респираторные инфекции.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели авторами был использован тест-опросник диагностики родительского отношения, предложенный Столиным В.В. и Варга А.Я. [5], в соответствии с которым выделяют пять основных типов взаимоотношений между ребенком и его родителями:

1. «Принятие – отвержение»;
2. «Маленький неудачник»;
3. «Авторитарная гиперсоциализация»;
4. «Симбиоз»;
5. «Кооперация».

Получение высоких баллов по любой шкале указывает на значительное развитие указанных выше видов родительских отношений в семье, в то время как низкие значения – свидетельствуют о том, что они сравнительно слабо проявляются. При этом, в соответствии с предложенным методом, у одного обследованного могли отмечаться черты сразу нескольких «классических» типов взаимоотношения ребенка и его родителей в семье.

Работа выполнена на территории Тверской области. Все включенные в исследование были разделены на *эпизодически болеющих детей* (ЭБД) и ЧДБ. Для этого применены, ставшие уже классическими, критерии, предложенные академиком В.Ю. Альбицким. В соответствии с ними, к группе ЧДБ могут быть отнесены школьники, переносящие 4 и более респираторных заболевания в год, к группе ЭБД – относят школьников, переносящих 3 и менее респираторных инфекции за год.

Были сформулированы следующие *критерии исключения* из исследования: нежелание или невозможность родителей, законных представителей ребенка дать информированное согласие на участие в исследовании, а также отказ самого обследуемого. Всем участникам данной программы присваивался порядковый номер, для соблюдения принципа анонимности и в соответствии с Хельсинской декларацией 1983 г. о правах пациента.

В исследование были включены 2040 школьников, которые были разделены на 2 группы в соответствии с возрастом:

1) Дети младшего школьного возраста (7-11 лет). В нее вошли 954 человека. Из них в группу часто страдающих от респираторных заболеваний были отнесены 32%, в группу эпизодически переносящих респираторные инфекции – 68% обследованных. Средний возраст в данной группе – 8.9 ± 1.64 лет. Городские жители – 84,8% обследованных, сельские жители – 15,2% обследованных. Мальчики – 48,6%, девочки – 51,4%.

2) Дети старшего школьного возраста (12-17 лет). Включала в себя 1086 человек. Из них в группу часто страдающих от респираторных заболеваний были отнесены 21%, в группу эпизодически болеющих – 79%

обследованных. Средний возраст в группе 14.3 ± 2.5 лет. Городские жители – 80%, сельские жители – 20%. Мальчики – 51,3%, девочки – 48,7%.

Параметры, характеризующие тип родительского отношения, оценивались отдельно для детей младшего и старшего школьного возраста. Также сравнение выполнялось между детьми с разной частотой респираторных заболеваний.

Полученные результаты представлены в табл.

Таблица

Взаимосвязь типа родительского отношения и частоты респираторных инфекций

№ п/п	Тип родительского отношения	Выраженность признака	Младший школьный возраст, n=954				Старший школьный возраст, n=1086			
			ЧБД, n=305		ЭБД, n=649, %		ЧБД, n=228		ЭБД, n=858, %	
			%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
1	«Принятие – отвержение»	Низкие показатели	50,2*	153*	22,3	145	43,6*	99*	25,1	216
		Средние показатели	49,5*	151*	77,7	504	56,4*	129*	73,8	633
		Высокие показатели	0,3	1	0	0	0	0	1,1	9
2	«Авторитарная гиперсоциализация»	Низкие показатели	55,8*	170*	21,8	141	43,6*	99*	21,8	187
		Средние показатели	27,1*	83*	74,1	481	36,6*	84*	72,7	624
		Высокие показатели	17,1*	52*	4,1	27	19,8*	45*	5,5	47
3	«Симбиоз»	Низкие показатели	38,3	117	32	208	30	68	33,9	291
		Средние показатели	54,7	167	55,8	362	60	137	54,7	469
		Высокие показатели	7	21	12,2	79	10	23	11,4	98
4	«Маленький неудачник»	Низкие показатели	70,7	216	80,7	524	67,3	154	71,8	616
		Средние показатели	19,2	59	13,7	89	18,2	41	22,1	190
		Высокие показатели	10,1	30	5,6	36	14,5	33	6,1	52
5	«Кооперация»	Низкие показатели	4,3	13	7,9	51	10,9	25	8,2	70
		Средние показатели	51,8	158	55,9	363	45,5	104	49,1	421
		Высокие показатели	43,9	134	36,2	235	43,6	99	42,7	367

Примечание: * – $p < 0.05$ при сравнении между группами школьников одного возраста часто и эпизодически страдающих от респираторных заболеваний

Для статистической обработки данных применены показатели непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни. Также определялся коэффициент корреляции – r .

Результаты и их обсуждение. Как видно из представленной таблицы, в категории «Авторитарная гиперсоциализация», в группе часто страдающих от респираторных заболеваний достоверно чаще встречались крайние, как низкие, так и высокие, значения показателя. Авторы методики указывают, что большое количество баллов, набранных по шкале «Авторитарная гиперсоциализация» часто связано со склонностью одного из родителей задавать ребенку строгие дисциплинарные рамки и требовать от него безоговорочного, тоталитарного повиновения и подчинения. Низкие баллы по шкале «Авторитарная гиперсоциализация», говорят о том, что контроль действий ребенка со стороны родителя минимален, недостаточен. И тот и другой вариант могут крайне негативно сказаться на психическом здоровье ребенка и, безусловно, свидетельствуют о плохих педагогических способностях родителей [5,7].

Кроме того, в семьях школьников, в которых дети часто страдали от респираторных заболеваний, достоверно чаще наблюдался низкий уровень значений по шкале «принятие – отвержение» (43,6–50,2% в зависимости от возрастной группы). В то же время в семьях сверстников, редко переносящих респираторные инфекции, такой показатель отмечался только у 22,3–25,1% обследованных.

В соответствии с предложенным авторами методом, низкие баллы по указанному показателю говорят о том, что взрослый испытывает по отношению к своему ребенку в основном только негативные чувства, например, досаду, раздражение, злость, возможно даже ненависть. Такой взрослый считает ребенка неудачником, низко оценивает его способности, не верит в его будущее, и нередко своим отношением подавляет школьника [5].

Также при анализе полученных данных, выявлена связь между значением показателя по шкале «принятие – отвержение» и частотой выявленных респираторных инфекций. Выявленная зависимость носила характер отрицательной корреляции ($r=-0,44$).

По остальным типам и шкалам родительского отношения не было выявлено статистически достоверных различий при сравнении между выделенными группами школьников.

Таким образом, выявлены характерные, статистически значимые особенности взаимоотношений в тех семьях, где школьники часто страдают от респираторных заболеваний по сравнению с семьями их сверстников, где дети редко переносят респираторные инфекции.

Первый взгляд на полученные результаты вызывает предположение, что подобный тип взаимоотношений является одной из первопричин, снижающий в итоге общую резистентность и способствующий подъёму заболеваемости ребенка. Но исследования,

ранее проведенные авторами, показывают, что частые респираторные заболевания сопровождаются целым рядом психоэмоциональных особенностей самого ребенка. Так частые респираторные инфекции у школьников ассоциируются с комплексными изменениями психических и эмоциональных параметров, например, с увеличением уровней негативных переживаний и тревожности. Так, авторами была выявлена корреляционная зависимость между высокими показателями негативных переживаний, тревожности, и изменениями иммунного статуса: снижением уровня $CD16+$, $CD4+$, $CD3+$, HCT -теста, $IFN-\gamma$, а также с повышением уровня цитокина $TNF-\alpha$ и иммуноглобулина G . Это свидетельствует о том, что имеют место комплексные психоиммунологические изменения, ассоциированные с ЧБД [3,4].

Таким образом, вероятным является предположение, что выявленные особенности взаимоотношений в семье детей, часто страдающих от респираторных инфекций, могут быть вторичными.

Учитывая возможное отрицательное влияние установленных вариантов взаимоотношений между ребенком и родителем, выявленную закономерность можно расценивать как фактор риска, снижающий общую устойчивость ребенка к инфекционным заболеваниям. В то же время частые респираторные заболевания детей и вызываемые ими социальные, а также психологические проблемы, выявленные комплексные психоиммунологические изменения у школьников – не могут не оказывать значимого влияния на психологический климат в семье и быть причиной особенностей, сформировавшихся в них отношений.

Заключение. Выявлены характерные особенности взаимоотношений в тех семьях, где школьники часто страдают от респираторных заболеваний по сравнению с семьями сверстников, где дети редко переносят респираторные инфекции.

Учитывая возможное негативное влияние выявленных вариантов взаимоотношений между родителем и ребенком, установленную закономерность можно расценивать как фактор риска, снижающий резистентность ребенка. В тоже время частые респираторные заболевания детей и вызываемые ими социальные, а также психологические проблемы, психоэмоциональные изменения детей – сами не могут не оказывать значимого влияния на психологический климат в семье.

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение клинического психолога в профилактические программы, направленные на оздоровление диспансерной группы ЧБД.

Литература / References

1. Альбицкий В.Ю., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород: НГМА, 2003 / Al'bitskiy VYu, Kamaev IA, Ogneva ML. Chasto boleyushchie deti [Frequently ill children]. N. Novgorod: NGMA; 2003. Russia.
2. Белоусов Д.Ю. Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков // Педиатрическая фармакология. 2014. №2. С. 25–37 / Belousov DYU. Ekonomicheskiy analiz vaktinopro-

filaktiki grippa u detey i podrostkov [Economic analysis of influenza vaccination in children and adolescents]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;2:25-37.

3. Михайленко А.А., Черешнев В.А., Майоров Р.В. Анализ психических и личностных особенностей у детей с частыми респираторными инфекциями // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2011. N 3. С. 58–61 / Mikhaylenko AA, Chereshnev VA, Mayorov RV. Analiz psikhicheskikh i lichnostnykh osobennostey u detey s chastymi respiratornymi infektsiyami [Analysis of mental and personal characteristics in children with frequent respiratory infections]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2011;3:58-61. Russian.

4. Михайленко А.А., Черешнев В.А., Майоров Р.В. Психоиммунологические особенности детей с частыми респираторными инфекциями // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012. N 4. С. 98–101 / Mikhaylenko AA, Chereshnev VA, Mayorov RV. Psikhoinmunologicheskie osobennosti detey s chastymi respiratornymi in-

fektsiyami [Psychoimmunological features of children with frequent respiratory infections]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2012;4:98-101. Russian.

5. Психологические тесты / под ред. А.А. Карелина. М., 2000 / *Psikhologicheskie testy. pod red. A.A. Karelina* [Psychological test. edited by A.A. Karelin]. Moscow; 2000. Russian.

6. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: Гэотар-медиа, 2006 / Romantsev MG, Ershov FI. Chasto boleyushchie deti: sovremennaya farmakoterapiya [Frequently ill children: modern pharmacotherapy]. Moscow: Geotar-media; 2006. Russian.

7. Ткачева В.В. Семья ребенка с отклонениями в развитии: Диагностика и консультирование. М.: Изд-во «Книголюб», 2008 / Tkacheva VV. Sem'ya rebenka s otkloneniyami v razvitii: Diagnostika i konsul'tirovanie [Family of a child with developmental disabilities: Diagnosis and counseling]. Moscow: Izd-vo «Knigo-lyub»; 2008. Russian.

Библиографическая ссылка:

Майоров Р.В., Нежданова Е.В., Озерова И.В. Тип взаимоотношений в семье – фактор риска или следствие частых респираторных заболеваний у детей школьного возраста // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 15–18. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16732.

Bibliographic reference:

Mayorov RV, Nezhdanova EV, Ozerova IV. Tip vzaimootnosheniy v sem'e – faktor riska ili sledstvie chastykh respiratornykh zabolevaniy u detey shkol'nogo vozrasta [Type of family relationship as risk factor or consequence of frequent respiratory diseases in children of school age]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:15-18. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16732. Russian.

УДК: 616.361-089-07

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16648

БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ: ПОЗИТИВНЫЕ И НЕГАТИВНЫЕ СТОРОНЫ

Э.П. МАМЕДОВА, Р.Т. МЕДЖИДОВ, Р.Р. КУРБАНИСМАИЛОВА, У.А. НАСИБОВА

*ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ,
пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия*

Аннотация. Цель исследования – уточнить и систематизировать позитивные и негативные стороны билиарной декомпрессии при синдроме обструктивного холестаза. **Материалы и методы исследования.** Исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 192 пациентов синдромом обструктивного холестаза. Опухолевой этиологии синдром обструктивного холестаза имелся у 94 (48,9%) пациентов, доброкачественного генеза – 98 (51,1%). Желтуха легкой степени отмечена в 11,3% наблюдениях, средней тяжести – 29,9% и тяжелой степени – 58,8% случаях. Двухэтапная тактика лечения предпринята в 114 (59,3%) наблюдениях, одноэтапная в 78 (40,7%) случаях. На втором этапе хирургическое лечение проведено 94 (82,4%) пациентам, без операции с наружным желчным свищом выписаны 20 (17,6%). **Результаты и их обсуждение.** Осложнения при двухэтапном хирургическом лечении отмечены в 12,3% наблюдениях, летальность – 3,4%, а в группе раннего оперативного вмешательства 9,1 и 2,6% соответственно. Синдром быстрой декомпрессии билиарного тракта развился в 23,4% случаях, холангит, ассоциированный с эндобилиарными вмешательствами, имел место в 19,3% случаях. В наблюдениях с одномоментным разрешением холестаза инфекционные осложнения отмечены у 24,3% пациентов. Специфические осложнения, связанные с установкой дренажа в билиарном тракте, имелись у 9,6% пациентов. Синдром нарушения водно-солевого обмена отмечен в 45,6% случаях, ремоделирование пищеварения были у 58,7 пациентов, 30-суточная летальность составила 3,2%. **Заключение.** В постдекомпрессионной фазе билиарного тракта необходимо учитывать возникновение ранних и поздних патологических состояний и проводить профилактические мероприятия по их предупреждению.

Ключевые слова: синдром обструктивного холестаза, билиарная декомпрессия, патологические синдромы, постдекомпрессионный период, ремоделирование пищеварения, осложнения.

BILIARY DECOMPRESSION: POSITIVE AND NEGATIVE ASPECTS

E.P. MAMEDOVA, R.T. MEDZHIDOV, R.R. KURBANISMAILOVA, U.A. NASIBOVA

*FSBEI HE "Dagestan State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Lenin square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia*

Abstract. The research purpose was to clarify and systematize the positive and negative aspects of biliary decompression in obstructive cholestasis syndrome. **Material and methods.** The study is based on an analysis of the results of examination and treatment of 192 patients with obstructive cholestasis syndrome. Tumor etiology obstructive cholestasis syndrome was present in 94 (48.9%) patients, benign genesis - 98 (51.1%). Mild jaundice was observed in 11.3% of cases, moderate severity – 29.9%, and severe severity – 58, 8% of cases. Two-stage treatment tactics were undertaken in 114 (59.3%) cases, one-stage in 78 (40.7%) cases. At the second stage, surgical treatment was performed for 94 (82.4%) patients; 20 (17.6%) were prescribed without surgery with an external biliary fistula. **Results.** Complications in two-stage surgical treatment were noted in 12.3% of cases, mortality - 3.4%, and in the group of early surgical intervention 9, 1% and 2, 6%, respectively. Syndrome of rapid decompression of the biliary tract developed in 23.4% of cases, cholangitis associated with endobiliary interventions occurred in 19.3% of cases. In observations with simultaneous resolution of cholestasis, infectious complications were noted in 24.3% of patients. Specific complications associated with the installation of drainage in the biliary tract were present in 9.6% of patients. Disorder of water-salt metabolism was noted in 45, 6% of cases; remodeling of digestion was observed in 58.7 patients. Daily mortality rate was 30 (3.2%). **Conclusion.** In the post-decompression phase of the biliary tract, it is necessary to take into account the occurrence of early and late pathological conditions and take preventive measures to prevent them.

Keywords: obstructive cholestasis syndrome, biliary decompression, pathological syndromes, post-decompression period, remodeling of digestion, complications.

Пациенты с синдромом обструктивного холестаза с каждым годом становятся больше из-за увеличения частоты желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее осложнений, роста онкологических воспалительных и паразитарных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) [1,4,8,9,11,12]. Большинство пациентов поступает в хирургические стационары с тяжелой формой синдрома обструктивного холестаза (СОХ), при которой необходимо определить лечебно-диагностическую тактику в первые часы с момента поступления в клинику [1,2,4,8,10,25].

В данной ситуации разрешения холестаза в один этап предоставляется весьма сложной задачей и большинство хирургов дают предпочтение двухэтапной тактике [1,2,12,17,18,25].

При этом первым этапом, как правило, выполняют декомпрессию билиарного тракта миниинвазивным способом и получают комплексную консервативную терапию в условиях реанимационного отделения [1,2,3,4,6,8,12]. Для билиарной декомпрессии чаще всего используют ante- и ретроградные способы декомпрессии билиарного тракта (БТ) под лучевой и эндоскопической навигацией [1,7,10,12,13,18,19,21,24].

После декомпрессии БТ у пациентов с СОХ тяжелой степени значительно улучшается общее состояние, функции печени, иммунный статус, снижаются проявления эндотоксикоза, а также существенно снижаются послеоперационные осложнения [1,4,6,8,12,15-17].

В то же время имеются негативные стороны билиарной декомпрессии, возникновение которых зависят от разных причин и развиваются в ближайшем и отдаленном постдекомпрессионном периодах [4-6,11,20,22].

В литературе имеются указания на развитие в постдекомпрессионном периоде таких патологических состояний, как: синдром быстрой декомпрессии БТ, дренаж-ассоциированные осложнения, панкреатит [4-7,13,16]. Однако имеются и другие патологические состояния, которые возникают после декомпрессии БТ малоинвазивным способом и не нашли широкое освещение в литературе.

Цель исследования – уточнить и систематизировать позитивные и негативные стороны билиарной декомпрессии при СОХ.

Материалы и методы исследования. Исследование основано на анализе сведений о 192 пациентов с СОХ, которым в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ выполнены различные варианты декомпрессии БТ. СОХ опухолевого генеза имелся у 94 (48,9%) пациентов, доброкачественного генеза – 98 (51,1%). В подгруппу с СОХ доброкачественного генеза (98 чел.) вошли пациенты, в основном, с холедохолитиазом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру патологии внепеченочных желчных путей (n=98)

Характер билиарной патологии	Число пациентов	
	Абс.	%
ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз, холестаз	28	28,5
ЖКБ, острый холецистит, холедохолитиаз, билиарный панкреатит, холестаз	20	20,4
ЖКБ, острый холецистит, перивезикальный абсцесс, холедохолитиаз, холангит, холестаз	14	14,2
ЖКБ, острый холецистит, стеноз БДС, холестаз	14	14,2
ПХЭС, холедохолитиаз, холестаз	10	10,4
ЖКБ, острый холецистит, стеноз БДС, билиарный панкреатит, гнойный холангит, холестаз	8	8,2
Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), травматическое повреждение ЖП со стриктурой	4	4,1
ИТОГО:	98	100

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в данной выборке преобладали пациенты с тяжелой сочетанной патологией желчных путей и смежных органов. У 30,0% пациентов проблемы пассажа желчи в кишечник не были решены при первой операции.

Среди пациентов с СОХ опухолевого генеза преобладали случаев с дистальной обструкцией БТ (табл. 2).

Сопутствующие заболевания, существенно повышающие операционно-анестезиологический риск, имелись у 76,8% пациентов. Желтуха легкой степени отмечена в 11,3% наблюдениях (билирубин до 85 мкмоль/л), средней тяжести – в 28,9% (билирубин 86-169 мкмоль/л) и тяжелой степени – в 58,8% (билирубин выше 170 мкмоль/л). Легкая степень тяжести эндотоксикоза имела в 18 (9,3%) случаях, средней тяжести – в 60 (31,2%), тяжелой степени – в 76 (39,0%)

и полиорганная недостаточность – в 8 (4,3%) случаях.

Таблица 2

Распределение пациентов с холестазом опухолевого генеза в зависимости от уровня обструкции БТ (n=94)

Уровень обструкции БТ	Число пациентов	
	Абс.	%
Периаппулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, холестаз	54	57,6
Опухоль желчного пузыря, центральная обструкция БТ, холестаз	16	17,0
Опухоль желчных протоков хиларной локализации, проксимальная обструкция БТ, холестаз	14	14,8
Метастатическое поражение перихоледохиальных лимфоузлов с прорастанием желчных протоков, холестаз	10	10,6
ИТОГО:	94	100

Двухэтапная тактика лечения СОХ предпринята в 114 (59,3%) наблюдениях. Из них пациенты с доброкачественной окклюзией БТ составили 40 (35,0%), а опухолевой – 74 (65,0%). Распределение пациентов в зависимости от принятой лечебной тактики представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от характера первого этапа операции (СОХ средней и тяжелой степени, n=114)

Характер первого этапа	Холестаз Доброкачественного генеза		Холестаз опухолевого генеза	
	Число пациентов		Число пациентов	
	Абс.	%	Абс.	%
Холецистостомия из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием	21	52,5	33	44,4
Холецистостомия под УЗ-навигацией	6	15,0	-	-
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с полным наружным отведением желчи	5	12,5	29	39,4
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с Наружновнутренним отведением желчи	2	5,0	8	10,8
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), стентирование терминального отдела БТ	6	15,0	4	5,4
ИТОГО:	40	100	74	100

Из представленных в таблице данных видно, что наиболее часто с целью декомпрессии БТ, хирурги применяют центральный доступ к билиарному тракту (52,6%). Частое его применение связано с тем, что он наиболее простой для наружного отведения желчи, при дистальной обструкции БТ.

Одномоментные оперативные вмешательства для внутреннего отведения желчи были проведены в 78 (40,7%) наблюдениях. Холецистэктомия (ХЭ), холедохолитотомия (ХЛТ), холедоходуоденоанастомоз (ХДА) из широкой лапаротомии (ШЛ) проведены – в

22 (28,9%) случаях; ХЭ + ХЛТ + наружное дренирование (НД) БТ – в 20 (20,6%); ХЛТ + ХДА из ШЛ – в 6 (7,8%); ХЛТ + НД БТ из ШЛ – в 2 (2,6%); ХЭ + ХЛТ + *трансдуоденальная папиллосфинктеротомия* (ТД ПСТ) из ШЛ – в 2 (2,6%); *холецистодуоденостомия* (ХДС) из ШЛ – 4 (5,2%); операция Монастырского из ШЛ – в 12 (15,6%); *стентирование желчных протоков* (СЖП) с *наружно-внутренним отведением желчи* (НВОЖ) из ШЛ – в 10 (11,7%) наблюдениях.

На втором этапе лечения СОХ выполнены следующие оперативные вмешательства: лапароскопическая ХЭ – 8 (7,0%); ХЭ + ХЛТ + ХДА из ШЛ – 28 (24,5%); ПДР – 30 (26,7%); ХЭ + *резекция печени* (РП) + *резекция желчного пузыря* (РЖП) + *бигепатикоеюностомия* (БГЕА) – 8 (7,0%); *резекция ЖП + БГЕА* – 10 (8,7%); операция Монастырского – 8 (7,0%); операция Монастырского + *гастроэнтероанастомоз* – 2 (1,7%). В 20 (17,6%) наблюдениях пациенты были выписаны с полным наружным отведением желчи из-за распространенности опухолевого процесса и тяжелого общесоматического состояния, им не предоставлялось возможным выполнение оперативного вмешательства, направленного на внутреннее отведение желчи.

Всем пациентам при поступлении и в динамике выполняли клинические и биохимические анализы крови и мочи, УЗИ брюшной полости. По показаниям проводили МРТ, МСКТ, гастродуоденоскопию, РХПГ, рентгенконтрастные исследования ЖКТ, рентгенологические исследования грудной клетки, спирометрию, ЭКГ, колоноскопию, лапароскопию. Лучевая навигация при проведении декомпрессии БТ проводилась с использованием С-дуги. При проведении дренирования БТ использованы расходные материалы и инструментарий фирмы «СООК».

Статистическая обработка материала проведена с помощью статистических пакетов программ *Statistical* – 6.0. При этом вычисляли среднее арифметическое значение M и стандартное отклонение σ , t – критерий Стьюдента и Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждения. На 2-3-е сутки после декомпрессии БТ пациенты отмечали улучшение общего состояния, уменьшение болевого синдрома и кожного зуда. При сопутствующем холангите прогрессивно снижалась температура тела, имелся значительный детоксикационный эффект, происходило снижение показателей общего количества лейкоцитов, маркеров холестаза, общего билирубина, мочевины и креатинина.

Средние сроки нормализации клинико-лабораторных показателей пациентов с СОХ в зависимости от варианта декомпрессии БТ представлены в табл. 4.

Из представленных данных видно, что среди пациентов, оперированных в один этап, значительно быстрее происходит нормализация оттока желчи, устраняется холестаз, имеется более ускоренный детоксикационный эффект.

Стало быть, раннее оперативное вмешательство, исходя из полученных данных, более эффективное,

чем длительное билиарное дренирование. Однако следует отметить, что двухэтапная тактика лечения СОХ, как правило, используют при тяжелых формах холестаза. Операции, проводимые на фоне тяжелой формы желтухи сопряжены с высоким риском осложнений (54-60%) и летальности (9,8-15%). Поэтому более оправданным, на наш взгляд, является двухэтапное лечение пациентов с тяжелой формой желтухи. Осложнения при двухэтапном хирургическом лечении СОХ среди пациентов, включенных в данное исследование были отмечены в 12,3% наблюдениях, летальность 3,4%. В группе пациентов раннего оперативного вмешательства эти показатели составили – 9,1% и 2,6% соответственно. Существенной разницы в приведенных показателях не имеются, однако при проведении оперативного вмешательства на высоте желтухи тяжелой степени была бы совершенно другая картина. Многие исследователи [9,14] высказывают мнение о предпочтительности продолжительной декомпрессии БТ перед операцией.

Таблица 4

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей пациентов с СОХ в зависимости от варианта декомпрессии БТ ($M \pm \sigma$), сутки

Показатели	Декомпрессия БТ мининвазивным способом ($n=114$)	Внутреннее отведение желчи из широкой лапаротомии ($n=78$)	p, df $df=190$
$t \text{ } ^\circ\text{C}$	$4,2 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,3$	$>0,05$
Общее количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	$13,4 \pm 1,72$	$9,3 \pm 0,2$	$<0,05$
ЛИИ	$7,4 \pm 1,3$	$6,2 \pm 0,2$	$>0,05$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$15,6 \pm 3,2$	$16,9 \pm 4,2$	$<0,05$
Щелочная фосфатаза (UL)	$24,6 \pm 9,1$	$19,7 \pm 7,2$	$>0,05$
АсАТ (UL)	$27,4 \pm 9,1$	$18,8 \pm 4,3$	$<0,05$
АлАТ (UL)	$23,6 \pm 7,1$	$17,9 \pm 4,7$	$>0,05$
Мочевина (мкмоль/л)	$21,4 \pm 3,8$	$16,2 \pm 4,2$	$<0,05$
Креатинин (мкмоль/л)	$23,1 \pm 4,5$	$13,3 \pm 5,2$	$>0,05$

Наряду с несомненными положительными результатами билиарной декомпрессии при СОХ имеются и негативные стороны, которые безусловно нужно учитывать при лечении пациентов с данной патологией.

Некоторые из них возникают в ранние сроки, а другие – в поздние. К ранним относятся: синдром быстрой декомпрессии БТ, дренаж-ассоциированные специфические осложнения, инфекционные осложнения (холангит), связанные со стентированием БТ, дополнительными эндобилиарными вмешательствами.

Синдром быстрой декомпрессии БТ развился в 45 (23,4%) наблюдениях из 192 пациентов, включенных в настоящее исследование. Среди пациентов, которым применена двухэтапная хирургическая тактика, он имел место в 39 (34,2%) случаях, а в наблюдениях раннего оперативного вмешательства – 6 (7,7%) случаях. Все пациенты с холестазом тяжелой

степени и небольшой процент средней степени тяжести. В 84,4% случаях имелся холестаз опухолевого генеза, а в 15,6% доброкачественного характера.

По имеющимся данным желчная гипертензия, холестаз вызывают тяжелые морфофункциональные изменения печени, которые приводят к быстрому развитию печеночной недостаточности [6,9,10]. После декомпрессии БТ из-за резкого перепада давления в желчных капиллярах происходит редукция портального кровотока и вследствие чего дезорганизация и диссоциация печеночных клеток. Более того, имеются данные, в которых наиболее вероятной причиной развития синдрома быстрой декомпрессии БТ считают повреждения гепатоцитов за счет перекисного окисления липидов [6]. В связи с этим необходима антиоксидантная защита гепатоцитов на фоне гепатотропной терапии после декомпрессии БТ по поводу СОХ.

Синдром быстрой декомпрессии БТ часто развивается в случаях опухолевой окклюзии БТ, при котором имеет место более длительный холестаз, и желчная гипертензия и дилатация протоков имеет выраженный характер. Анализ случаев развития данного синдрома среди пациентов, оперированных в один этап, показал, что он может развиваться при формировании широкого БДА у пациентов с желтухой средней степени тяжести.

В связи с этим в профилактике синдрома быстрой декомпрессии БТ имеет немаловажное значение дозированная, или фракционная декомпрессия, направленная на снижение темпа желчеоттока.

К предикторам, указывающим на развитие синдрома быстрой декомпрессии БТ, относятся – ухудшение состояния пациентов, признаки энцефалопатии, нарастание желтухи, показателей билирубина, мочевины, креатинина, трансаминаз, изменение характера отделяемой по дренажу желчи, жидкостные скопления в околопеченочной зоне по данным УЗИ.

Вторым по частоте возникновения в раннем постдекомпрессионном периоде осложнением является холангит, ассоциированный со стентированием и неоднократными эндобилиарными вмешательствами. Данное осложнение в наших наблюдениях имело место у 22 (19,3%) пациентов. Оно чаще отмечается у пациентов с наружновнутренним чреспеченочным дренированием БТ (45,4%), которое было ликвидировано путем перевода на наружное отведение желчи. Причина инфицирования БТ – рефлюкс-содержимое двенадцатиперстной кишки по дренажной трубке. В двух наблюдениях процесс носил затяжной характер, развивался билиарный сепсис и пациенты умерли. Обсемененности желчи микроорганизмами при эндобилиарных вмешательствах нередкое явление. По данным некоторых авторов [6,9,10] данное осложнение встречается от 18,6% до 97,1% случаях. Следовательно, должно быть динамическое исследование желчи на флору и чувствительность к антибиотикам в пост декомпрессионной фазе БТ.

В наблюдениях с одномоментным разрешением холестаза инфекционные осложнения отмечены в

19 (24,3%) случаях. В основном это рефлюкс-холангит, который наиболее часто (84,2%) имел место при ХДА, в связи с чем многие хирурги крайне редко выполняют билиодигестивные анастомозы аналогичного плана и дают предпочтение ante- и ретроградным методом дилатации БДС при его доброкачественном стенозе.

Специфические осложнения, связанные с установкой дренажа в БТ, в наших наблюдениях имелись у 11 (9,6%) пациентов: острый панкреатит – у 2, гемобилия – у 5, дислокация катетера – у 4. Все они были устранены и летальных исходов, связанных с этими осложнениями, не имелись.

Длительное билиарное дренирование имело место у 52 (45,6%) пациентов. Оно было связано с длительным периодом желтухи до декомпрессии, развитием синдрома быстрой декомпрессии БТ, инфекционными осложнениями. При этом добавляются патологические состояния, которые возникают в поздние сроки, особенно у пациентов с полным наружным отведением желчи и у пациентов, которым второй этап операции представлялся невозможным из-за распространенности опухолевого процесса и полиморбидного состояния. Основными из них были: синдром нарушения водно-солевого обмена и ремоделирование пищеварения. Синдром водно-солевых нарушений при длительном билиарном дренировании возник почти у всех пациентов. Частыми его проявлениями были: гиповолемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоремия, а также снижение концентрации бикарбонатов, магния и лития. Причиной развития синдрома является потеря жидкости, электролитов и микроэлементов с желчью при её полном наружном отведении. Концентрация электролитов и микроэлементов в желчи составляет: калий – $149,9 \pm 8,3$ мг/кг; натрий – $3907 \pm 24,3$ мг/кг; хлор – $117,6 \pm 10,4$ мг/кг; кальций – $24,38 \pm 2,13$ мг/кг; бикарбонаты – $49,8 \pm 7,6$ ммоль/л; магний – $117,8 \pm 3,6$ мг/кг; литий – $17,49 \pm 2,8$ мг/кг.

При наружном отведении желчи $656,7 \pm 13,2$ мл за сутки, потеря электролитов и микроэлементов составляет: калий – $90,44 \pm 4,3$ мг/кг; натрий – $2357 \pm 17,6$ мг/кг; хлор – $70,95 \pm 8,5$ мг/кг; кальций – $14,71 \pm 1,9$ мг/кг; бикарбонаты – $30,04 \pm 3,9$ ммоль/л; магний – $71,49 \pm 2,8$ мг/кг; литий – $10,55 \pm 1,5$ мг/кг.

Пациентам, которые поступили в клинику повторно с указанными нарушениями, проводилась их коррекция под контролем показателей плазмы крови. В 32 (61,5%) случаях выполнен второй этап операции, а 20 (38,5%) пациентов выписаны на амбулаторное лечение с соответствующими рекомендациями.

Длительный холестаз механического характера, ахолия и отсутствие панкреатического сока при дистальной опухолевой обструкции БТ вызывают довольно-таки существенные изменения в верхнем отделе ЖКТ, нарушается пищеварение, не происходит всасывание жиров, витаминов, макро- и микроэлементов [6,9], то есть происходит ремоделирование пищеварения. Данные нарушения у наших пациентов с наружным отведением желчи отмечены в 67 (58,7%)

случаях. Пациенты жаловались на боли в эпигастриальной области, тошноту, изжогу, рвоту со съеденной пищей, диарею, плохой аппетит. Имело место снижение индекса массы тела.

При гастродуоденоскопии в 59 (88,0%) случаях были выявлены эрозивно-язвенные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки. В 3-х наблюдениях отмечено гастродуоденальное кровотечение, которое было остановлено эндоскопически. Пациентам с данным синдромом проводилась противоязвенная терапия и нутритивная поддержка сбалансированными нутриентами («Берламин Модуль»).

Отмечаемые морфологические нарушения при СОХ и в последующем пост декомпрессионной фазе БТ, во многом, связаны с тем, что не происходит ошелачивание кислого содержимого желудка и связанным с ним нарушением запирающей функции пилорического жома. Во всех случаях ахолии это должны иметь ввиду и назначить пациентам временно либо постоянно, ингибиторы протонной помпы.

Среди пациентов, включенных в данное исследование (192 пациентов), 30-суточная летальность составила 3,2%. Двое пациентов умерли от билиарного сепсиса, в 2-х наблюдениях причиной явилась синдром быстрой декомпрессии БТ и двое пациентов умерло в связи с развитием специфических хирургических осложнений (перитонит).

Заключение. Синдром обструктивного холестаза с желчной гипертензией средней тяжести и тяжелой степени следует рассматривать как срочную хирургическую патологию, при которой необходимо интенсивное обследование и лечение. В данной ситуации необходимо отдать предпочтение двухэтапной тактике: декомпрессия БТ малоинвазивным способом и по улучшению состояния радикальная либо паллиативная операция, направленная на внутреннее отведение желчи. В постдекомпрессионной фазе БТ необходимо учитывать возникновение ранних и поздних патологических состояний и проводит профилактические мероприятия по их предупреждению: гепатотропная терапия, антиоксидантная защита гепатоцитов, переливания сбалансированных электролитных растворов, нутритивная поддержка сбалансированными нутриентами, введение ингибиторов протонной помпы на фоне традиционной инфузионной терапии и прием собственной желчи при отсутствии инфекционных осложнений БТ, а также нутритивная поддержка сбалансированными нутриентами тех пациентов, которым наружное отведение желчи является окончательным вариантом хирургического лечения.

Литература / References

1. Андреев А.В., Дурлештер В.М., Левешко А.И., Габриэль С.А., Токаренко Е.В. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 25–35 / Andreev AV, Durlshter VM, Leveshko AI, Gabriel' SA, Tokarenko EV. Antegradnoe biliarnoe stentirovanie v lechenii mekhanicheskoy zheltukhi [Antegrade biliary stenting in the treatment of mechanical jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(2):25–35. Russian.
2. Барванян Г.М. Выбор способа хирургической декомпрессии желчных путей при нерезектабельных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны // *Анналы хирургической гепатологии*. 2016. Т. 21,

№ 4. С. 55–61 / Barvanyan GM. Vybora sposoba khirurgicheskoy dekompressii zhelchnykh putey pri nerezektabel'nykh opukholyakh biliopankreatoduo-denal'noy zony [Choosing a method for surgical decompression of the biliary tract in unresectable tumors of the biliopancreatoduodenal zone]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016;24(4):55–61. Russian.

3. Габриэль С.А. Малоинвазивные методы диагностики и лечения обструктивных поражений желчных протоков доброкачественного генеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 2018. 25 с. / Gabriel' SA. Maloinvazivnye metody diagnostiki i lecheniya obstruktivnykh porazheniy zhelchnykh protokov dobrokachestvennogo genеза [Minimally invasive methods of diagnosis and treatment of obstructive bile duct lesions of benign origin] [disrrestation]. Krasnodar; 2018. Russian.

4. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Ветшев П.С., Дюжева Т.Г. Дифференцированный подход к изменению минимально, инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 10–24 / Gal'perin EI, Akhaladze GG, Vetshev PS, Dyuzheva TG. Differentsirovanny podkhod k izmeneniyu minimal'no, invazivnykh metodov lecheniya opukholevoy mekhanicheskoy zheltukhe [A differentiated approach to change minimally, invasive methods of treatment for malignant obstructive jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(2):10–24. Russian.

5. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Темы декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии // *Хирургия*. 2011. Т. 8. С. 33–40 / Gal'perin EI, Kotoskiy AE, Momunova ON. Temy dekompressii zhelchnykh protokov pri mekhanicheskoy zheltukhe opukholevoy etio-logii [The topic of decompression of the bile ducts in obstructive jaundice of neoplastic etiology]. *Khirurgiya*. 2011;8:33–40. Russian.

6. Дуберман Б.Л., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.М., Поздеев В.Н., Тарабукин А.В. Механическая желтуха опухолевого генеза: подходы к минимальноинвазивной декомпрессии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 36–47 / Duberman BL, Mizgirev DV, Epshteyn AM, Pozdeev VN, Tarabukin AV. Mekhanicheskaya zheltukha opukholevogo genеза: podkhody k mini-invazivnoy dekompressii [Mechanical jaundice of tumor origin: approaches to minimally invasive decompression]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(2):36–47. Russian.

7. Кит О.Н., Колесников Е.Н., Мезенцев С.С., Снежко А.В. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии*. 2017. Т. 22, № 2. С. 89–93 / Kit ON, Kolesnikov EN, Mezentsev SS, Snezhko AV. Antegradnye operatsii zhelcheotvedeniya pri mekhanicheskoy zheltukhe [Antegrade bile removal operations for mechanical jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2017;22(2):89–93. Russian.

8. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Дюжева Т.Г., Сюмарева Т.А., Магомедова Б.И. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 1. С. 61–70 / Kotoskiy AE, Glebov KG, Dyusheva TG, Syumareva TA, Magomedova BI. Retrogradnoe endoprotezirovaniye zhelchnykh protokov pri dobrokachestvennykh zabolevaniyakh organov gepatopankreatoduo-denal'noy zony [Retrograde replacement of biliary ducts in benign diseases hepatopancreatoduodenal a conflict zone]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(1):61–70. Russian.

9. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Курмансеитова Л.И., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Алиханов Р.Б., Патрушев П.В. Рентгенхирургические методы лечения рубцовых структур билиодigestивных анастомозов: вопросы для дискуссии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2017. Т. 22, № 3. С. 45–54 / Kulezneva YuV, Melekhina OV, Kurmanseitova LI, Efanov MG, Tsvirkun VV, Alikhanov RB, Patrushev PV. Rentgenkhirurgicheskie metody lecheniya rubtsovnykh struktur biliodigestivnykh anastomo-zov: voprosy dlya diskussii [X-ray surgical methods of treatment of cicatricial strictures of biliodigestive anastomoses: questions for discussion]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2017;22(3):45–54. Russian.

10. Охотников О.П., Яковлева М.В., Горбачева О.С. Рентгенохирургические вмешательства при доброкачественных билиарных структурах после холецистэктомии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 1. С. 83–91 / Okhotnikov OP, Yakovleva MV, Gorbacheva OS. Rentgenokhirurgicheskie vmeshatel'stva pri dobrokachestvennykh biliarnykh strukturakh posle kholetsistektomii [X-ray surgery for benign biliary structures after cholecystectomy]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(1):83–91. Russian.

11. Ahn S, Lee Y.S., Lim K.S., Lee J.L. Malignant biliary obstructions: Can we predict immediate post procedural cholangitis after percutaneous biliary drainage? // *Support Care Cancer*. 2013. Vol. 21, N 9. P. 2321–2326 / Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Malignant biliary obstructions: Can we predict immediate post procedural cholangitis after percutaneous biliary drainage? *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2321–6.

12. Bakens M., Van Rijssen B., Van Warden V., Besselink M.,

Boerma D., Busch O., Dejong K., Gerhards M., van Hooft J., Kenlemans Y., Klaased., Luyer M., Molenaar Q., Oor J., Schoon E., Dorcaratto D., Hogan N.M., Munoz E., Garces M., Limongelli P., Sabater L., Ortega J. Is percutaneous transhepatic biliary drainage better than endoscopic drainage in the management of jaundiced patients awaiting pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis // J. Vasc. Interv. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.12.027> / Bakens M, Van Rijssen B, Van Warden V, Besselink M, Boerma D, Busch O, Dejong K, Gerhards M, van Hooft J, Kenlemans Y, Klaased, Luyer M, Molenaar Q, Oor J, Schoon E, Dorcaratto D, Hogan NM, Munoz E, Garces M, Limongelli P, Sabater L, Ortega J. Is percutaneous transhepatic biliary drainage better than endoscopic drainage in the management of jaundiced patients awaiting pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis. J. Vasc. Interv. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.12.027>.

13. Fang Y., Gurussmy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lia H., Xie X., Wang C. Meta – analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice // Br. J. Surg. 2013. Vol. 100, N 12. P. 1589–1596 / Fang Y, Gurussmy KS, Wang Q, Davidson BR, Lia H, Xie X, Wang C. Meta – analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. Br. J. Surg. 2013;100(12):1589–96.

14. Lacono C., Ruzzenente A., Campagnaro T., Bortolasih, Valdegamberi A., Guglielmi A. Roll of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidate for pancreaticoduodenectomy or hepatic resection // Ann. Surg. 2013. Vol. 257, N 2. P. 191–204 / Lacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasih, Valdegamberi A, Guglielmi A. Roll of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidate for pancreaticoduodenectomy or hepatic resection. Ann. Surg. 2013;257(2):191–204.

15. Lai E.C., Lau S.H., Lau W.Y. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for perihilar carcinoma: Comprehensive <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.02.004> / Lai EC, Lau SH, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for perihilar carcinoma: Comprehensive <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.02.004>.

16. Leng J.J., Zhang N., Dong J.H. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis // World J. Surg. Oncol. 2014. Vol. 120. P. 272 / Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 2014;120:272.

17. Lidsky M.E., Jarnagin W.R. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center // Ann. Gastroenterol. Surg. 2018. Vol. 2, N 4. P. 304–312 / Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ann. Gastroenterol. Surg. 2018;2(4):304–12.

18. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta analysis and systematic review // World J. Surg. Oncol. 2016. Vol. 14, N 7. P. 182 / Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta analysis and systematic review. World J. Surg. Oncol. 2016;14(7):182.

19. Prachayakul V., Aswakul P. Endoscopic ultrasound guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass // World J. Gastrointest. Endosc. 2015. Vol. 7, N 1. P. 37–44 / Prachayakul V, Aswakul P. Endoscopic ultrasound guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass. World J. Gastrointest. Endosc. 2015;7(1):37–44.

20. Rupp C., Bode K., Weiss K.H., Rudolph G., Bergemann J., Kloeters – Plachky P., Chahoud F., Stremmel W., Gotthardt D.N., Saner P. Microbiological assessment of bile and. Corresponding antibiotic treatment: a stobe – compliant observational study of 1401 endoscopic retrograde cholangiographies // Medicine. 2016. Vol. 95, N10. P. e2390 / Rupp C, Bode K, Weiss KH, Rudolph G, Bergemann J, Kloeters – Plachky P, Chahoud F, Stremmel W, Gotthardt DN, Saner P. Microbiological assessment of bile and. Corresponding antibiotic treatment: a stobe – compliant observational study of 1401 endoscopic retrograde cholangiographies. Medicine. 2016;95(10):e2390.

21. Sandini M., Honselmann K.C., Birnbaum D.J., Gavazzi F., Chirica M., Wellrer U., Guilbaud T., Bolm L., Angrisani M., Moutardier V., Cereda M., Girard E., Montorsi M., Keck T., Zerbi A., Giannotti bidity after pancreaticoduodenectomy // Does elapsed. 2018. Vol. 268, N5. P. 808–814 / Sandini M, Honselmann KC, Birnbaum DJ, Gavazzi F, Chirica M, Wellrer U, Guilbaud T, Bolm L, Angrisani M, Moutardier V, Cereda M, Girard E, Montorsi M, Keck T, Zerbi A, Giannotti bidity after pancreaticoduodenectomy. Does elapsed 2018;268(5):808–14.

22. Scheufele F., Aichinger L., Jager C., Domir I.E., Scorn S., Sargut M. Erkan M., Kleeff J., Friess H., Ceyhan G.O. Effect of preoperative biliary drain nage on bacterial flora in bile of patients with perihilar cancer // Br. J. Surg. 2017. Vol. 104, N 1. P. 182–188 / Scheufele F, Aichinger L, Jager C, Domir IE, Scorn S, Sargut M, Erkan M, Kleeff J, Friess H, Ceyhan GO. Effect of preoperative biliary drain nage on bacterial flora in bile of patients with perihilar cancer. Br. J. Surg. 2017;104(1):182–8.

23. Steen W., Tseng D., Gouma D.J., de Hingh J., Evaluation of preoperative biliary drainage in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for suspected pancreatic or perihilar cancer // JOP. 2018. Vol. 19, N 1 / Steen W, Tseng D, Gouma DJ, de Hingh J, Evaluation of preoperative biliary drainage in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for suspected pancreatic or perihilar cancer. JOP. 2018;19(1).

24. Sugiyama H., Tsuyuguchi T., Sakai Y., Micata R., Yaquis., Watanabe Y., Sakamoto D., Nakamura M., Sasaki R., Snoo J., Kusakabe Y., Hayachi M., Yokosuka O. Current status of preoperative drainage for distal biliary obstruction // World J. Hepatol. 2015. Vol. 7, N 18. P. 2171–2176 / Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Micata R, Yaquis, Watanabe Y, Sakamoto D, Nakamura M, Sasaki R, Snoo J, Kusakabe Y, Hayachi M, Yokosuka O. Current status of preoperative drainage for distal biliary obstruction. World J. Hepatol. 2015;7(18):2171–6.

25. Zhang G.Y., Li W.T., Peng W.J., Li G.D., He X.H., Xu L.C. Clinical outcomes and production of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice // Oncology Letters. 2014. Vol. 7, N 4. P. 1185–1190 / Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and production of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. Oncology Letters. 2014;7(4):1185–90.

Библиографическая ссылка:

Мамедова Э.П., Меджидов Р.Т., Курбанисмаилова Р.Р., Насибова У.А. Билиарная декомпрессия: позитивные и негативные стороны // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 19–24. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16648.

Bibliographic reference:

Mamedova EP, Medzhidov RT, Kurbanismailova RR, Nasibova UA. Biliarnaya dekompressiya: pozitivnye i negativnye storony [Biliary decompression: positive and negative aspects]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:19-24. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16648. Russian.

УДК: 618.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16738

УПРАВЛЕНИЕ РЕПРОДУКЦИЕЙ: МЕЖДУ ЭТИКОЙ И МЕДИЦИНОЙ

Л.П. КИЯЩЕНКО*, С.А. БРОНФМАН**, Ф.Г. МАЙЛЕНОВА*, Л.П. ИВАНОВА***

*ФГБУН Институт философии РАН, ул. Гончарная, д. 12, стр. 1, г. Москва, 109240, Россия

**ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: Chernenko.mtu@gmail.com

***ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

Аннотация. Введение. Биоэтические, социальные, психологические и демографические последствия репродуктивных технологий пока изучены недостаточно. Для нас показалось весьма важным исследовать представления о вспомогательных репродуктивных технологиях как среди потенциальных потребителей этих услуг, так и среди тех, кто не испытывал затруднений с деторождением, но осведомлен о технологиях репродукции из СМИ и других источников. Но не менее важным представляется узнать мнение врачей о вспомогательных репродуктивных технологиях, которые, на первый взгляд, должны опираться в своих суждениях, прежде всего, на медицинские знания и опыт. **Цель работы** – проведение пилотного исследования знаний и представлений врачей разных специальностей, наиболее приближенных в своей деятельности к проблемам репродукции, однако не работающих непосредственно с больными, страдающими нарушениями в репродуктивной сфере, о вспомогательных репродуктивных технологиях. **Материалы и методы исследования.** Было проведено пилотное исследование знаний и представлений врачей разных специальностей (50 человек), наиболее «приближенных» к проблемам бесплодия (эндокринологов, урологов) о разных аспектах репродуктологической помощи с помощью опросника по представлениям о вспомогательных репродуктивных технологиях. **Результаты** пилотного опроса врачей позволяют сделать вывод о том, что уровень осведомленности о вспомогательных репродуктивных технологиях даже среди врачей близких к репродуктологии специальностей остается низким. Врачи в своих суждениях нередко опираются на циркулирующие в социуме мифы, активно поддерживаемые СМИ и не имеющие отношения к научному медицинскому знанию и практике их применения. **Выводы.** Трансфер медицинских знаний является сложным даже в медицинской среде, являющейся по своей сути мультидисциплинарной и основанной на междисциплинарном взаимодействии в интересах пациентов. Создается впечатление, что для более полного охвата и повышения эффективности медицинской помощи нуждающихся в ней больных бесплодием в России и, как следствие, повышения рождаемости, особенно важную роль может сыграть именно образовательная роль ученых и врачей-репродуктологов, способствующая развитию «мягких форм» управления репродукцией через трансфер репродуктологического знания в общество.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, репродуктология, биоэтика, зоны обмена, трансфер знаний, образовательная роль врача-репродуктолога, «мягкое право», управление репродукцией, бесплодие.

REPRODUCTION MANAGEMENT: BETWEEN ETHICS AND MEDICINE

L.P. KIYASHENKO*, S.A. BRONFMAN**, F.G. MAILENOVA*, L.P. IVANOVA***

*FGBUN Institute of philosophy of the Russian Academy of Sciences, 12 Goncharnaya Str., Moscow, 109240, Russia

**SECHENOV Moscow state medical UNIVERSITY (Sechenov University), 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russia, e-mail: Chernenko.mtu@gmail.com

***FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of health of the Russian Federation, Barricadnaya Str., 2/1, p.1, Moscow, 125993, Russia

Abstract. Introduction. The bioethical, social, psychological, and demographic consequences of reproductive technologies have not yet been sufficiently studied. It seemed very important for us to investigate the ideas about assisted reproductive technologies both among potential consumers of these services, and among those who did not experience difficulties with childbearing, but are aware of reproduction technologies from the media and other sources. But it is equally important to learn the opinion of doctors about assisted reproductive technologies, which, at first glance, should be based in their judgments, first of all, on medical knowledge and experience. **The aim of the work** was to conduct a pilot study of the knowledge and ideas of doctors of various specialties who are closest in their activities to the problems of reproduction, but do not work directly with patients suffering from disorders in the reproductive sphere, about assisted reproductive technologies. **Materials and methods of research.** A pilot study of the knowledge and ideas of doctors of different specialties (50 people), the most "close" to the problems of infertility (endocrinologists, urologists) about various aspects of reproductive care was conducted using a questionnaire on ideas about assisted reproductive technologies. The results of the pilot survey of doctors allow us to conclude that the level of awareness about assisted reproductive technologies, even among doctors close to reproductive specialties, remains low. Doctors often base their judgments on myths circulating in society that are actively supported by the media and are not related to scientific medical knowledge and the practice of their application. **Conclusions.** The transfer of medical knowledge is complex even in a medical environment that is inherently multidisciplinary and based on interdisciplinary interaction for the benefit of patients. It seems that the educational role of scientists and reproductive doctors, which contributes to the development of "soft forms" of reproduction management through the transfer of reproductive knowledge to society, can play a particularly important role in improving the coverage and effectiveness of medical care for infertility patients in need in Russia and, as a result, increasing the birth rate.

Keywords: assisted reproductive technologies, reproductology, bioethics, exchange zones, knowledge transfer, educational role of a reproductive doctor, "soft law", reproduction management, infertility.

Введение. Более половины из 8 млн. детей, рожденных с помощью *вспомогательных репродуктивных технологий* (ВРТ) за 40 лет их существования, родились в течение последних лет, поскольку технологии совершенствуются, а интенсивность предрассудков по отношению к ним у населения уменьшается [6]. Однако последнее утверждение, по нашему мнению, требует изучения и обоснования. По данным зарубежных исследований [14], примерно половина всех субфертильных людей (имеющих проблемы с деторождением, но потенциально способных стать родителями) в развитых странах стремятся преодолеть свое бесплодие с помощью медицины. Кроме того, данные исследований указывают на то, что доля таких индивидов растет, особенно в тех странах, где существуют государственные субсидии на использование ВРТ (Скандинавские страны, Израиль, Австралия и др.).

Важно отметить изменения, постепенно происходящие в системе ценностей пациентов репродуктологов и общества в целом. Так, по мнению М. Стратерн [17], сегодня можно говорить о т.н. «дисперсном родстве», которое включает желающих иметь ребенка (супружескую пару или индивида) и «помощников» в процессе создания этого ребенка (медиков, доноров, суррогатных матерей). Таким образом, различие, всегда существовавшее (поскольку всегда было усыновление) между социальным и биологическим родительством, усложнилось. Р. Сноуден [16] еще в 1983 году предложил более подробную классификацию фрагментированного родительства: «генетическая мать», «вынашивающая мать», «кормящая мать», «обобщенная мать» (сочетающая все эти функции), а также «генетический отец», «социальный отец» и «обобщенный отец».

Таким образом, можно смело утверждать, что ВРТ обеспечили переворот в понимание материнства как такового, поскольку ранее оно считалось чем-то унифицированным и цельным, но теперь разделилось на «составные части» [6].

Современная либеральная идеология демонстрирует коренной переворот в отношении к телесности, берущий начало в новоевропейской философии [1,3,10,12]. Новоевропейский человек, в отличие от человека с патриархальным сознанием, обладает правом на распоряжение собственным телом; современный человек акцентирован на автономии, чувственности, заботе о своей телесности, что отражает тенденцию индивидуализации всего образа жизни. Все это происходит на фоне жесткого подчинения субъекта социальным нормам, институциональным структурам биовласти [11,12]. Становление либеральной биоэтики во многом опирается на идею права больного распоряжаться своим телом, что составляет неотъемлемую часть его достоинства, обладать исчерпывающей информацией о его здоровье и пр. Все это указывает на структурирование нравственного сознания современного человека принципом автономии личности [10]. Этот факт коррелирует с тенденцией ограничения па-

терналистической власти врача и давления религиозных заповедей и свидетельствует о сущностном изменении сознания западного человека в сторону рациональной детерминации даже интимных сторон жизни, связанных с манипуляциями над телом и особенно ярко проявляется в сфере ВРТ.

Известно, что биоэтические, социальные, психологические и демографические последствия репродуктивных технологий, особенно в России, пока изучены недостаточно. Пока их доля в ежегодном числе рожденных в нашей стране детей невелика (не превышает 2%), а количество циклов *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО) составляет не более 951 на 1 млн. населения [8,9], но их роль, несомненно, будет расти с каждым годом в связи с чем обществу необходимо осмыслить и выработать мотивированное отношение к таким феноменам как «ребенок из пробирки», суррогатная мать, донор яйцеклеток и спермы.

К методам ВРТ относится не только ЭКО, но еще не менее 10 разных вспомогательных технологий: *интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида* (*intracytoplasmic sperm injection*) (ИКСИ); *преимплантационное генетическое тестирование* (ПГТ) эмбрионов [ранее в РФ (до 2019 года) называлось «преимплантационная генетическая диагностика» (ПГД)], которое проводится для исключения генетических наследственных заболеваний; донорские программы (донация яйцеклеток и \ или спермы, а также донорство эмбрионов при отсутствии или функциональной недостаточности собственных клеток); криоконсервация эмбрионов и половых клеток (используется для снижения количества циклов стимуляции суперовуляции у женщин в процедуре ЭКО для последующей разморозки при неудаче в предыдущих попытках ЭКО или при желании пары иметь детей спустя какое-то время (криоконсервация эмбрионов); криоконсервация половых клеток производится для их сохранения и дальнейшего использования как в ситуации «отложенного зачатия» у женщин, так и перед событиями, угрожающими будущим бесплодием, связанными с лечением онкологических заболеваний, работой в крайне неблагоприятных условиях и пр.); внутриматочные инсеминации (специально подготовленной спермой мужа, партнера или донора); суррогатное материнство (полученные с помощью ЭКО или ЭКО / ИКСИ эмбрионы генетической матери и отца вынашивает другая женщина в связи с невозможностью вынашивания генетической матерью) и некоторые другие.

ВРТ – явление не редкое в последние десятилетия. В нашей стране развитию ВРТ, особенно заметному с 2007-2009 годов, способствовала как государственная поддержка ВРТ для гетеросексуальных пар, состоящих в официальном браке (возможность получить репродуктологическую помощь в программах ОМС), так и более частое обращение за медицинской помощью пар, не сумевших самостоятельно зачать ребенка в течение года и более.

Считается, что не менее 30% бесплодия в паре связано с «мужским фактором», 30-35% – с заболеваниями репродуктивной сферы у женщин и около 35% – с проблемами у обоих партнеров [2,6,13]. Также известно, что пик потребности в репродуктивной помощи (пик обращаемости) приходится на возраст старше 30 лет (79%), причем большая доля обратившихся приходится на возраст старше 35 лет [13], что может говорить о длительном периоде активного поиска эффективного решения проблемы бесплодия.

Достаточно высокая частота встречаемости проблемы бесплодия, связанной с «мужским фактором», объясняет наибольшую востребованность среди методов вспомогательной репродукции ЭКО \ ИКСИ: если зачатия не происходит при стандартной методике оплодотворении яйцеклетки в процедуре ЭКО при помещении ее в суспензию сперматозоидов, что при нормальных показателях сперматогенеза происходит течение 2-3 часов без вмешательства извне. Эффективность ВРТ, по оценкам разных авторов, сильно зависит от основной причины бесплодия: считается, что наиболее распространены именно такие причины, при которых ВРТ заметно эффективнее других методов (непроходимость или отсутствие маточных труб, низкое качество спермы, генетические патологии эмбрионов и, как следствие, невозможность имплантации или выкидыши на ранних сроках беременности; нарушения овуляции; врожденные аномалии развития матки или ее отсутствие (врожденное или случившееся в результате хирургического лечения), однако создается впечатление, что наиболее сложные проблемы репродукции, связанные с низким качеством ооцитов (яйцеклеток) или низким овариальным резервом (как возрастного, так и наследственного характера, а также связанного с перенесенными заболеваниями или ятрогенными), а также с аспермией и глубокой тератозооспермией (наличие только патологических форм сперматозоидов в эякуляте) не могут дать надежду паре (или индивиду) иметь генетически родственное потомство [2,8,6]. Однако донорские программы создают дополнительные возможности для социального (не биологического) материнства \ отцовства.

В то же время в нашей стране (как в социуме, так и среди врачей разных специальностей, не имеющих прямого отношения к репродуктологии) распространены ничем не обоснованные убеждения, что применение методов ВРТ является «неэтичным», ухудшает здоровье женщин, прибегающих к этому методу лечения, повышает в популяции процент рождения больных детей и др. [2,7,8]. Особый интерес представляет исследование представлений о ВРТ среди людей, никогда не обращавшихся за репродуктологической помощью и опирающихся в своих познаниях и убеждениях лишь на то, как был «осуществлен трансфер» научного и практического медицинского опыта. Влияние такого трансфера – по обыкновению странствующего тернистыми дорогами СМИ и научно-популярной литературы, благодаря просветительским

усилиям отдельных членов медицинского сообщества через бескрайнюю интернет-вселенную к досужим разговорам – оказывается судьбоносным в поле общественного дискурса о проблемах бесплодия и рассмотрения ВРТ, как доказанного эффективного медицинского метода управления репродукцией, необходимой медицинской помощи нуждающимся в ней индивидам. Иными словами, управление отношением к ВРТ через трансфер репродуктологического медицинского знания должен помочь тем, для кого ВРТ – единственная надежда стать родителем. И в такой ситуации на первый план выходит роль врачей как высокоавторитетных носителей доказательного и этически непротиворечивого знания.

По данным исследователей [5-7], только 10% женщин, желающих иметь детей и знающих о возможностях ВРТ, отказываются от них в пользу усыновления (или выбирают остаться бездетными) из-за страха перед последствиями влияния ВРТ на собственное здоровье или здоровье будущих детей. Нередко такие страхи возникают из-за не всегда достоверной информации, полученной из СМИ или от врачей-гинекологов женских консультаций (не репродуктологов). Этот факт примечателен еще и потому, что пропаганда «правильности» усыновления в СМИ весьма распространена. Обращает на себя внимание распространенность донорских программ, причем по данным Исуповой и соавт. [6], донация ооцитов (яйцеклеток) встречается в программах ВРТ не менее чем в 3 раза чаще, чем донация сперматозоидов (для гетеросексуальных пар, но не для одиноких женщин). Иными словами, женщины, страдающие бесплодием, гораздо чаще идут на социальное (не биологическое) материнство через беременность и роды, чем на социальное материнство через усыновление. Это может быть связано как с желанием партнера стать биологическим отцом, так и с тайной донации для окружения, нередко даже для партнера (мужа) [7]. Также известно, что пик потребности в репродуктивной помощи (пик обращаемости) приходится на возраст старше 30 лет (79%), причем большая доля обратившихся приходится на возраст старше 35 лет, что может говорить о длительном периоде активного поиска эффективного решения проблемы бесплодия. Иными словами, возможность получить достоверную информацию о врачах, клиниках, методах ВРТ и пр. в современных условиях является непростой задачей на фоне огромного количества информации из разных источников. Этот факт в очередной раз демонстрирует проблему трансфера научно подтвержденной и правдивой информации, а также медицинских знаний и практических рекомендаций от специалистов в этой области. Создается впечатление, что образовательная функция ученых и врачей все еще используется неэффективно и явно в недостаточной мере.

В этой связи нам показалось важным узнать мнение о ВРТ у практикующих врачей.

Цель работы – проведение пилотного исследования знаний и представлений врачей разных специ-

альностей, наиболее приближенных в своей деятельности к проблемам репродукции, однако не работающих непосредственно с больными, страдающими нарушениями в репродуктивной сфере, о ВРТ.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами (совместно с Исуповой О.Г.) был разработан опросник представлений о ВРТ, который планируется в дальнейшем использовать для исследования представлений о ВРТ в среде врачей, а также среди потенциальных потребителей таких услуг и тех, кто не испытывал проблем с деторождением.

Описание опросника:

В опроснике – анкете, кроме традиционных вопросов, относящихся к полу, возрасту, семейному и материальному положению, наличию детей и пр., было поставлено 9 вопросов, затрагивающих представления о различных типах ВРТ, а также о других аспектах репродуктивной помощи.

Для выполнения поставленных задач нами было проведено пилотное исследование знаний и представлений врачей разных специальностей (50 человек), наиболее «приближенных» к проблемам бесплодия (эндокринологов, урологов), о разных аспектах репродуктологической помощи. Мы задали 9 вопросов о практиках ВРТ, в том числе о программах ЭКО и ИКСИ, а также о донорских программах и суррогатном материнстве. Для ответов на поставленные вопросы использовалась модифицированная шкала Ликерта, в которой предполагался выбор из шести ответов (совершенно не согласен; скорее, не согласен; и да, и нет; скорее, согласен; полностью согласен; затрудняюсь ответить). Все опрошенные – практикующие врачи из Москвы и других городов России, 90% опрошенных – женщины. Возраст врачей колебался от 28 до 64 лет.

Результаты и их обсуждение. Большинство респондентов на вопрос, является ли ЭКО методом выбора для лечения бесплодия для женщин моложе 30 лет и старше 40, ответили отрицательно. Подавляющее большинство опрошенных уверены, что методы ВРТ используются только при наличии репродуктивных проблем у женщин (!); более 70% респондентов посчитали, что методы ВРТ несут в себе опасность онкологических заболеваний и раннего эндокринного бесплодия в будущем. Из методов ВРТ 60% врачей, принявших участие в опросе, известны только ЭКО, донорство и суррогатное материнство (им незнакомы понятия о криоконсервации, ПГТ эмбрионов, внутриматочных инсеминациях и даже ИКСИ – одном из самых распространенных методов ВРТ). Почти половина респондентов считает, что дети, рожденные с помощью ВРТ, отличаются от обычных детей слабым физическим здоровьем и \ или нарушениями в психической сфере. Более 70% респондентов уверены, что включение программ ВРТ в *обязательное медицинское страхование* (ОМС) не является оправданным. Они объясняют свою позицию

как влиянием ВРТ на снижения общего здоровья популяции, так и неоднозначностью этих методов с этической точки зрения («есть много детей, которые нуждаются в усыновлении»); многие (40%) подозревают, что ВРТ является «рекламным проектом заинтересованных фармкомпаний и клиник ВРТ». Удивительным для нас было отношение к донации спермы и ооцитов: почти 30% опрошенных считали донорство в репродуктивной сфере неэтичным, а также наносящим вред здоровью доноров, как мужчин (20% опрошенных), так и женщин (70% опрошенных). Причем, более 80% респондентов уверены, что для женщин старше 35 лет донация ооцитов является необходимой, их собственные яйцеклетки не являются «материалом, пригодным для репродукции».

Заключение. Результаты пилотного опроса врачей позволяют сделать вывод о том, что уровень осведомленности о ВРТ даже среди врачей близких к репродуктологии специальностей остается низким. Врачи в своих суждениях нередко опираются на циркулирующие в социуме мифы, активно поддерживаемые СМИ и не имеющие отношение к научному медицинскому знанию и практике их применения. Таким образом, трансфер медицинских знаний является сложным даже в медицинской среде, являющейся по своей сути мультидисциплинарной и основанной на междисциплинарном взаимодействии в интересах пациентов. Создается впечатление, что для более полного охвата и повышения эффективности медицинской помощи нуждающихся в ней больных бесплодием в России и, как следствие, повышения рождаемости, особенно важную роль может сыграть именно образовательная роль ученых и врачей-репродуктологов, способствующая развитию «мягких форм» [4] управления репродукцией через трансфер репродуктологического знания в общество.

*Исследование выполнено по гранту
РФФИ № 18-011-01082*

Литература / References

1. Галисон П. Зона обмена: координация убеждений и действий // Вопросы истории естествознания и техники. 2004. №1. С. 64–91 / Galison P. Zona obmena: koordinatsiya ubezhdeniy i deystviy [Exchange zone: coordination of beliefs and actions]. Voprosy istorii estestvoznaniya i tekhniki. 2004;1:64–91. Russian.
2. Гаспаров А.С., Назаренко Т.А. Репродуктивное здоровье. Бесплодие как медико-социальная проблема (клиническая лекция). М.: НЦАГиП РАМН, 2000 / Gasparov AS, Nazarenko TA. Reproaktivnoe zdorov'e. Besplodie kak mediko-sotsial'naya problema (klinicheskaya lektsiya) [Reproductive health. Infertility as a medical and social problem (clinical lecture)]. Moscow: NTsAGIP RAMN; 2000. Russian.
3. Декарт Р. Страсти души. Сочинения в 2-х тт. М., 1989. т. 1 / Dekart R. Strasti dushi. Sochineniya v 2-kh tt [Passions of the soul. Essays in 2 TT]. Moscow; 1989. vol. 1. Russian.
4. Демин А.В. «Мягкое право» в эпоху перемен: опыт сравнительного исследования. Монография. М.: «Издательство Проспект», 2015. 298 с. / Demin AV. «Myagkoe pravo» v epokhu peremen: opyt komparativnogo issledovaniya. Monografiya [Soft law in an era of change: the experience of comparative research. Monograph]. Moscow: «Izdatel'stvo Prospekt»; 2015. Russian.
5. Захаров С.В. Ценностно-нормативные «расписания» человеческой жизни: представления жителей разных стран о том, когда девушка становится взрослой // Мониторинг общественного мнения:

экономические и социальные перемены. 2010. № 4. С. 166–193 / Zakharov SV. Tsennostno-normativnye «raspisaniya» chelovecheskoy zhizni: predstavleniya zhitel'nykh stran o tom, kogda devushka stanovitsya vzrosloy [Value-normative "schedules" of human life: ideas of residents of different countries about when a girl becomes an adult]. Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny. 2010;4:166–93. Russian.

6. Ипатова А.А., Тындык А.О. Репродуктивный возраст: 30-летний рубеж в предпочтениях и биографиях // Мир России. 2015. №4. С. 123–148 / Ipatova AA, Tyndik AO. Reproductivnyy vozrast: 30-letniy rubezh v predpochteniyakh i biografiyakh [Reproductive age: 30-year milestone in preferences and biographies]. Mir Rossii. 2015;4:123–48. Russian.

7. Испова О.Г., Белянин А.В., Гусарева А.А. ВРТ-современность в помощь традициям // Демоскоп Weekly. 2014. №615–616. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2014/0615/tema01.php> (дата обращения: 12.04.2017) / Isupova OG, Belyanin AV, Gusareva AA. VRT-sovremennost' v pomoshch' traditsiyam [Here-modernity to help traditions]. Demoskop Weekly [internet]. 2014[cited 2014 Apr 12];615–616. Russian. Available from: <http://demoscope.ru/weekly/2014/0615/tema01.php>.

8. Корсак В.С. Экспертное мнение: почему не нужно бояться ЭКО (интервью для портала «Вести. Медицина» med.vesti.ru 25.07.18) / Korsak VS. Expert opinion: why you should not be afraid of IVF (interview for the portal "Vesti. Medicine" med.vesti.ru 25.07.18). Russian.

9. Приказ МЗ РФ от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» URL:

10. Попова О.В. Этические аспекты в современных философских дискуссиях о телесности. Дисс. к.ф.н. М., 2008. 247 с. / Popova OV. Eticheskie aspekty v sovremennykh filosofskikh diskussiyakh o telesnosti [Ethical aspects in modern philosophical discussions about corporeality] [dissertation]. Moscow; 2008. Russian.

11. Тищенко П.Д. Био-власть в эпоху биотехнологий. М.: ИФРАН, 2001. 175 с. / Tishchenko PD. Bio-vlast' v epokhu biotekhnologii [Bio-power in the age of biotechnology]. Moscow: IFRAN; 2001. Russian.

12. Фуко М. История сексуальности III: Забота о себе. Киев:

«Грунт. Рефл-бук», 1998. С. 214 / Fuko M. Istoriya seksual'nosti III: Zabota o sebe [History of sexuality III: taking care of yourself]. Kiev: «Grunt. Refl-buk»; 1998. Russian.

13. Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Возрастные аспекты в неудачах программ вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1–11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-21.pdf> (дата обращения: 18.04.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16041 / Khabarov SV, Khadartseva KA. Vozrastnye aspekty v neudachakh programm vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy [Age aspects of the failures of the programs of assisted reproductive technologies]. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 2018[cited 2018 Apr 18];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-21.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16041.

14. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // Human Reproduction. 2007. Vol. 22. P. 1506–1512 / Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Human Reproduction. 2007;22:1506–12.

15. Klabbbers J. Reflections on Soft International Law in a Privatized World // Online Publications by Professor Jan Klabbbers (December 13, 2006). URL: http://www.helsinki.fi/eci/Publications/Klabbbers/JKSoft_law_and_public.pdf (дата обращения: 11.06.2014) / Klabbbers J. Reflections on Soft International Law in a Privatized World. Online Publications by Professor Jan Klabbbers (December 13, 2006). URL: http://www.helsinki.fi/eci/Publications/Klabbbers/JKSoft_law_and_public.pdf (cited: 11.06.2014).

16. Snowden R. Artificial Reproduction. London: Allen and Unwin, 1983 / Snowden R. Artificial Reproduction. London: Allen and Unwin; 1983.

17. Strathern M. Displacing Knowledge: Technology and the Consequences for Kinship // Conceiving the New World Order/ed. by G. Faye and R. Rappoport. Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press, 1995. P. 346–363 / Strathern M. Displacing Knowledge: Technology and the Consequences for Kinship. Conceiving the New World Order/ed. by G. Faye and R. Rappoport. Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press; 1995.

Библиографическая ссылка:

Киященко Л.П., Бронфман С.А., Майленова Ф.Г., Иванова Л.П. Управление репродукцией: между этикой и медициной // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 25–29. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16738.

Bibliographic reference:

Kiyashenko LP, Bronfman SA, Mailenova FG, Ivanova LP. Upravlenie reproduksiyey: mezhdru etikoy i meditsinoy [Reproduction management: between ethics and medicine]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:25–29. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16738. Russian.

УДК: 616.811.018

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16734

**ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА АНГИОТЕНЗИНА
И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ
(обзор литературы)**

Ю.А. МАТВЕЕВ

*Тихоокеанский государственный медицинский университет,
пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия, e-mail: yumatveev22@mail.ru*

Аннотация. В обзоре суммированы данные литературы и собственных исследований по топографии и функции основных ферментов синтеза и деградации ангиотензина в ЦНС человека. Представления об АТ, как основном участнике регуляции сосудистого тонуса, в настоящее время дополнены новыми данными о его вовлечении в межклеточную сигнализацию, передачу нервного импульса, котрансмиссию, синаптическую потенцию и другие феномены нейропластичности. Гетерогенность рецепторного и эффекторного компонентов ангиотензин-эргической системы обусловлена также полиморфизмом ферментов синтеза ангиотензина и их различной локализацией в мозге, сосудистой системе и других органах. Ангиотензин синтезируется благодаря действию двух ферментов – ангиотензин-превращающего фермента-1 и ангиотензин-превращающего фермента-2. В ткани мозга они экспрессируются в сосудистых сплетениях циркумвентрикулярных органов, танцистах и в переключающих ядрах мозгового ствола. Ангиотензин-превращающий фермент-1 определяется главным образом в глиальных клетках, ангиотензин-превращающий фермент-2 – в нейронах, глии и эндотелии микрососудов.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, рецепторы ангиотензина, межклеточная сигнализация, нейропластичность, нейроны.

**POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN METABOLISM ENZYMES AND THEIR SIGNIFICANCE
IN THE CELLULAR SIGNALING
(literature review)**

Yu.A. MATVEEV

Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: yumatveev22@mail.ru

Abstract. The following review summarizes the literature's data and our own research on the topography and function of the major enzymes of synthesis and degradation of angiotensin (AT) in the human CNS. The idea of AT as the main participant in the regulation of vascular tone is currently supplemented with new data on its involvement in intercellular signaling, transmission of a nerve impulse, co-transmission, synaptic potentiation and other phenomena of neuroplasticity. The heterogeneity of the receptor and effector components of the angiotensin-ergic system is also due to the polymorphism of the ATsynthesis enzymes and their different localization in the brain, vascular system and other organs. Angiotensin is synthesized due to the action of two enzymes - angiotensin-converting enzyme-1 and angiotensin-converting enzyme-2. In the brain tissue, they are expressed in the vascular plexuses of the circumventricular organs, tanycytes and in the relay nuclei of the brainstem. Angiotensin-converting enzyme-1 is found mainly in glial cells, angiotensin-converting enzyme-2 in neurons, glia and endothelium of micro-vessels.

Keywords: angiotensin-converting enzyme, angiotensin receptors, intercellular signaling, neuroplasticity, neurons.

Синтез ангиотензина (АТ) в мозге осуществляется в относительно независимых структурно-функциональных компартментах. Периферический компартмент объединяет циркумвентрикулярные органы, окружающие третий и четвертый желудочки. Здесь располагается густая сеть фенестрированных капилляров, через которые происходит диффузия ренина и предшественников ангиотензина из системного кровотока. Второй компартмент – центральный ангиотензинергический путь, связывает ядра гипоталамуса и продолговатого мозга [31]. Поскольку молекулы АТ не способны проникать через гематоэнцефалический барьер, этот компартмент является основным поставщиком ангиотензина в ЦНС АТ [32].

Ангиотензин II (АТII) вряд ли выступает в качестве самостоятельного нейромедиатора. Данные о локализации ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с аспаратаминотрансферазой, холинэстеразой, допамин-β-гидроксилазой и глутаматдекарбоксилазой указывают на возмож-

ность выработки АТII в нейронах различной медиаторной специализации [3,4,9,26]. Более вероятно, что АТII функционирует как нейромодулятор, или ко-трансмисмиттер, на что указывает включение его рецепторов в формирование механизмов синаптической пластичности при индукции длительной потенциации и длительной депрессии [1,10]. В спектр этого влияния неизменно включаются астроцитарные формы АПФ и рецепторы ангиотензина. Модуляторные эффекты АТII указывают также на его значительную роль в сопряжении уровня активности нейронов и регуляции локального кровотока из их ближайшего микроокружения [33]. Можно полагать, что изоферменты АПФ принимают различное участие в организации этого процесса.

Вазоконстрикторные эффекты АТII реализуются на всем протяжении микроциркуляторного русла ткани мозга, в том числе и на уровне безмышечных посткапиллярных венул. В последнем случае действие АТII конкурирует с оксидом азота (NO), моно-

оксидом углерода (CO) и другими вазорелаксирующими газообразными мессенджерами [6]. Совместное высвобождение АТII в синапсах тормозных и возбуждающих нейронов не исключает возможность его участия в формировании связей, адаптирующих импульсную активность нейронов к уровню локального кровотока из их ближайшего микроокружения [25].

Полифункциональность АТ соотносится с различной локализацией его ключевых ферментов и гетерогенностью специфических рецепторов, которые разделяются на подтипы. *Рецепторы I типа для ангиотензина I (AT1R) и рецепторы II типа для ангиотензина II (AT2R)* связаны с G-белком (GPCR). Они обнаружены в новой коре, гиппокампе и стриатуме, где экспрессируются на мембране нейронов и глиальных клеток [11,28]. Рецепторы АТ отличаются по своей функциональной активности. Так, активация AT1R отмечена при когнитивных нарушениях, а также индуцирует проапоптотические и провоспалительные молекулы [27]. Возбуждение AT2R, напротив, облегчает когнитивные функции, способствует цитопротективным, антиоксидантным и противовоспалительным эффектам [23]. *Рецепторы для ангиотензина IV (AT4R)* являются *инсулин-регулируемой аминопептидазой (IRAP)* и располагаются только на нейронах [22]. Включение AT4R поддерживает межклеточную сигнализацию и синаптическую пластичность, и выступает значимым фактором цитопротекции [22].

Гетерогенное влияние АТ на разные подтипы рецепторов определяет его неоднородное воздействие на мишень. В одних случаях он влияет на ионные каналы, меняя значение мембранного потенциала, в других оказывает адаптивное и метаболическое действие. Эти эффекты реализуются через включение метаболитных сигнальных путей. Описано сочетанное действие на нейроны АТ и нейротрофинов, которые не только поддерживают метаболическую адаптацию нейронов, но также способны стимулировать развитие апоптоза [2,32].

Функциональная неоднозначность рецепторов АТ соотносится с полиморфизмом ферментов его синтеза, которые также характеризуются топографической гетерогенностью. Канонический путь синтеза АТ начинается с образования предшественника ангиотензиногена, состоящего из 453 аминокислот. В ткани мозга ангиотензиноген обнаруживается только в астроцитах [30,32], где под действием ренина от него отщепляется декапептид АТИ. Далее АПФ1 отделяет от декапептида две С-концевые аминокислоты и образуется эффекторный октапептид АТII. В свою очередь АПФ2 переводит АТИ в АТ (1-9), а АТII в АТ (1-7) [12,17].

АПФ1 и АПФ2 представляют собой эктоэнзимы карбоксипептидазы, которые встроены в мембрану клеточной поверхности и гидролизуют С-концевые ди- и трипептиды [18,19,29].

АПФ1 широко распространен в мозге и экспрессируется в участках, где отсутствует выработка АТII и AT2R. Это обстоятельство позволяет предположить, что функция фермента в нервной ткани выходит за

рамки классической ренин-ангиотензиновой системы. Так, АПФ1, наряду с усилением экспрессии AT1R, в нейронах активирует проапоптотические факторы, индуцирует нейровоспаление в межклеточном пространстве [7,11], снижает высвобождение ацетилхолина из холинергических нейронов [14] и способствуют вазоконстрикции [10]. Кроме того, сигналы AT1R и АПФ1 включаются в биохимические пути продукции свободных радикалов и окислительному стрессу [11].

По нашим данным, АПФ1 локализуется преимущественно в переключательных ядрах мозгового ствола, в интернейронах зернистого слоя коры мозжечка и небольшой порции непиримидных клеток неокортекса [8]. Интересными представляются данные об экспрессии АПФ и рецепторов к АТ в сосудистой оболочке глаза и сетчатке, где эти молекулы нарабатывают эндотелиоциты, фибробласты, глиальные и ганглиозные клетки [24]. В этом контексте активно обсуждается включение АПФ и АТ в патогенетические механизмы глаукомы [5].

Впервые АПФ2 был идентифицирован в 2000 году [13]. Он представляет собой типичную цинк-металлопептидазу, содержит 805 аминокислот и состоит из одного домена идентичного С-домену АПФ1, за исключением N-концевой 36-аминокислотной последовательности [12,19]. АПФ2 обнаруживается в цитоплазме нейронов, в эндотелии микрососудов и астроцитах [16,20]. Очевидно, АПФ2 локализуется в нейронах глутамат- и/или ГАМК-ергической нейротрансмиссии. У мыши АПФ2 локализуется во многих переключательных и моторных ядрах мозгового ствола, в особенности в центрах, координирующих кардиореспираторные функции [14,28].

По данным Harmer D. et al. в мозге человека экспрессия АПФ2 почти в 10 раз ниже, чем АПФ1 [21]. В исследованиях на трансгенных мышах было показано, что гиперэкспрессия AT1R в мозге усиливает выработку АПФ2 в субфornикальном органе и модулирует экспрессию в стволе мозга [14,27]. В клетках АПФ2 локализуется преимущественно на мембране митохондрий и его увеличение приводит к снижению активности AT1R, путем образования гетеродимеров MasR/AT1R и AT2R/AT1R. Следствием этих реакций является ограничение продукции свободных радикалов и сохранения целостности мембран митохондрий [22].

АПФ2 отщепляет лишь одну С-концевую аминокислоту от АТИ и не способен расщеплять некоторые типичные субстраты АПФ1 – брадикинин, окситоцин, вазопрессин. Кроме того, он нечувствителен к ингибиторам АПФ1 – лизиноприлу и каптоприлу. Пептидным ингибитором АПФ2 является DX600, представляющий ацетилированную 26-аминокислотную-N-терминаль и С-терминаль амидированного пептида. Анализ последовательности АПФ2 продемонстрировал наличие семи потенциальных N-гликозилированных составляющих [19]. Обнаружены различия в участках активного центра фермента. В отличие от гена АПФ1, локализуемого на хромосоме 17, ген АПФ2 расположен на

22 хромосоме и содержит 18 экзонов, большинство которых соответствует экзонам гена АПФ1 [21]. АПФ1 содержит 2 активных центра, АПФ2 имеет только один каталитический домен [18].

Совсем недавно АПФ2 был идентифицирован как SARS-CoV-2-рецептор, опосредующий взаимодействие вируса COVID-19 с нейронами, эндотелиоцитами и альвеолоцитами II типа. В мембрану вируса встроен рецептор-связывающий гликопротеиновый шипик-S, имеющий высокую аффинность к АПФ2. Этим S-белком SARS-CoV-2 связывается с N-терминальной областью АПФ2, протеазным доменом, обеспечивающим отрыв одной аминокислоты от АТФ [18]. SARS-CoV-2 нарушает структуру АПФ2, что приводит к избыточному накоплению АТФ и развитию масштабной сосудисто-эпителиальной дисфункции. Домен C-терминали АПФ2 является гомологом почечного белка коллектрина [18]. Коллектрин регулирует транспорт аминокислот к клеточной поверхности, поэтому АПФ2 также может участвовать в этом процессе. Именно разнообразие этих функций позволяет SARS-CoV-2 использовать АПФ2 как рецептор, что значительно повышает степень вирулентности COVID-19 [18].

Ферменты синтеза АТ характеризуются выраженным полиморфизмом, гетерогенной локализацией, широким спектром функций. В настоящее время получены убедительные данные, указывающие на включение ренин-ангиотензиновой системы в разнообразные процессы от межнейронной медиации до функции посредника в контактах SARS-CoV-2 и клетки-мишени. Ведутся исследования по полной расшифровке кристаллической структуры АПФ2 и его взаимодействию с SARS-CoV-2. Но уже очевидно, что включение ангиотензин-ергической системы во взаимодействие вируса с клетками сосудистой стенки и нейронами указывает на возможное её участие в формировании нейровоспаления. Это согласуется с одним из клинических проявлений при заражении SARS-CoV-2 – нарушением обонятельной функции [26]. Прогресс в глубоком понимании этих процессов определяется в совмещении клинических и патоморфологических подходов в исследовании топографии и функции ангиотензин-ергических и ангиотензин-рецептивных механизмов головного мозга человека.

Литература / References

1. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю., Мотавкин П.А. Морфофункциональная характеристика нейровазальных связей коры мозжечка // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 26–29 / Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Motavkin PA. Morfofunktsional'naya harakteristika nejrovazal'nyh svyazey kory mozzhechka [Morphofunctional characteristic of neurovascular connections of the cerebellar cortex]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2015;1:26–9. Russian.
2. Калинин 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 regul'yator 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.
3. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с. / Kalinichenko SG, Motavkin PA. Kora mozzhechka [Cerebellar cortex]. Moscow: Nauka; 2005. Russian.

4. Калинин С.Г., Охотин В.Е., Мотавкин П.А. Аспартатами-нотрансфераза коры мозжечка человека // Цитология. 1995. Т. 37, № 9/10. С. 910–914 / Kalinichenko SG, Ohotin VE, Motavkin PA. Aspartataminotransferaza kory mozzhechka cheloveka [The aspartate transaminase of human's cerebellar cortex]. Citologiya. 1995;37(9/10):910–14. Russian.
5. Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г., Едранов С.С. Морфофункциональная характеристика ганглиозных клеток сетчатки и их состояние при открытоугольной форме глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 6–10 / Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Edranov SS. Morfofunktsional'naya harakteristika ganglioznykh kletok setchatki i ih sostoyaniye pri otkrytougol'noy forme glaukomy [Morphofunctional characteristic of retinal ganglion cells and their condition in the open-angle glaucoma]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2015;3:6–10. Russian.
6. Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г., Коцюба Е.П., Ковалева И.В., Едранов С.С., Матвеев Ю.А. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы, цистатионин γ-лиазы, гемоксигеназы-2 и NO-синтазы в сетчатке плодов человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019. Т. 55, № 3. С. 66–74 / Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Kocyuba EP, Kovaleva IV, Edranov SS, Matveev YUA. Immunolokalizatsiya cistationin β-sintazy, cistationin γ-liazy, gemoksigenazy-2 i NO-sintazy v setchatke plodov cheloveka [Immunolocalization of cystathionine β-synthase, cystathionine γ-lyase, hemoxygenase-2, and NO synthase in human retina]. Zhurnal evolyucionnoy biokhimii i fiziologii. 2019;55(3):66–74. Russian.
7. Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г., Пушин И.И., Мотавкин П.А. Роль оксида азота в апоптозе нейронов сетчатки плодов человека // Морфология. 2006. Т. 123, вып. 1. С. 40–49 / Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Pushchin II, Motavkin PA. Rol' oksida azota v apoptoze neyronov setchatki plodov cheloveka [Role of nitric oxide in apoptosis of retinal neurons in human fetuses]. Morfologiya. 2006;123(1):40–9. Russian.
8. Матвеев Ю.А. Система ангиотензина II коры мозжечка и ее значение в нейро-сосудистой регуляции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-2.pdf> (дата обращения 10.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16498 / Matveev YUA. Sistema angiotenzina II kory mozzhechka i ee znachenie v nejro-sosudistoy regul'yacii [Angiotensin ii system in cerebellum cortex and its role in neuro-vascular regulation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Jan 10];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16498/
9. Охотин В.Е., Калинин С.Г. Аспартатергические пирамидные нейроны Беца моторной коры кошки // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1996. Т. 122, № 7. С. 100–102 / Ohotin VE, Kalinichenko SG. Aspartatergicheskie piramidnye nejrorny Beca motornoj kory koski [Aspartatergic pyramidal neurons of Betz in the cat motor cortex]. Byull. eksper. biol. i med. 1996;122(7):100–2. Russian.
10. Ahmed H.A., Ishrat T., Pillai B., Bunting K.M., Patel A., Vazdarjanova A., Waller J.L., Arbab A.S., Ergul A., Fagan S.C. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals – A randomized double-blind pre-clinical study // Behav. Brain Res. 2017. Vol. 346. P. 29–40 / Ahmed HA, Ishrat T, Pillai B, Bunting KM, Patel A, Vazdarjanova A, Waller JL, Arbab AS, Ergul A, Fagan SC. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals—A randomized double-blind pre-clinical study. Behav. Brain Res. 2017;346:29–40.
11. Costa-Besada M.A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Villar-Cheda B., Parga J.A., Lanciego J.L., Labandeira-Garcia J.L. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans // Mol. Neurobiol. 2017. Vol. 55, N. 7. P. 5847–5867 / Costa-Besada MA, Valenzuela R, Garrido-Gil P, Villar-Cheda B, Parga JA, Lanciego JL, Labandeira-Garcia JL. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans. Mol. Neurobiol. 2017;55(7):5847–67.
12. Danilczyk U., Eriksson U., Crackower M.A., Penninger J. A story of two ACEs // J. Mol. Med. 2003. Vol. 81. P. 227–234 / Danilczyk U, Eriksson U, Crackower MA, Penninger J. A story of two ACEs. J. Mol. Med. 2003;81:227–34.
13. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., Donovan M., Woolf B., Robison K., Jeyaseelan R., Breitbart R.E., Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 // Circ. Res. 2000. Vol. 87. P. E1–E9 / Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ. Res. 2000;87:E1–E9.
14. Doobay M.F., Talman L.S., Obr T.D., Tian X., Davisson R.L., Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system // Am. J. Physiol - Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. P. R373–R381 /

Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292:R373-81.

15. Davisson R.L., Yang G.-Y., Beltz T.G., Cassell M.D., Johnson A.K., Sigmund C.D. The brain renin-angiotensin system contributes to the hypertension in mice containing both the human renin and human angiotensinogen transgenes // *Circ. Res.* 1998. Vol. 83. P. 1047–1058 / Davisson RL, Yang GY, Beltz TG, Cassell MD, Johnson AK, Sigmund CD. The brain renin-angiotensin system contributes to the hypertension in mice containing both the human renin and human angiotensinogen transgenes. *Circ. Res.* 1998;83:1047-58.

16. Gallagher P.E., Chappell M.C., Ferrario C.M., Tallant E.A. Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. Vol. 290. P. C420–C426 / Gallagher PE, Chappell MC, Ferrario CM, Tallant EA. Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006;290:C420-6.

17. Garrido-Gil P., Rodríguez-Pallares J., Domínguez-Mejide A., Guerra M.J., Labandeira-García J.L. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells // *Exp. Neurol.* 2013. Vol. 250. P. 384–396 / Garrido-Gil P, Rodríguez-Pallares J, Domínguez-Mejide A, Guerra MJ, Labandeira-García JL. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells. *Exp. Neurol.* 2013;250:384-96.

18. Gheblawia M., Wang K., Viveirosa A., Nguyenb Q., Zhongd J., Turnere A.J. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System // *Circ. Res.* 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015 1 / Gheblawia M, Wang K, Viveirosa A, Nguyenb Q, Zhongd J, Turnere AJ. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res.* 2020. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015 1

19. Guy J.L., Jackson R.M., Jensen H.A., Hooper N.M., Turner A.J. Identification of critical active-site residues in angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) by site-directed mutagenesis // *FEBS J.* 2005. Vol. 272. P. 3512–3520 / Guy JL, Jackson RM, Jensen HA, Hooper NM, Turner AJ. Identification of critical active-site residues in angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) by site-directed mutagenesis. *FEBS J.* 2005;272:3512-20.

20. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* 2004. Vol. 203. P. 631–637 / Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203:631-7.

21. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 532. P. 107–110 / Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532:107-10.

22. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S. C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N. 3. pii: E876. DOI: 10.3390/ijms19030876 / Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):E876. DOI: 10.3390/ijms19030876.

23. Jiang T., Gao L., Lu J., Zhang Y. ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis in brain: A potential target for prevention and treatment of ischemic stroke // *Curr. Neuropharmacol.* 2013. Vol. 11. P. 209–217 / Jiang T, Gao L, Lu J, Zhang Y. ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis in brain: A potential target for prevention and treatment of ischemic stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2013;11:209-17.

24. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Y., Pushchin I.I. Gaseous transmitters in human retinogenesis // *Acta Histochem.* 2019. Vol. 121, N. 5. P. 604–610 / Kalinichenko SG, Matveeva NY, Pushchin II. Gaseous transmitters in human retinogenesis. *Acta Histochem.* 2019;121(5):604-10.

25. Kalinichenko S.G., Pushchin I.I. The modular architecture and

neurochemical patterns in the cerebellar cortex // *J. Chem. Neuroanat.* 2018. Vol. 92. P. 16–24 / Kalinichenko SG, Pushchin II. The modular architecture and neurochemical patterns in the cerebellar cortex. *J. Chem. Neuroanat.* 2018;92:16-24.

26. Kobayashi N., Oka N., Takahashi M., Shimada K., Ishii A., Tatebayashi Y., Shigeta M., Yanagisawa H., Kondo K. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection // *iScience.* 2020. Vol. 23, N. 6. P. 101187. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101187 / Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Shimada K, Ishii A, Tatebayashi Y, Shigeta M, Yanagisawa H, Kondo K. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience.* 2020;23(6):101187. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101187

27. Kumaran D., Udayabanu M., Kumar M., Aneja R., Katyal A. Involvement of angiotensin converting enzyme in cerebral hypoperfusion induced anterograde memory impairment and cholinergic dysfunction in rats // *Neuroscience.* 2008. Vol. 15. P. 626–639 / Kumaran D, Udayabanu M, Kumar M, Aneja R, Katyal A. Involvement of angiotensin converting enzyme in cerebral hypoperfusion induced anterograde memory impairment and cholinergic dysfunction in rats. *Neuroscience.* 2008;15:626-39.

28. Lazartigues E., Dunlay S.M., Loihl A.K., Sinnayah P., Lang J.A., Espelund J.J., Sigmund C.D., Davisson R.L. Brain-selective overexpression of angiotensin (AT1) receptors causes enhanced cardiovascular sensitivity in transgenic mice // *Circ. Res.* 2002. Vol. 90. P. 617–624 / Lazartigues E, Dunlay SM, Loihl AK, Sinnayah P, Lang JA, Espelund JJ, Sigmund CD, Davisson RL. Brain-selective overexpression of angiotensin (AT1) receptors causes enhanced cardiovascular sensitivity in transgenic mice. *Circ. Res.* 2002;90:617-24.

29. Lin Z., Chen Y., Zhang W., Chen A.F., Lin S., Morris M. RNA interference shows interactions between mouse brainstem angiotensin AT1 receptors and angiotensin-converting enzyme 2 // *Exp. Physiol.* 2008. Vol. 93. P. 676–684 / Lin Z, Chen Y, Zhang W, Chen AF, Lin S, Morris M. RNA interference shows interactions between mouse brainstem angiotensin AT1 receptors and angiotensin-converting enzyme 2. *Exp. Physiol.* 2008;93:676-84.

30. Luhtala S., Vaajanen A., Oksala O., Valjakka J., Vapaatalo H. Activities of Angiotensin-Converting Enzymes ACE1 and ACE2 and Inhibition by Bioactive Peptides in Porcine Ocular Tissues // *J. of ocular Pharmac. and therap.* 2009. Vol. 25. P. 23–28 / Luhtala S, Vaajanen A, Oksala O, Valjakka J, Vapaatalo H. Activities of Angiotensin-Converting Enzymes ACE1 and ACE2 and Inhibition by Bioactive Peptides in Porcine Ocular Tissues. *J. of ocular Pharmac. and therap.* 2009;25:23-8.

31. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.G., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), Its Homologue ACE2 and Neprilysin in Angiotensin Peptide Metabolism // *Biochem. J.* 2004. Vol. 383, N. 1. P. 45–51 / Rice GI, Thomas DA, Grant PG, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), Its Homologue ACE2 and Neprilysin in Angiotensin Peptide Metabolism. *Biochem. J.* 2004;383(1):45-51.

32. Rogerson F.M., Schlawe I., Paxinos G., Chai S.Y., McKinley M.J., Mendelsohn F.A.O. Localization of angiotensin converting enzyme by in vitro autoradiograph in the rabbit brain // *J. of Chem. Neuroanat.* 1995. Vol. 8. P. 227–243 / Rogerson FM, Schlawe I, Paxinos G, Chai SY, McKinley MJ, Mendelsohn FAO. Localization of angiotensin converting enzyme by in vitro autoradiograph in the rabbit brain. *J. of Chem. Neuroanat.* 1995;8:227-43.

33. Wright J.W., Harding J.W. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases // *Pflugers Arch.* 2013. Vol. 465. P. 133–151 / Wright JW, Harding JW. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases. *Pflugers Arch.* 2013;465:133-51.

34. Wright J.W., Harding J.W. Contributions by the Brain Renin-Angiotensin System to Memory, Cognition, and Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* 2019. Vol. 67, N. 2. P. 469–480 / Wright JW, Harding JW. Contributions by the Brain Renin-Angiotensin System to Memory, Cognition, and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(2):469-80.

Библиографическая ссылка:

Матвеев Ю.А. Полиморфизм ферментов метаболизма ангиотензина и их значение в межклеточной сигнализации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 30–33. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16734.

Bibliographic reference:

Matveev YuA. Polimorfizm fermentov metabolizma angiotenzina i ikh znanenie v mezhkletchnoy signalizatsii (obzor literatury) [Polymorphism of angiotensin metabolism enzymes and their significance in the cellular signaling (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2020;4:30-33. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16734. Russian.

УДК: 796.015.572; 613.735

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16739

НЕЙРОГОРМОН КАРДИОМИОЦИТОВ МИОКАРДА В РОЛИ БИОМАРКЕРА ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (систематический обзор литературы)

А.Д. ФОРМЕНОВ, А.Б. МИРОШНИКОВ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта,
молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)» (РГУФКСМиТ), Сиреневый бульвар, д. 4, г. Москва, 105122, Россия,
e-mail: formenov@mail.ru

Аннотация. Натрийуретический пептид зарекомендовал себя как прогностический маркер эффективности физической реабилитации при сердечной недостаточности. Поскольку очень часто этому диагнозу предшествует артериальная гипертензия, или, как её по-другому называют, «тихий убийца», можно предположить возможность предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, используя этот маркер у пациентов с гипертензией. **Цель исследования** – проанализировать мировую научную литературу для выяснения способности натрийуретического пептида выступать в качестве биомаркера для оценки эффективности физической реабилитации у пациентов с гипертонической болезнью. **Материалы и методы исследования.** Поиск рандомизированных контролируемых исследований для обзора по проблемной тематике был проведён в электронных базах: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science и Cochrane. Было найдено семь публикаций с использованием аэробной физической нагрузки в качестве лечения, которые подходили критериям отбора. В пяти работах отмечали изменения неактивного фрагмента мозгового натрийуретического пептида, а в двух публикациях использовался активный гормон. **Результаты и их обсуждение.** Общее количество участников обзора составило 855 человек в основных группах кардиореабилитации, из которых 491 пациент имел в анамнезе артериальную гипертензию. Чаще всего отмечалось снижение натрийуретического пептида без мониторинга артериального давления до и после вмешательства. **Заключение.** В настоящее время нет достаточных данных, чтобы подтвердить связь диагностической способности натрийуретического пептида с эффективностью лечения артериальной гипертензии, необходимы новые исследования, способные подтвердить эту гипотезу.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, артериальная гипертензия, нейрогормон, аэробная работа, физическая реабилитация, интервальная тренировка.

NEUROHORMONE OF CARDIOMYOCYTES OF THE MYOCARDIAL AS BIOMARKER IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: SYSTEMATIC REVIEW

A.D. FORMENOV, A.B. MIROSHNIKOV, A.V. SMOLENSKY

FSBEI HE "Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism (GTSOLIFK)" (RGUFKSMiT),
Sirenevy Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia, e-mail: formenov@mail.ru

Abstract. Natriuretic peptide has established itself as a predictive marker of physical rehabilitation in heart failure. Since very often this diagnosis is preceded by arterial hypertension, or as it is otherwise called "silent killer", it is possible to prevent severe cardiovascular diseases at an early stage using this marker in hypertensive patients. **Research purpose** was to analyze the world scientific literature on the ability of natriuretic peptide to be used as a biomarker to assess the effectiveness of physical rehabilitation in patients with essential hypertension. **Materials and methods.** A search for randomized controlled trials for a problematic review was carried out in electronic databases: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science and Cochrane. Seven publications using aerobic exercise as a treatment were found that met the selection criteria. Five papers noted changes in an inactive brain natriuretic peptide fragment and two papers used an active hormone. **Results.** The total number of participants in the review was 855 people in the main groups of cardiac rehabilitation, of which 491 patients had a history of arterial hypertension. Most often, there was a decrease in natriuretic peptide without blood pressure monitoring before and after the intervention. **Conclusion.** At present, there is insufficient data to confirm the connection between the diagnostic ability of natriuretic peptide and the advantage for the treatment of hypertension; new studies are needed to confirm this hypothesis.

Keywords: brain natriuretic peptide, arterial hypertension, neurohormone, aerobic work, physical rehabilitation, interval training.

Введение. Биологически активный мозговой натрийуретический пептид (BNP) высвобождается из кардиомиоцитов в ответ на натяжение стенки миокарда. Установлено, что уровень BNP снижается с улучшением сосудистой функции, из-за чего он зарекомендовал себя как диагностический биомаркер, по которому оценивают эффективность кардиореабилитации при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3,7,8,19,21,23]. На распространенность ХСН влияет ряд факторов, среди них клинически наиболее значимы: возраст, ожирение, диабет и артериальная гипертензия [12,17]. Поскольку ХСН может предше-

ствовать гипертонической болезнью, необходимо проверить способность данного маркера отображать эффективность физической реабилитации для гипертонических пациентов. Скрининг BNP обеспечивает реальную стратегию, с помощью которой ХСН может быть обнаружена намного раньше в ее естественном течении [25], до развития более запущенного симптоматического заболевания [16]. Несколько публикаций продемонстрировали экономическую эффективность скрининга BNP на обнаружение дисфункции левого желудочка в подгруппах высокого риска, например, с гипертонией, ишемической болезнью сердца или диа-

бетом [11,13,18]. В нашем обзоре мы изучали *рандомизированные контролируемые исследования* (РКИ), чтобы выявить, способна ли аэробная работа снижать уровни *BNP* у взрослых пациентов с гипертонической болезнью по сравнению с контрольной группой, и было ли это связано с улучшением АД.

Основные задачи данного обзора поставлены следующим образом – определить: 1 – взаимосвязь снижения уровня *BNP* и уменьшения артериального давления; 2 – обладает ли физическая терапия большим эффектом для снижения уровней *BNP* по сравнению с контрольной группой; 3 – самый короткий период времени, необходимый для снижения уровней *BNP* при физической реабилитации; 4 – какие методы аэробной работы были более эффективными в снижении уровня *BNP*.

Материалы и методы исследования. Поиск литературных источников для систематического обзора проводился до августа 2020 года за последние 15 лет в электронных базах медицинских исследований, таких как: *MEDLINE (PubMed)*, *EMBASE*, *CINAHL*, *Web of Science* и *Cochrane*. Были проведены запросы с использованием следующих поисковых терминов: «*brain natriuretic peptide*» and «*treatment*»; «*brain natriuretic peptide*» and «*arterial hypertension*»; «*brain natriuretic peptide*» and «*exercise*». После первоначального поиска шестьдесят семь статей были рассмотрены на предмет возможного включения, из которых найдено одиннадцать публикаций с использованием аэробной физической нагрузки в качестве лечения, шесть работ отмечали изменения не активного фрагмента – *N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)* и пять публикаций использовали активный гормон – *BNP*. Нас интересовали данные о снижении *BNP* в конце исследований, характеристики пациентов, типе физической нагрузки, физической активности в контрольной группе, а также наличии гипертонии у пациентов. Из обзора были исключены: 1 – исследования, в которых проводился мониторинг *BNP* в диагностических целях без стратегии снижения его уровня; 2 – обзоры физиологии *BNP*; 3 – исследования, в которых сообщалось о *BNP* у пациентов с острым инфарктом миокарда, легочной гипертензией, сердечной ресинхронизирующей терапией и вспомогательными устройствами для левого желудочка. В доступной нам литературе не было найдено узкоспециализированных исследований с лечением гипертонии циклическими упражнениями, где использовался в качестве биомаркера *BNP*.

Результаты и их обсуждение. Характеристики программ физической реабилитации из включенных в систематический обзор РКИ приведены в табл. 1. Исследования кардиореабилитации проводились у взрослых пациентов с ХСН в возрасте от 41 года и старше в амбулаторных условиях. Аэробная работа по реабилитации состояла из упражнений, связанных с ходьбой, велоэргометром, тредмилом или греблей.

Интенсивность упражнений определялась физиологическими параметрами пациентов, такими как анаэробный порог, вентиляционный порог или *максимальное потребление кислорода* (МПК), с помощью которых она индивидуализировалась. Методика тренировки, применяемая в подавляющем большинстве этих исследований, представляла собой *равномерную аэробную тренировку* (РАТ). В исследовании, включающем *высокоинтенсивную интервальную тренировку* (ВИТ), рассматривалась отдельная подгруппа участников для анализа [2], которые чередовали 60-секундные интервалы высокой интенсивности с 30-секундными интервалами низкой интенсивности (30 Вт), в общей сложности 17 интервалов за сеанс. Большинство контролируемых программ реабилитации длилось до 10-12 недель, две программы в течение 6 месяцев [4,5] и самая короткая 4 недели [22]. Многие исследования были небольшими и включали от 11 до 30 участников в каждой группе, самое крупное исследование включило 477 пациентов [1].

Таблица 1

Характеристики программ физической реабилитации в РКИ

Исследование, год	Метод	Вид активности	Интенсивность	Общее время тренировки (мин)	Занятый в неделю	Период реабилитации
Sarullo et al. 2006	РАТ	Велоэргометр	60-70% от МПК	30	3	12 недель
Parrinello et al. 2010	РАТ	Ходьба	не указано	30	5	10 недель
Sandri et al. 2012	РАТ	Велоэргометр	70% от МПК	30	не указано	4 недели
Ahmad et al. 2014	РАТ	Ходьба Тредмил Велоэргометр	60% ЧСС резерва	15-30	3	12 недель
Antonicelli et al. 2015	РАТ	Велоэргометр	60-70% от ЧСС макс	40-50	3	6 месяцев
Aksoy et al. 2015	РАТ	Велоэргометр	50-75% от МПК	35	3	10 недель
Aksoy et al. 2015	ВИТ	Велоэргометр	не указано	35	3	10 недель
Billebeau et al. 2017	РАТ	Велоэргометр Тредмил Гребля	АНП	не указано	2	4-6 месяцев

Примечание: РАТ – равномерная аэробная тренировка, ВИТ – высокоинтенсивная интервальная тренировка, ЧСС – частота сердечных сокращений, АНП – анаэробный порог, МПК – максимальное потребление кислорода

В этом систематическом обзоре мы сообщаем о рандомизированных клинических испытаниях взрослых пациентов, которые были рандомизированы для физических упражнений в рамках реабилитации сердца, где сообщается о последующих изменениях уровней натрийуретического пептида (табл. 2). Общее количество участников обзора составило 855 человек в основных группах кардиореабилитации, из которых 491 пациент имел в анамнезе заболевание артериальной гипертензией.

В ходе анализа РКИ результаты были неоднозначны. Два исследования продемонстрировали отсутствие изменений уровня *NT-proBNP* в трех группах реабилитации. Два исследования показали достоверное снижение активного гормона *BNP*, и три работы с четырьмя группами вмешательства зафиксировали снижение *NT-proBNP*. Отмечается отсутствие изменений повседневной физической активности и уровня натрийуретического пептида во всех группах контроля, что может указывать на стабильность данного нейrogормона.

Относительно взаимосвязи натрийуретического пептида с АД единого мнения нет. В исследовании Aksoy и соавт. [2] сравнивалась интервальная и равномерная аэробная работа, но авторы не показали статистически значимых изменений *NT-proBNP*, отмечая лишь снижение АД в подгруппе РАТ (САД – 8 мм рт.ст; ДАД – 4 мм рт.ст) и ВИТ (САД – 6 мм рт.ст; ДАД – 2 мм рт.ст) [2]. В работе Parrinello и соавт. было значительное снижение уровней *BNP* вместе с уменьшением АД (САД – 7 мм рт.ст; ДАД – 5 мм рт.ст). Авторы также отметили, что гипергидратация обычно влияет на значительное повышение *BNP* в плазме, поэтому в качестве критерия отбора участников оценивали состояние нормогидратации с помощью биоимпедансного анализа состава тела. На протяжении исследования все пациенты, проходили медикаментозную терапию с ограниченным потреблением жидкости (1-1,5 л/день) [20]. Остальные РКИ указывали наличие пациентов с гипертонической болезнью в группе, не фиксируя данные АД после вмешательства, что не позволяет сделать однозначных выводов о диагностической способности *BNP* у гипертонических больных.

Ahmad и др. [1] пришли к выводу, что программа реабилитации не улучшает концентрации *NT-proBNP* в плазме, по сравнению с обычным лечением в контрольной группе, но наблюдали снижение концентрации *NT-proBNP* в плазме некоторых пациентов из группы вмешательства, что было связано с увеличением МПК ($P<0,001$) и снижением риска госпитализации или смертности ($P\leq 0,04$) [1]. Sandri и соавт. показали, что краткосрочная программа аэробной тренировки в течение 4 недель привела к значительному улучшению диастолической функции левого желудочка, которую оценивали с помощью эхокардиографии, и была связана со значительным снижением сывороточного *NT-proBNP*, которое составило – 42% у пациентов младше 55 лет и – 45% у пациентов старше 65 лет. В разделе «ограничения исследования» авторами указано, что часть пациентов в возрасте старше 65 лет получали антигипертензивные препараты в течение всего периода реабилитации, но влияние на результаты из-за приема лекарств маловероятно [22]. В исследованиях Antonicelli [4] и Sarullo с соавт. *NT-proBNP* достоверно снизился в тренировочных группах, также работа Sarullo была выполнена двойным слепым методом при измерении *NT-proBNP* у всех пациентов [15]. Billebeau и др. показали в группе вмешательства уменьшение уровня *BNP* в два раза (медианное снижение на 46%) с 293 (158-757) пг/мл до

130 (67-321) пг/мл ($p<0,001$) [5].

Таблица 2

Изменения концентраций натрийуретического пептида в РКИ

Исследование, год	Кол-во пациентов	Пациенты с гипертонией (%)	Тип BNP	До (пг/мл)	После (пг/мл)
Sarullo et al. 2006	30	22 (73)	NT-proBNP	3376±3133	1434±1673*
Parrinello et al. 2010	11	10 (91)	BNP	205±46	165±39*
Sandri et al. 2012	15 (≤55 лет)	14 (93)	NT-proBNP	1675±354	965±133*
Sandri et al. 2012	15 (≥65 лет)	13 (87)	NT-proBNP	1301±261	712±68*
Ahmad et al. 2014	477	307 (64)	NT-proBNP	762 (310–1809) ¹	693 (276–1725) ¹
Aksoy et al. 2015	15	13 (86)	NT-proBNP	202±154	206±152
Aksoy et al. 2015	15	13 (86)	NT-proBNP	175±108	226±157
Antonicelli et al. 2015	170	61 (36)	NT-proBNP	1236±2038	440±208*
Billebeau et al. 2017	107	38 (36)	BNP	293 (158–757) ¹	130 (67–321) ^{1*}

Примечание: BNP – мозговой натрийуретический пептид; ¹ – медиана (интервал изменения); * – статистически значимое снижение нейrogормона

В своем метаанализе Smart N. и Steele M., включающим 9 РКИ с аэробными и/или силовыми упражнениями предположили, что существенные изменения в *BNP* и *NT-proBNP* были связаны с еженедельным расходом энергии на тренировке более 400 ккал [24]. Важно отметить, что изначальные уровни *BNP* не были критерием для участия в исследованиях, представленных в нашем обзоре, и, следовательно, нам неизвестен базовый уровень, необходимый для включения пациентов в контролируруемую программу физической реабилитации.

РКИ, не вошедшие в обзор. Brubaker и соавт. собрали 59 пациентов (30 с гипертонией) в возрасте 60 лет и старше, которые были рандомизированы на группу упражнений ($n=30$) и группу ухода ($n=29$). Программа реабилитации состояла из 16 недель тренировок (ходьба, езда на велосипеде) три раза в неделю по 30-40 минут с умеренной интенсивностью. Авторы описали, что уровень *BNP* во всех группах остался без изменений, однако, в статье не указаны значения маркера [6].

Malfatto и др. включили в исследование 54 пациента (возраст 65 ± 10 лет), которые были рандомизированы на группу физической подготовки и контрольную группу по 27 человек. Программа реабилитации состояла из 3 занятий в неделю и длилась 3 месяца. Каждое занятие длилось 40-минут – на велозергометре или тредмиле. Интенсивность работы соответствовала 60% от МПК. Отмечалась значительная нейrogормональная модуляция в группе вмешательства с 30% снижением уровня *BNP* (с 293 ± 115 пг/мл до 165 ± 101 пг/мл; ($P<0,01$)), а также снизилось давление в легочной артерии на 4 мм рт.ст. ($P<0,05$). В контрольной группе изменений не наблюдалось [14].

Было исключено из-за отсутствия данных по гипертонической болезни в анамнезе пациентов.

Gary и коллеги изучили 24 пациента (средний возраст 60 ± 10 лет), в группу реабилитации вошли 12 человек (4 – с гипертонией). Нагрузка состояла из выполнения домашних аэробных и силовых упражнений средней интенсивности в течение 12 недель, контрольная группа выполняла упражнения на легкую растяжку и гибкость. Увеличение уровней *BNP* с 184 ± 151 пг/мл до 308 ± 266 пг/мл наблюдалось у 54% ($n=13$) участников. Авторы указали, что факторы, отличные от физических упражнений, могли способствовать увеличению уровней *BNP* (в исследовании было много пациентов с дислипидемией, диабетом и инфарктом миокарда, что могло повлиять на результаты) [9]. Было исключено из-за смешанного режима силовой и аэробной работы.

Guazzi и соавт. отобрали 26 пациентов (средний возраст 67 ± 6 лет), которые были рандомизированы в тренировочную ($n=18$) и контрольную ($n=8$) группы. Лица, участвующие в этом исследовании, проходили лечение в клинике гипертонии/сердечной недостаточности в больнице Сан-Паоло, Италия. Программа аэробных упражнений состояла из 4 занятий в неделю в течение 24 недель. Каждый сеанс тренировки длился 40 минут на велоэргометре при 60% резерва сердечного ритма в течение первых 2 недель, а затем увеличивался, по возможности, до 80% резерва ЧСС. Улучшение *NT-proBNP* наблюдалось только в группе реабилитации с 1088 ± 447 пг/мл до 575 ± 316 пг/мл ($p < 0,01$) [10]. Было исключено из-за отсутствия данных по гипертонической болезни в анамнезе.

Заключение. Только в одном исследовании наблюдалось снижение АД вместе с нейрогормоном *BNP*, в то время как в другом понижение давления происходило без изменений уровня *NT-proBNP*. В остальных РКИ в выборках присутствовали гипертензивные пациенты, но не было мониторинга АД после вмешательства. Наш обзор свидетельствует, что *BNP*, как биомаркер, у гипертензивных пациентов до настоящего времени является малоизученным. В доступной нам литературе мы практически не встретили работ, посвященных этой проблеме, поэтому необходимо проводить дальнейшие хорошо контролируемые рандомизированные клинические исследования.

В настоящее время нет достаточных данных из доступных нам литературных источников, чтобы определить, отражает ли снижение *BNP* эффективность лечения гипертонической болезни.

Большинство исследований показало значительное снижение *BNP* после лечебной физической культуры по сравнению с контрольной группой.

Физические упражнения могут значительно снизить уровень *BNP* в течение 4 недель после начала физической реабилитации.

Равномерный метод тренировки по результатам нашего обзора оказался эффективнее для снижения уровня *BNP*. Только одна подгруппа испытуемых тренировалась интервальным высокоинтенсивным методом, при котором не наблюдалось статистически

значимых изменений в уровне натрийуретического пептида. Требуется проведение новых контролируемых программ физической реабилитации для дальнейшего изучения этого вопроса.

Литература / References

1. Ahmad T., Fiuzat M., Mark D.B. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure // Am Heart J. 2014. Vol. 167, N. 2. P. 193–202 / Ahmad T, Fiuzat M, Mark DB. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. Am Heart J. 2014. 167;2:193-202.
2. Aksoy S., Findikoglu G., Ardic F., Rota S., Dursunoglu D. Effect of 10-Week Supervised Moderate-Intensity Intermittent vs. Continuous Aerobic Exercise Programs on Vascular Adhesion Molecules in Patients with Heart Failure // Am J Phys Med Rehabil. 2015. Vol. 10, Suppl. 1. P. 898–911 / Aksoy S, Findikoglu G, Ardic F, Rota S, Dursunoglu D. Effect of 10-Week Supervised Moderate-Intensity Intermittent vs. Continuous Aerobic Exercise Programs on Vascular Adhesion Molecules in Patients with Heart Failure. Am J Phys Med Rehabil. 2015;10(1):898-911.
3. Alphonso C.S., Govender P., Rodseth R.N., Biccard B.M. The role of cardiac rehabilitation using exercise to decrease natriuretic peptide levels in non-surgical patients: a systematic review // Perioper Med (Lond). 2019. Vol. 8. P. 14 / Alphonso CS, Govender P, Rodseth RN, Biccard BM. The role of cardiac rehabilitation using exercise to decrease natriuretic peptide levels in non-surgical patients: a systematic review. Perioper Med (Lond). 2019;8:14.
4. Antonicelli R., Spazzafumo L., Scalvini S. Exercise: a "new drug" for elderly patients with chronic heart failure // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 5. P. 860–872 / Antonicelli R, Spazzafumo L, Scalvini S. Exercise: a "new drug" for elderly patients with chronic heart failure. Aging (Albany NY). 2016;5:860-72.
5. Billebeau G., Vodovar N., Sadoune M. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure // Eur J Prev Cardiol. 2017. Vol. 24, N. 11. P. 1127–1135 / Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(11):1127-35.
6. Brubaker P.H., Moore J.B., Stewart K.P. Endurance exercise training in older patients with heart failure: results from a randomized, controlled, single-blind trial // J Am Geriatr Soc. 2009. Vol. 57, N. 11. P. 1982–1989 / Brubaker PH, Moore JB, Stewart KP. Endurance exercise training in older patients with heart failure: results from a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Geriatr Soc. 2009;57(11):1982-9.
7. Dokainish H., Zoghbi W.A., Lakkis N.M. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 45, N. 8. P. 1223–1226 / Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1223-6.
8. Don-Wauchope A.C., Santaguida P.L., Oremus M. Incremental predictive value of natriuretic peptides for prognosis in the chronic stable heart failure population: a systematic review // Heart Fail Rev. 2014. Vol. 19, N. 4. P. 521–540 / Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M. Incremental predictive value of natriuretic peptides for prognosis in the chronic stable heart failure population: a systematic review. Heart Fail Rev. 2014;19(4):521-40.
9. Gary R.A., Cress M.E., Higgins M.K. Combined aerobic and resistance exercise program improves task performance in patients with heart failure // Arch Phys Med Rehabil. 2011. Vol. 92, N. 9. P. 1371–1381 / Gary RA, Cress ME, Higgins MK. Combined aerobic and resistance exercise program improves task performance in patients with heart failure. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(9):1371-81.
10. Guazzi M., Vitelli A., Arena R. The effect of exercise training on plasma NT-proBNP levels and its correlation with improved exercise ventilatory efficiency in patients with heart failure // Int J Cardiol. 2012. Vol. 158, N. 2. P. 290–291 / Guazzi M, Vitelli A, Arena R. The effect of exercise training on plasma NT-proBNP levels and its correlation with improved exercise ventilatory efficiency in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2012;158(2):290-1.
11. Heidenreich P.A., Gubens M.A., Fonarow G.C. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction // J Am Coll Cardiol. 2004. Vol. 43, N. 6. P. 1019–1026 / Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC.

Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1019–26.

12. Kardys I, Deckers J.W., Stricker B.H. Distribution of echocardiographic parameters and their associations with cardiovascular risk factors in the Rotterdam Study // *Eur J Epidemiol*. 2010. Vol. 25, N. 7. P. 481–490 / Kardys I, Deckers JW, Stricker BH. Distribution of echocardiographic parameters and their associations with cardiovascular risk factors in the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(7):481–90.

13. Ledwidge M.T., O'Connell E., Gallagher J. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study // *Eur J Heart Fail*. 2015. Vol. 17, N. 7. P. 672–679 / Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):672–9.

14. Malfatto G., Branzi G., Osculati G. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy // *J Card Fail*. 2009. Vol. 15, N. 4. P. 327–333 / Malfatto G, Branzi G, Osculati G. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2009;15(4):327–33.

15. Maria Sarullo F., Gristina T., Brusca I. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006. Vol. 13, N. 5. P. 812–817 / Maria Sarullo F, Gristina T, Brusca I. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):812–7.

16. McDonagh T.A. Screening for left ventricular dysfunction: a step too far? // *Heart*. 2002. Vol. 88, Suppl 2. P. ii12–ii14 / McDonagh TA. Screening for left ventricular dysfunction: a step too far? *Heart*. 2002;88(Suppl 2):ii12–4.

17. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure // *Heart Fail Rev*. 2008. Vol. 13, N. 1. P. 39–49 / Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):39–49.

18. Nielsen O.W., McDonagh T.A., Robb S.D., Dargie H.J. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population // *J Am Coll Cardiol*. 2003. Vol. 41, N. 1. P. 113–120 / Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):113–20.

19. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: over-

view and methods // *Heart Fail Rev*. 2014. Vol. 19, N. 4. P. 413–419 / Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):413–9.

20. Parrinello G., Torres D., Paterna S. Short-term walking physical training and changes in body hydration status, B-type natriuretic peptide and C-reactive protein levels in compensated congestive heart failure // *Int J Cardiol*. 2010. Vol. 144, N. 1. P. 97–100 / Parrinello G, Torres D, Paterna S. Short-term walking physical training and changes in body hydration status, B-type natriuretic peptide and C-reactive protein levels in compensated congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):97–100.

21. Pearson M.J., King N., Smart N.A. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Open Heart*. 2018. Vol. 5, N. 2. P. e000819 / Pearson MJ, King N, Smart NA. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000819.

22. Sandri M., Kozarez I., Adams V. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, N. 14. P. 1758–1768 / Sandri M, Kozarez I, Adams V. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1758–68.

23. Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Oremus M. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review // *Heart Fail Rev*. 2014. Vol. 19, N. 4. P. 453–470 / Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):453–70.

24. Smart N.A., Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010;140(3):260–5.

25. Sweeney C., Ryan F., Ledwidge M. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure [published online ahead of print, 2019 Oct 15] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. Vol. 10, N. 10. CD013015 / Sweeney C, Ryan F, Ledwidge M. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure [published online ahead of print, 2019 Oct 15]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD013015.

Библиографическая ссылка:

Форменов А.Д., Мирошников А.Б., Смоленский А.В. Нейрогормон кардиомиоцитов миокарда в роли биомаркера при реабилитации больных артериальной гипертензией (систематический обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 34–38. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16739.

Bibliographic reference:

Formenov AD, Miroshnikov AB, Smolensky AV. Neurohormone of cardiomyocytes of the myocardial as biomarker in rehabilitation of patients with arterial hypertension: systematic review]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:34–38. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16739. Russian.

УДК: 616.36-089.87+577.125.33

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16725

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ КАК ВЕДУЩИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПОВРЕЖДЕНИЯ ОСТАВШЕЙСЯ ЧАСТИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АТИПИЧНОЙ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ РЕЗЕКЦИИ

Л.О. БАРСКАЯ, Т.П. ХРАМЫХ, П.А. ЕРМОЛАЕВ, А.С. ВЯЛЬЦИН, С.В. ПАЛЪЯНОВ

ГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия, e-mail: rector@omsk-osma.ru

Аннотация. Цель исследования – оценка интенсивности процессов свободнорадикального окисления в оставшейся части печени в различные сроки раннего послеоперационного периода после её предельно допустимой резекции в эксперименте. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент был выполнен на 132 белых беспородных крысах-самцах массой 190–220 г в возрасте 10–12 месяцев. Животных наркотизировали диэтиловым эфиром. 90 из них выполняли предельно допустимую резекцию печени по разработанной нами методике (патент РФ № 2601160). Контрольную группу составили 20 наркотизированных крыс. Через 6, 12 и 24 ч, а также на 1, 3 и 7 сут после операции забирали кровь из воротной и печёночных вен и оставшуюся часть печени для исследования процессов свободнорадикального окисления. Результаты обработаны с применением программы «STATISTICA 6.0». Для выявления статистически значимых различий полученных показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. За критический уровень было принято $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Через 12 ч после операции светосумма и быстрая вспышка возрастали в 1,5 и 1,7 раза соответственно, а спонтанная светимость снижалась в 7 раз по сравнению с контрольными значениями. К 7-м сут послеоперационного периода все параметры свободнорадикального окисления были достоверно снижены. Динамика светосуммы в крови воротной и печёночных вен носила следующий характер: с 12 ч после операции светосумма цельной крови воротной вены снижалась в 2,5 раз, а в печёночных возрастала в 3 раза по сравнению с контролем; через 1 сут показатель в цельной крови воротной и печёночных вен снижался в 3 и 1,7 раз соответственно, та же тенденция была выявлена и на более поздних сроках послеоперационного периода. **Заключение.** Через 12 часов после предельно допустимой резекции печени процессы свободно-радикального окисления в её малом остатке характеризуются массивным образованием свободных радикалов. К 7-м суткам наблюдается истощение ферментов антиоксидантной системы в оставшейся части печени на фоне начинающегося ремоделирования по фиброзному типу.

Ключевые слова: печень, резекция печени, свободнорадикальное окисление, хемилюминесценция.

FREE RADICAL OXIDATION AS A LEADING PATHOGENETIC FACTOR OF DAMAGE TO THE REMAINING PART OF THE LIVER AFTER ATYPICAL ULTIMATE RESECTION

L.O. BARSKAYA, T.P. KHRAMYKH, P.A. ERMOLAEV, A.S. VYALTSIN, S.V. PALYANOV

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Lenin Str., 12, Omsk, 644099, Russia, e-mail: rector@omsk-osma.ru

Abstract. **Research purpose** was to assess the intensity of free radical oxidation processes in the remaining part of the liver at various times of the early postoperative period after its maximum permissible resection in experiment. **Materials and methods.** The experiment was performed on 132 white outbred male rats weighing 190–220 g at the age of 10–12 months. Animals were anesthetized with diethyl ether. 90 of them performed the maximum allowable resection of the liver according to our methodology (the patent of RF № 2601160). The control group consisted of 20 anesthetized rats. At 6, 12, and 24 hours, as well as at 1, 3 and 7 days after the operation, blood was taken from the portal and hepatic veins and the rest of the liver to study the processes of free radical oxidation. The results were processed using the STATISTICA 6.0 program. To identify statistically significant differences in the obtained indicators, the nonparametric Mann-Whitney test was used. For the critical level, $p < 0.05$ was taken. **Results and discussion.** 12 hours after the operation, the light sum and fast flash increased by 1.5 and 1.7 times, respectively, and the spontaneous luminosity decreased by 7 times in comparison with the control values. By the 7th day of the postoperative period, all parameters of free radical oxidation were significantly reduced. The dynamics of the light sum in the blood of the portal and hepatic veins was as follows: - from 12 hours after the operation, the total of the total blood of the portal vein decreased by 2.5 times, and in the hepatic increased by 3 times compared with the control; after 1 day, the indicator in the whole blood of the portal and hepatic veins decreased by 3 and 1.7 times, respectively, the same trend was detected in the later stages of the postoperative period. **Conclusion.** 12 hours after the maximum permissible resection of the liver, the processes of free radical oxidation in its small residue are characterized by massive formation of free radicals. By the 7th day, depletion of enzymes of the antioxidant system in the remaining part of the liver is observed against the background of the beginning remodeling of the fibrous type.

Keywords: liver, liver resection, free radical oxidation, chemiluminescence.

Актуальность. Резекции печени показаны при широком круге патологии: паразитарные кисты (эхинококкоз), доброкачественные опухоли (гемангиома, холангиома), злокачественные новообразования (гепатоцеллюлярный рак, рак Клацкина), травмы печени с повреждением крупных трубчатых структур, трансплантация печени и так далее [2]. Объёмы удаленной печени различны: от 5–10% до 80% в случаях предельно допустимой резекции печени (ПДРП). Очевидно, что

ПДРП обуславливают ряд специфических послеоперационных осложнений, первое место из которых занимает острая печёночная недостаточность, формирующаяся в связи с резким дефицитом функционирующих гепатоцитов. Более того, ремоделирование оставшейся части печени в поздние сроки после операции приводит уже к печёночной недостаточности в отдалённом послеоперационном периоде [1,4].

ПДРП сопровождаются неизбежной острой массивной кровопотерей вместе с уходящей частью органа, что влечет за собой компенсаторную централизацию кровообращения, сопровождающуюся гипоксией органов поддиафрагмального сегмента [14]. Это приводит к избытку образования свободных радикалов, оказывающих прямое цитотоксическое действие через запуск *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) клеточных мембран, что второй волной снижает количество функционирующих гепатоцитов и усугубляет острую печёночную недостаточность.

В связи с этим можно выдвинуть гипотезу о том, что на фоне гипоксии смешанного генеза в раннем послеоперационном периоде после ПДРП происходит интенсификация процессов *свободнорадикального окисления* (СРО), однако экспериментальных данных, посвящённых исследованию СРО в оставшейся части печени после ПДРП в литературе нет.

Цель исследования – оценка интенсивности процессов СРО в оставшейся части печени в различные сроки раннего послеоперационного периода после ПДРП в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили в соответствии с директивой Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [5].

Исследование было выполнено на 132 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, выращенных и содержавшихся в одинаковых условиях. Крыс брали в эксперимент спустя 12 ч после последнего кормления и при свободном доступе к воде. ПДРП проводили по оригинальной методике, при этом резецируемая часть органа составляла 80%, что эквивалентно объёму ПДРП у человека (патент РФ № 2601160).

После расчёта по формуле *Lopez-Jimenez F. et al.* определили объем выборки, то- есть минимально достаточное количество экспериментальных животных для обеспечения статистически значимых результатов исследования, что составило 8 животных в группе [15].

Под эфирным наркозом 112 животным выполняли резекцию печени. Контрольную группу составляли 20 наркотизированных крыс. Спустя 6 ч, 12 ч, 1 сут, 3 сут и 7 сут после операции забирали кровь из воротной и печёночных вен, а также оставшуюся печень для регистрации хемилюминесценции тканей по методике Р.Р. Фархутдинова [11] на хемилюминометре «Флюорат 02-3М». При этом исследовании регистрируется интенсивность свечения, пропорциональная скорости реакций с участием свободных радикалов. При этом регистрировали следующие показатели: *светосумма* (C_{Σ}), являющаяся совокупным показателем свечения за установленное время; *вспышка* (В), отражающая активность реакций с участием свободных радикалов; *спонтанная светимость* (СС), демонстрирующая активность ферментов антиоксидантной системы.

Результаты обработаны с применением программы «STATISTICA 6,0». Статистическую значимость

различий полученных показателей определяли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. За критический уровень было принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сегодня предельно допустимая резекция печени остаётся актуальной как операция выбора по целому ряду показаний [2–4]. Активация симпатoadренальной системы и централизация кровообращения в результате операционной травмы и неизбежной массивной кровопотери приводят к закономерной ишемии органов брюшной полости и, в частности, оставшейся части печени. Следует принимать во внимание различную резистентность органов к ишемии, что обосновано особенностями кровоснабжения и функционирования [8,16]. Не стоит забывать о неизбежно развивающейся острой портальной гипертензии после предельных резекций, которая ещё больше усугубляет имеющуюся гипоксию органов брюшной полости [18]. Всё описанное выше приводит к гипоксии и образованию избытка активных свободных радикалов, что запускает каскад реакций с участием полиненасыщенных жирных кислот, играющих незаменимую роль во многих реакциях обмена и формировании мембраны клетки. Иными словами, начинается ПОЛ, что, в конечном итоге, влечёт за собой мощный цитотоксический эффект, приводящий к повреждению внутренних органов [8,9]. Динамика параметров хемилюминесценции, а, именно: В, C_{Σ} и СС, в гомогенате оставшейся части печени представлена на рис. 1–3.

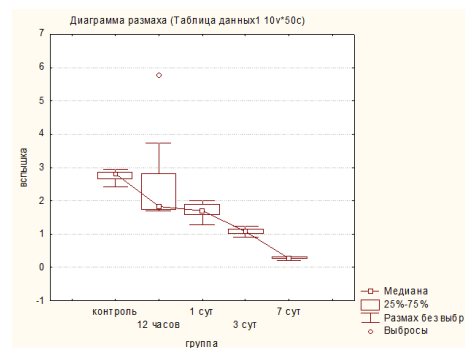


Рис. 1. Динамика В – в гомогенате оставшейся печени крысы после ПДРП

Спустя 12 ч после операции C_{Σ} и В – возросли в 1,5 раза и 1,7 раза соответственно, а СС в гомогенате снижалась по сравнению с контролем в 7 раз. Через 1 сут после операции C_{Σ} незначительно (на 7%) снизилась, а далее на 3-и и 7-е сутки значение этого параметра стало ниже контрольного в 1,8 и 7,1 раз соответственно. C_{Σ} в гомогенате оставшейся печени через 1 сут после операции возросла по сравнению с предыдущей исследовательской точкой практически в 5,5 раз, но достижения исходных значений ни к этому сроку, ни к 7-м сут так и не произошло. Более того, на 7-е сутки послеоперационного периода показатель снизился относительно предшествующего срока на 48%. C_{Σ} к 3-м суткам статистически значимо не отличалась от контрольных значений, а на 7-е снизилась на 69%.

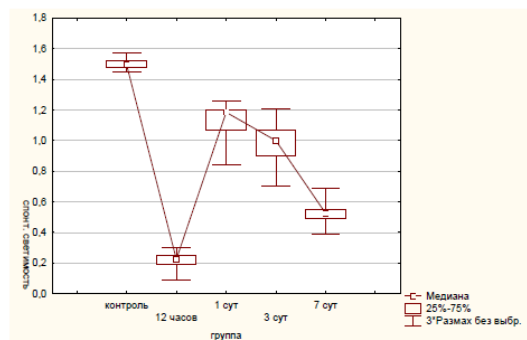


Рис. 2. Динамика СВ в гомогенате оставшейся печени крысы после ПДРП

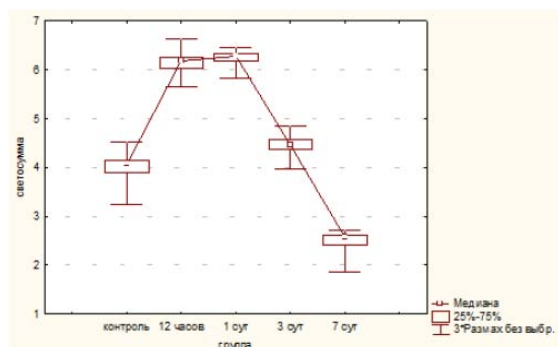


Рис. 3. Динамика СВ в гомогенате оставшейся печени крысы после ПДРП

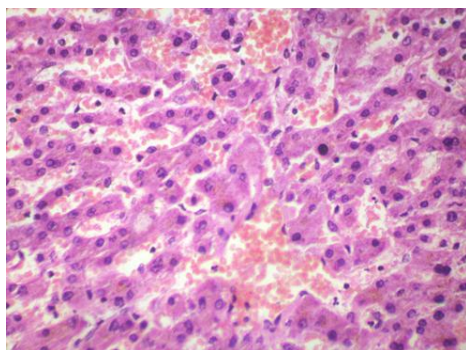


Рис. 4. Микропрепарат печени крысы через 12 часов после ПДРП. Окрашка гематоксилином и эозином. Объектив ×40, окуляр ×15. Полнокровие, синусоиды всех отделов заполнены эритроцитами

В ряде исследований [6,10] было показано, что при моделировании терминальных и экстремальных состояний в эксперименте все показатели хемилюминисценции гомогенатов целой печени заметно снижены, что можно объяснить активацией ферментов антиоксидантной системы и уложить в общую концепцию основной функции органа – обезвреживанию и выведению токсинов. Однако после ПДРП нарушаются все функции оставшейся части печени, развивается острая печёночная недостаточность, которая при декомпенсации и сопутствующей интраоперационной массивной кровопотере может привести к развитию полиорганной недостаточности, а, затем, и к летальному исходу [3,4,7].

Полученные нами функциональные нарушения подтверждаются структурными изменениями в остатке печени, которые подробно были описаны ранее [1]. На рис. 4-6 отражены ключевые моменты ремоделирования в ранние сроки после ПДРП.

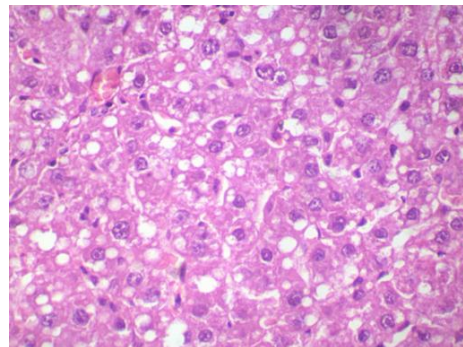


Рис. 5. Микропрепарат печени крысы через 1-3 суток после ПДРП. Окрашка гематоксилином и эозином. Объектив ×40, окуляр ×5. Гепатоциты с признаками жировой и гидропической дистрофии, мелкие очаги некроза с мононуклеарной инфильтрацией, некробиотические изменения гепатоцитов

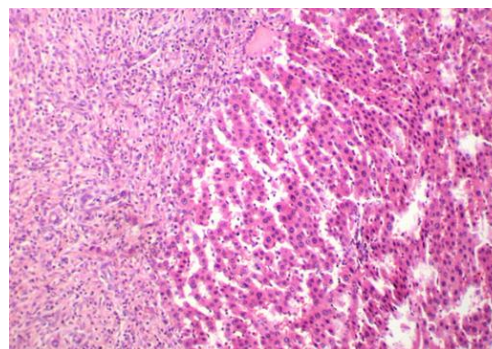


Рис. 6. Микропрепарат печени крысы через 7 суток после ПДРП. Окрашка гематоксилином и эозином. Объектив ×10, окуляр ×15. Грануляционная ткань и сохраненная ткань печени. Признаки регенераторных изменений

Уже к 12 часам на фоне венозного полнокровия оставшейся части печени некоторые гепатоциты имели признаки гидропической дистрофии (рис. 4). Далее, в течение трёх суток после операции, в оставшейся печени кроме явлений гидропической дистрофии выявлены признаки жировой дистрофии гепатоцитов и множественные мелкие очаги некрозов (рис. 5). Спустя 7 суток (рис. 6) в оставшейся части печени сформирована молодая грануляционная ткань с сосудами, а также обнаружены признаки гипертрофии гепатоцитов – гепатоциты с полиморфными и гиперхромными ядрами, многоядерные гепатоциты.

Через 7 сут после операции все показатели хемилюминисценции печени были значительно снижены (рис. 1-3), что явно свидетельствует о резком уменьшении количества радикалов и истощении ферментов антиоксидантной системы. Исследования печени при моделировании типовых патологических процессов проводились на целом органе, в которой изначально не были нарушены ни структура, ни функция,

а регистрируемые изменения связаны с моделируемым патологическим процессом, поэтому на ранних сроках экстремальных состояний наблюдаются компенсаторные механизмы в виде защитных реакций печени в ответ на воздействие [7,8,10,19]. В ходе нашего эксперимента 20% печени после предельно допустимой резекции несёт всю детоксикационную нагрузку, следовательно, в условиях гипоксии антиоксидантная система печени не может противостоять массивному пулу свободных радикалов и продуктов аутолиза и, в частности, веществ низкой и средней молекулярной массы, что согласуется с полученными нами данными, а, именно, с интенсификацией процессов СРО в тканях печени. В то же время антиоксидантная система оставшейся части печени функционирует не в полную силу, что отразилось в достоверном снижении СС гомогената. Следует отметить, что снижение уровня СС при прочих описанных условиях не говорит об инактивации антиоксидантов, а может быть объяснено следующим: во-первых, оставшаяся печень попросту не содержит одновременно исходного количества ферментов антиоксидантной системы по сравнению с целым органом, во-вторых, остаток органа находится в условиях ишемии/реперфузии, в связи с чем ферментной активности недостаточно ещё и, вследствие мощного образования активных форм кислорода, а, позже, ввиду резкого оттока крови от непарных органов брюшной полости, в большей мере от кишечника, несущей дополнительные эндотоксины. При этом, уже доказано, что эндотоксемия переходит в стадию аутоагрессии [16,17]. В пероксисомах гепатоцитов, в большей мере, и, в меньшей, – внеклеточно, находится каталаза, которая представляет первую линию защиты от свободных радикалов и предотвращает образование гидроксильного радикала в ходе реакции Фентона [8]. Но одновременно фермент активен в отношении ограниченного количества реакций, а, поскольку, синтез супероксидного анион-радикала продолжается, так как не устранена причина его образования в избытке (гипоксия смешанного генеза), – наступает угнетение активности каталазы. На этом фоне продолжается гибель клеток и митохондрий в их составе, поэтому происходит выход свободного железа, что уже дает возможность для реализации реакции Хабер-Вайса и синтеза гидроксидрадикала. Тогда продолжается ПОЛ мембран гепатоцитов. Кроме того, некоторыми авторами показана и пероксидазная активность клеток печени, в частности доказано наличие глутатионпероксидазы, которую можно отнести к ферментам первой линии защиты, способную утилизировать перекись водорода [8,12]. Важный вклад в работу специфической антиоксидантной системы вносят ферменты эндоплазматического ретикулума клеток печени, относящиеся к группе монооксигеназ (гидролаз), то-есть цитохромы P-450. Не менее значима роль универсального внеклеточного ингибитора свободных радикалов церуллоплазмина, имеющего супероксиддисмутазную активность, однако его активность в отношении гидроксидрадикала также истощается при нарастающем его образовании [8,14].

С одной стороны, включение мощной антиоксидантной системы в печени очевидно, но, с другой стороны, такая чрезмерная и, возможно, неконтролируемая активация ферментов антиоксидантной защиты неизбежно приводит к повреждению гепатоцитов, поскольку доказано, что при определённой высокой концентрации антиоксиданты оказывают повреждающее действие, о чём свидетельствуют и полученные нами данные [8,12].

В целом, учитывая высокую способность печени к возобновлению функции, возможные последствия реперфузионных повреждений оставшейся её части не столь драматичны. Структурные изменения в оставшейся части печени обуславливают её дисфункцию и характеризуются деструктивными изменениями в паренхиме, что, в конечном итоге, приводит к формированию цирроза печени как исхода ремоделирования [1]. Гипертрофия оставшейся паренхимы печени со значительным увеличением количества сосудов свидетельствует о её компенсаторных возможностях в ответ на резекцию.

Через 12 ч после операции C_{Σ} цельной крови воротной вены снижалась по отношению к контрольным значениям в 2,5 раза, а в печёночных возрастала, в 3 раза. Статистически значимые изменения на этом сроке в плазме наблюдали только в печёночных венах – снижение в 1,5 раза. Через 1 сут C_{Σ} цельной крови воротной вены снижалась в 3,5 раза относительно контроля, а в печёночных венах этот показатель достиг исходного уровня, снизившись при этом в сравнении со значением показателя в предшествующий срок в 2,7 раза. В плазме крови воротной вены этот параметр возрастал, а в печёночных венах снижался относительно контрольных значений на 28% в 1,5 раза соответственно. К 3-м сут после ПДРП продолжалось снижение C_{Σ} цельной крови воротной вены и плазмы крови воротной и печёночных вен. На 7 сут выявили ту же тенденцию: в цельной крови воротных и печёночных вен было снижение C_{Σ} в 4 и 1,5 раза соответственно, а в плазме печёночных вен – на 40%. Изменения в крови воротной и печёночной вен не противоречат полученным нами данным в ходе регистрации хемилюминесценции гомогената оставшейся части печени. Тот факт, что спустя 12 ч после ПДРП C_{Σ} цельной крови воротной вены резко снизилась, а печёночных вен выросла, может говорить об образовании большого количества свободных радикалов на уровне оставшейся ишемизированной печени, что также вносит свой вклад в формирование окислительного стресса.

Заключение. Через 12 часов после предельно допустимой резекции печени процессы свободно-радикального окисления в её малом остатке характеризуются массивным образованием свободных радикалов. Обратимые структурные изменения также сформированы к этому сроку. К 7-м суткам наблюдается истощение ферментов антиоксидантной системы в оставшейся части печени на фоне начинающегося ре-

моделирования, исход которого известен – мелко-очаговый фиброз с последующим циррозом.

Литература / References

1. Барская Л.О., Храмых Т.П., Заводиленко К.В. Регенерация оставшейся части печени после обширной резекции // Морфология. 2014. Т. 145, № 3. С. 29–30 / Barskaya LO, Khramykh TP, Zavodilenko KV. Regeneratsiya ostavsheysya chasti pecheni posle obshirnoy rezeksii [Regeneration of the remaining part of the liver after extensive resection]. Morfologiya. 2014;145(3):29–30. Russian.
2. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. М.: Миклош, 2003 / Vishnevskiy VA, Kubyshekin VA, Chzhao AV, Ikraymov RZ. Operatsii na pecheni [Surgery on the liver]. Moscow: Miklosh; 2003. Russian.
3. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Егоров В.И., Жигалова С.Б., Карагулян С.Р., Котовский А.Е., Мусин Р.А., Чевокин А.Ю., Шерцингер А.Г. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии. М.: Vidar, 2011. 528 p. / Gal'perin EI, Dyuzheva TG, Akhaladze GG, Egorov VI, Zhigalova SB, Karagulyan SR, Kotovskiy AE, Musin RA, Chevokina AY, Shertsinger AG. Lektsii po gepatopankreatobiliarnoy khirurgii [Lecture on hepato-pancreato-biliary surgery]. Moscow: Vidar; 2011. Russian.
4. Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Ионцев В.И. Осложнения после обширных резекций печени // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. № 3. С. 261–266 / Dzidzava II, Slobodnyanik AV, Iontsev VI. Oslozhneniya posle obshirnykh rezeksii pecheni [Complications after extensive liver resections]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2015;3:261–6. Russian.
5. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. 48 p. / Direktiva 2010/63/EU Evropeyskogo parlamenta i soвета evro-peyskogo soyuza po okhrane zhiivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh. Sankt-Peterburg: Rus-LASA NP «Ob'edinenie spetsialistov po rabote s laboratornymi zhiivotnymi». Rabochaya gruppya po perevodom i izdaniyu tematicheskoy literatury [Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg: Rus-LASA NP "Association of specialists in working with laboratory animals". Working group on translations and publication of thematic literature]; 2012. Russian.
6. Зинчук В.В., Ходосовский М.В., Дремза И.К. Кислородо-транспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2002. № 4. С. 8–11 / Zinchuk VV, Khodosovskiy MV, Dremza IK. Kislородotransportnaya funktsiya krovi i prooksidantno-antioksidantnoe sostoyaniye pri reperfuzii pecheni [Oxygen transport function of blood and Pro-oxidant-antioxidant state in liver reperfusion]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2002;4:8–11. Russian.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2011. № 1. С. 3–19 / Luk'yanova LD. Sovremennyye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regul'yatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in system regulation]. Patol. fiziol. i eksperim. terapiya. 2011;1:3–19. Russian.
8. Орлов Ю.П. О токсичности кислорода и роли сукцинатов, как природного фактора защиты. СПб: Тактик-Студио, 2017 / Orlov YuP. O toksichnosti kisloroda i roli suksinatov, kak prirodnoy faktora zashchity [On the toxicity of oxygen and the role of succinates as a natural protection factor]. SPb: Taktik-Studio; 2017. Russian.

9. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 3. С. 2–18 / Sazontova TG, Arkhipenko YuV. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnykh uchastnikov metabolizma [The value of the balance of Pro-oxidants and antioxidants-equivalent participants in metabolism]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2007;3:2–18. Russian.
10. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока // Анестезиология и реаниматология. 2002. № 6. С. 73 / Simonenkov AP, Fedorov VD. O edinstve tkanevoy gipoksii i shoka [On the unity of tissue hypoxia and shock]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2002;6:73. Russian.
11. Фархутдинов Р.Р. Хемилуминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа: Изд. Башк. ун-та, 1998 / Farkhutdinov RR. Khemiluminiscentnyye metody issledovaniya svobodnoradikal'nogo okisleniya v biologii i meditsine [Chemiluminescent methods for studying free radical oxidation in biology and medicine]. Ufa: Izd. Bashk. un-ta; 1998. Russian.
12. Altemeier W.A., Sinclair S.E. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better // Curr. Opin. Crit. Care. 2007. Vol.13, N1. P. 73–78 / Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. Curr. Opin. Crit. Care. 2007;13(1):73–8.
13. Bahri S., Kaddour H., Karoui D., Bouraoui S., Amri M., Mokni M., Bahri S. Protective role of vitamin E against cadmium induced oxidative stress into the rat liver // Tunis Med. 2019. Vol. 97, N1. P. 100–105 / Bahri S, Kaddour H, Karoui D, Bouraoui S, Amri M, Mokni M, Bahri S. Protective role of vitamin E against cadmium induced oxidative stress into the rat liver. Tunis Med. 2019;97(1):100–5.
14. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. FreeRadical Oxidation in Rat Myocardium after Maximum Permissible Hepatic Resection // Bull Exp Biol Med. 2016. Vol. 160, N5. P. 625–632 / Ermolaev PA, Khramykh TP, Barskaya LO. FreeRadical Oxidation in Rat Myocardium after Maximum Permissible Hepatic Resection. Bull Exp Biol Med. 2016;160(5):625–32.
15. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas. La interpretación de los ensayos clínicos negativos // Revista de Investigacion Clinica. 1998. Vol. 50, N5. P. 435–440 / López-Jiménez F, Paniagua D, Lamas. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. Revista de Investigacion Clinica. 1998;50(5):435–40.
16. Multiple organ injury at early stage of intestinal and hepatic ischemia-reperfusion in rats / Yang J.C. [et al] // Di. Yi. Jun. Xue. Xue. Bac. 2004. Vol. 24, №2. P. 198–200 / Yang JC, et al. Multiple organ injury at early stage of intestinal and hepatic ischemia-reperfusion in rats. Di. Yi. Jun. Xue. Xue. Bac. 2004;24(2):198–200.
17. Musaev G.K., Fatyanova A.S., Levkin V.V. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment // World J Surg. 2019. Vol. 43, N10. P. 2595–2606 / Musaev GK, Fatyanova AS, Levkin VV. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment. World J Surg. 2019;43(10):2595–606.
18. Takemura N., Aoki T., Hasegawa K., Kaneko J., Arita J., Akamatsu N., Makuuchi M., Kokudo N., Takemura N. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma after perioperative management of portalhypertension // Br J Surg. 2019. Vol. 106, N 8. P. 1066–1074 / Takemura N, Aoki T, Hasegawa K, Kaneko J, Arita J, Akamatsu N, Makuuchi M, Kokudo N, Takemura N. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma after perioperative management of portalhypertension. Br J Surg. 2019;106(8):1066–74.
19. Togo S., Kubota T., Matsuo K., Shimizu T., Momiyama N., Takeda K., Tanaka K., Endo I., Sekido H., Shimada H., Togo S. Mechanism of liver failure after hepatectomy // Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2004. Vol. 105, N10. P. 658–663 / Togo S, Kubota T, Matsuo K, Shimizu T, Momiyama N, Takeda K, Tanaka K, Endo I, Sekido H, Shimada H, Togo S. Mechanism of liver failure after hepatectomy. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2004;105(10):658–63.

Библиографическая ссылка:

Барская Л.О., Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Вяльцин А.С., Пальянов С.В. Свободнорадикальное окисление как ведущий патогенетический фактор повреждения оставшейся части печени после атипичной предельно допустимой резекции // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 39–43. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16725.

Bibliographic reference:

Barskaya LO, Khramykh TP, Ermolaev PA, Vyaltin AS, Palyanov SV. Svobodnoradikal'noe okislenie kak vedushchiy patogeneticheskiy faktor povrezhdeniya ostavsheysya chasti pecheni posle atipichnoy predel'no dopustimoy rezeksii [Free radical oxidation as a leading pathogenetic factor of damage to the remaining part of the liver after atypical ultimate resection]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:39–43. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16725. Russian.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ОБЪЕМА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА ПО ДАННЫМ T2-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ПЕРФУЗИОННОЙ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc -ТЕОКСИМОМ

В.Ю. УСОВ^{*,**}, В.Ю. БАБИКОВ^{***,****}, С.П. ЯРОШЕВСКИЙ^{**}, А.Е. СУХАРЕВА^{*}, И.Ю. ЕФИМОВА^{*}, М.П. ПЛОТНИКОВ^{*}, Ю.Б. ЛИШМАНОВ^{*,**}, О.И. БЕЛИЧЕНКО^{*****}

^{*}НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ул. Киевская, д. 111А, г. Томск, 634012, Россия

^{**}Национальный Исследовательский Томский политехнический университет, ул. Ленина, д. 43/2, г. Томск, Россия, 634028

^{***}НИИ фармакологии Томского НИМЦ РАН, ул. Савиных, д. 11, г. Томск, 634029, Россия

^{****}ПЭТ – Технологии, Ивановское ш., д. 3с5, г. Москва, 125367, Россия

^{*****}НИИ спорта и спортивной медицины Российского Государственного Университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК), Сиреневый бульвар, д. 4, стр. 1, Москва, 128132, Россия

Аннотация. Цель исследования. Прямое сравнение результатов количественных расчетов объема повреждения головного мозга при ишемическом инфаркте методами магнитно-резонансной томографии и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc – гексаметиленпропиленаминоксимом (^{99m}Tc – Теоксимом), у пациентов с распространенным атеросклерозом, перенесших ишемический инфаркт мозга. **Материалы и методы исследования.** 95 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения было обследовано с использованием магнитно-резонансной томографии, и в частности в T2-взвешенном режиме, у 18 была проведена также однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -Теоксимом. Предполагалось, что, чем ближе к сигналу ликвора сигнал от области повреждения, который в случае образования ликворной кисты на месте повреждения становится равным ликворному. Тогда, рассчитывая это соотношение для всех участков повреждения на всех срезах, и умножая на величины площади ишемизированного региона на срезах i и на d -толщину среза, получаем величину объема повреждения ткани мозга в области инсульта по данным T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Объем повреждения ткани мозга по данным перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии мозга с ^{99m}Tc – Теоксимом рассчитывался по методике J.Mountz. Рассчитав этот показатель для всего числа элементов изображения в зоне инсульта на срезе i , и умножив на величину объема элемента изображения, получаем величину объема повреждения ткани мозга для данного томосреза. Полная величина объема повреждения ткани мозга является суммой по всем томосрезам i , на которых визуализируется ишемическое повреждение головного мозга, видимое на эмиссионной томограмме, как сниженная локальная аккумуляция ^{99m}Tc – Теоксима. **Результаты и их обсуждение.** В результате оказалось, что объем повреждения ткани мозга, полученный по данным T2-взвешенного МРТ-исследования, и по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc – Теоксимом, высокодостоверно коррелируют между собой ($r=0.88$, $p=0.0016$). У пациентов, у которых впоследствии произошло значительное или полное улучшение, объем повреждения ткани мозга был $<20 \text{ см}^3$. При объеме повреждения ткани мозга $>25 \text{ см}^3$ существенный регресс нарушений не был отмечен ни в одном случае, а один пациент скончался спустя 4 дня. **Заключение.** Показатели повреждения мозга, полученные по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc – Теоксимом и магнитно-резонансной томографии при ишемическом инфаркте, высокодостоверно коррелируют между собой и по-видимому являются взаимозаменяемыми. Техника количественной оценки тяжести повреждения головного мозга по данным T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии обладает прогностическим значением в отношении исхода ишемического инфаркта мозга.

Ключевые слова: ишемический инфаркт мозга, количественная оценка, прогноз, ОФЭКТ, ^{99m}Tc – ГМПАО, ^{99m}Tc – Теоксим, T2-взвешенная МРТ.

COMPARISON OF METHODS FOR EVALUATING THE VOLUME OF CEREBRAL INJURY IN ISCHEMIC BRAIN INFARCTION ACCORDING TO T2-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY AND PERFUSION SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY WITH ^{99m}Tc - THEOXIME

W.Yu. USSOV^{*,**}, V.Yu. BABIKOV^{***,****}, S.P. YAROSHEVSKY^{**}, A.E. SUHAREVA^{*}, I.Yu. EFIMOVA^{*}, M.P. PLOTNIKOV^{*}, Yu.B. LISHMANOV^{*,**}, O.I. BELICHENKO^{*****}

^{*}Research Institute of Cardiology, Tomsk NIMC RAS, 111A Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russia

^{**}National Research Tomsk Polytechnic University, 43/2 Lenin Str., Tomsk, 634028, Russia

^{***}Research Institute of Pharmacology of the Tomsk NIMC RAS, 11 Savinykh Str., Tomsk, 634029, Russia

^{****}PET-Technologies, 3s5 Ivankovskoe Sh., Moscow, 125367, Russia

^{*****}Research Institute of Sports and Sports Medicine of the Russian State University of Physical Culture, sports, Youth and Tourism, 4, bild. 1, Sirenevy Bld, Moscow, 128132, Russia

Abstract. Research purpose is a direct comparison of the results of quantitative calculations of the volume of brain damage in ischemic infarction using MRI and perfusion SPECT with ^{99m}Tc -hexamethylpropylenaminxime (^{99m}Tc -HMPAO) in patients with extensive atherosclerotic and ischemic brain infarction. **Material and methods.** 95 patients with acute cerebral stroke were studied using MRI, and in particular, in the T2-weighted mode, in 18 patients also a SPECT with ^{99m}Tc -HMPAO had been carried out. It was assumed that, denoting I_{liq} – T2 signal from CSF in CSF region, I_{norm} – T2 signal in the region of normal non-ischemic brain, and I_{insult} – T2 signal

in the affected ischemic stroke region. The volume of tissue damage in this area of the brain is greater, the closer to unity the ratio of differences ($I_{insult} - I_{norm}$) and ($I_{liq} - I_{norm}$), i.e. the closer to the signal of the cerebrospinal fluid signal from the area of damage, which is evident in the case of formation of CSF cyst at the site of damage becomes equal to liquorous one. Then, calculating this ratio for all areas of damage on all sections, and multiplying by the values of S_i – area of the ischemic region on sections i and d – thickness of the section, we obtain the volume of brain tissue damage by MRI, cm^3) in the stroke area according to T2-weighted magnetic resonance imaging. The volume of damaged brain tissue according to perfusion single photon emission computed tomography of the brain with ^{99m}Tc – Theoxime was calculated by the method of J. Mountz. It suggests that brain damage in this area is the greater, the greater the difference ($C_{insult} - C_{norm}$), where C_{insult} – counting of pulses of the accumulation of ^{99m}Tc – Teoxym in the area of stroke, C_{norm} – counting of pulses the area of the normal intact brain tissue of the opposite hemisphere. Then for each element of the image, the value of the ratio $(C_{insult} - C_{norm})/C_{norm}$ determines the proportion of damaged tissue in it. Calculating this indicator for all N_i – the number of image elements in the stroke zone on slice i , and multiplying by the value V – the volume of the image element, we get the value of total volume of damaged tissue by SPECT for this slice. The total values of total volume of damaged tissue by SPECT are obtained as the sum over all tomography sections i , on which ischemic brain damage is visualized, visible on the emission tomogram as a reduced local accumulation of ^{99m}Tc – Theoxime. **Results.** The result was that total volume of damaged tissue by MRI and total volume of damaged tissue by SPECT significantly correlated ($r=0.88$, $p=0.0016$). In patients who later on experienced significant or complete improvement, the total volume of damaged tissue by MRI was $< 20 cm^3$. With total volume of damaged tissue by MRI $> 25 cm^3$, no significant regression of abnormalities was observed in any case, and one patient died 4 days later. **Conclusion.** Indexes of brain damage obtained from SPECT data with ^{99m}Tc –HMPAO and MRI in ischemic infarction are highly correlated with each other and appear to be interchangeable. Technique for quantifying the severity of brain damage based on T2-w. MRI has a prognostic value in relation to the outcome of ischemic brain infarction.

Key words: Ischemic stroke, quantification, prognosis, total volume of damaged tissue single, photon emission computed tomography (SPECT), ^{99m}Tc – HMPAO, ^{99m}Tc –Teoxym, T2-w, magnetic resonance imaging (MRI).

Введение. Использование количественных методов неинвазивной оценки тяжести различных патологических процессов в последние десятилетия базируется как правило на данных лучевых томографических методов исследования [1,10]. Как антропометрические измерения протяженности и анатомических объемов пораженных участков [1,2], так и количественная оценка показателей кровотока [7], сосудистой проницаемости [3,12] и других физиологических и патологических процессов [11] – в составе надежного повседневного арсенала лучевой диагностики. Однако в том случае, когда в пределах одного и того же анатомического участка, доли, или органа целиком повреждение распределено диффузно, оценить степень его выраженности бывает намного труднее. В этих случаях используют как правило полуэмпирические индексы соотношения интенсивностей изображения или накопления *радиофармпрепаратов* (РФП) – «опухоль/фон», «инфаркт/здоровый миокард» [12,14]. Физиологический и патофизиологический смысл таких показателей часто неясен или спорен.

Поскольку традиционным методом количественного томографического исследования объема и тяжести повреждения головного мозга при инсультах и травмах является *однофотонная эмиссионная компьютерная томография* (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc –*гексаметилпропиленаминоксимом* (ГМПАО), то для случая ишемического повреждения головного мозга объем необратимо поврежденной и не накапливающей РФП ткани может быть точно рассчитан по данным локального поглощения радиофармпрепарата как интеграл, взятый по всему объему региона ишемии: $ОПТ = V_{vox} \times \int (N_r - U_r) dV$, где ОПТ – объем поврежденной ткани, N_r – региональный норматив поглощения РФП на элемент изображения, U_r – истинное поглощение РФП на элемент изображения, V_{vox} – объем одного элемента изображения [8].

В случае одностороннего ишемического повреждения рациональной заменой величины локального

норматива поглощения РФП является поглощение препарата на противоположной условно здоровой стороне [14].

Экстраполируя этот типичный для ОФЭКТ – исследований расчетный подход на случай *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) головного мозга, было показано, что МРТ в T2-взвешенном режиме также позволяет рассчитать объем и тяжесть повреждения при ишемии и инфаркте мозга [9], учитывая, что изменения T2-сигнала при расстройствах кровообращения ЦНС отражают развитие отека, а затем и необратимого повреждения нервной ткани [4,5]. Однако, сравнение расчетных методов ОФЭКТ и МРТ между собой в рамках одной и той же группы пациентов не проводилось, что затрудняет повседневное их практическое применение для проспективных оценок состояния пациента или эффективности терапии.

Цель исследования – провести прямое сравнение результатов количественных расчетов объема повреждения головного мозга при ишемических поражениях методами МРТ и перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc – ГМПАО, у пациентов с распространенным атеросклерозом и с ишемическим инфарктом мозга.

Материалы и методы исследования. Расчет объемов повреждения головного мозга по данным МР-томографии осуществлялся исходя из следующих предпосылок [9], кратко: обозначив T2 – сигнал от ликвора в области ликвора как I_{liq} , в области нормального неишемизированного вещества головного мозга как I_{norm} , а в области пораженного ишемическим инсультом как I_{insult} (рис. 1А), и исходя из того, что усиление T2-сигнала при расстройствах кровообращения ЦНС отражает развитие отека, а затем и необратимого повреждения нервной ткани [4], очевидно, что повреждение конкретного участка мозга тем тяжелее, чем выше разница интенсивностей ($I_{insult} - I_{norm}$). Тогда доля необратимо поврежденной ткани в области ишемического инфаркта мозга тем выше, чем ближе к единице отношение $(I_{insult} - I_{norm}) / (I_{liq} -$

I_{norm}) (рис. 1). По физиологическому смыслу эта величина как раз и определяет относительный объем не-

обратимо поврежденной ткани в исследуемом регионе мозга.

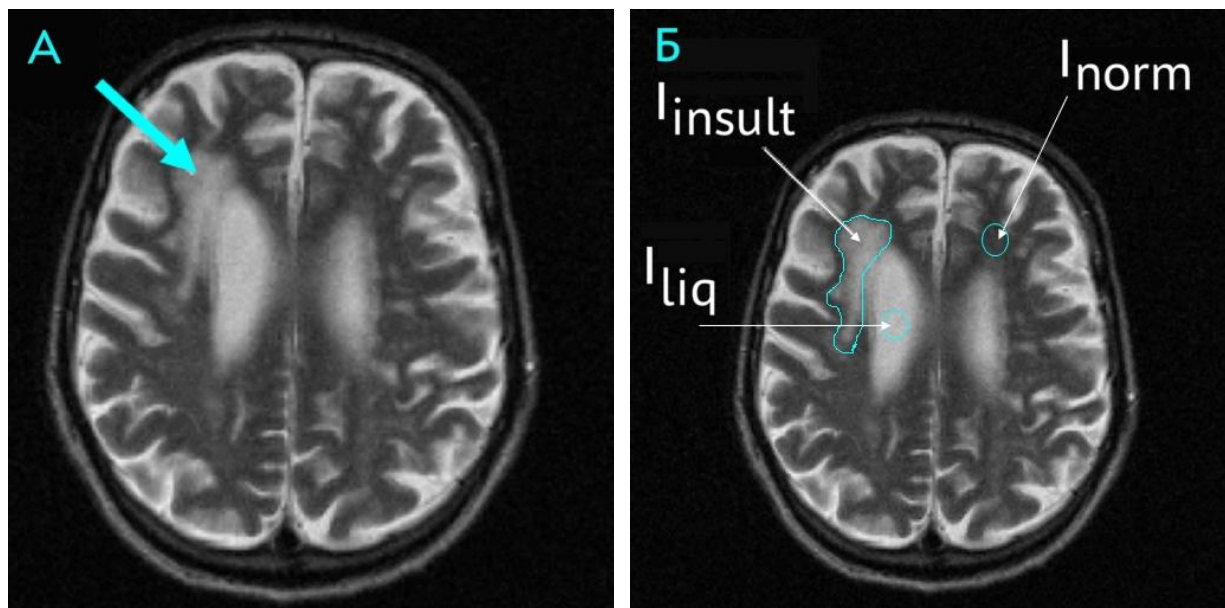


Рис. 1. К методике оценки объема повреждения головного мозга по данным T2- взвешенной МРТ головного мозга. Пациент Я-ш, 65 лет, у которого на фоне критического стеноза правосторонней ВСА (более 75%) развился ишемический инфаркт головного мозга в бассейне передних ветвей средней мозговой артерии справа.

А. Аксиальный (параллельный плоскости основания черепа) томосрез МРТ головного мозга в T2-взвешенном спин-эхо режиме, на уровне верхней границы боковых желудочков. Зона ишемического усиления T2-взв. изображения в области ишемического инсульта в правостороннем полушарии указана стрелкой. Б. Зона гиперинтенсивного T2-взв. изображения в пораженной передней височной области правого полушария мозга, неповрежденный участок в левосторонней передней височной области, и зона ликвора в области правостороннего бокового желудочка обведены для определения в них величин интенсивности T2-взв. сигнала – I_{insult} , I_{norm} и I_{liq} , соответственно и расчета ОПТ_{МРТ} по формуле (1)

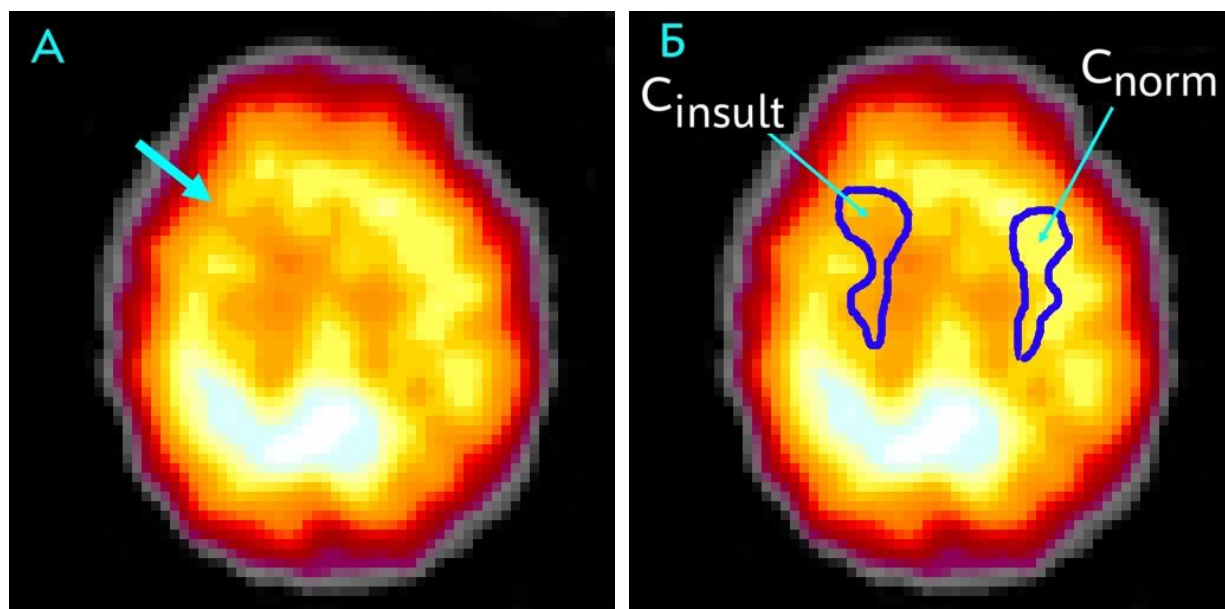


Рис. 2. Обработка ОФЭКТ для расчета объема повреждения головного мозга по данным перфузионной ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc – ГМПАО. Тот же пациент Я-ш, что и на рис. 1.

А. Аксиальный (параллельный плоскости основания черепа) томосрез перфузионной ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc – ГМПАО, на уровне верхней границы боковых желудочков. Зона гипоперфузии в области ишемического инсульта в правом полушарии указана стрелкой. Б. Зона сниженного накопления в пораженной передней височной области правого полушария мозга и противоположная ей в неповрежденной левосторонней передней височной области обведены для определения в них величин сцинтилляционного счета (C_{insult} и C_{norm}) и расчета ОПТ_{ОФЭКТ} по формуле (4)

Физический объем ишемизированного региона на одиночном i -м срезе МРТ мозга есть, очевидно $d \times S_i$, где d – толщина среза, с учетом межсрезового промежутка, если таковой имеется, а S_i – площадь ишемизированного региона на срезе i . Тогда суммарный объем поврежденной ткани по данным МРТ ($ОПТ_{МРТ}$, см³) в области ишемического инсульта есть следующая сумма, взятая по всем срезам i , на которых визуализируется зона ишемического повреждения нервной ткани:

$$ОПТ_{МРТ} = \sum_i \left(\frac{I_{insult} - I_{norm}}{I_{liq} - I_{norm}} \right) \times d \times S_i \quad (1)$$

Физический объем области повреждения мозга (ФОП, см³), очевидно, представляет собой просто сумму объемов всех выделенных на отдельных томосрезах зон ишемического повреждения мозга (областей усиленного $T2$ -взв. изображения):

$$ОПТ = \sum_i d \times S_i \quad (2)$$

Доля поврежденной ткани (ДП) в очаге инфаркта мозга тогда определяется отношением:

$$ДП = ОПТ_{МРТ} / ФОП \quad (3)$$

ОПТ по данным перфузионной ОФЭКТ мозга с ^{99m}Tc – ГМПАО – $ОПТ_{ОФЭКТ}$ рассчитывался по методике J. Mountz (2007) [14], отмеченной выше, как сумма по всем томосрезам i , на которых визуализируется зона ишемического повреждения головного мозга, видимая как сниженная локальная аккумуляция ^{99m}Tc – ГМПАО (рис. 2):

$$ОПТ_{ОФЭКТ} = \sum_i \left(\frac{C_{insult} - C_{norm}}{C_{norm}} \right) \times V \times N_i, \quad (4)$$

где C_{insult} – счет импульсов накопления ^{99m}Tc – ГМПАО в зоне ишемического повреждения (рис. 2 А, Б), C_{norm} – счет импульсов в зоне нормальной неповрежденной ткани мозга противоположного полушария, V – объем элемента изображения, N_i – число элементов изображения в зоне инсульта на срезе i .

Вполне очевидно, что показатель $ОПТ_{ОФЭКТ}$ по физиологическому смыслу соответствует $ОПТ_{МРТ}$.

В исследование вошли 97 пациентов, которым по поводу острого ишемического нарушения мозгового кровообращения выполнялось МРТ-исследование головного мозга в течение первых двух суток с момента начала клинической симптоматики. На момент обследования у всех пациентов имело место частичное или полное выпадение функции соответствующего анализатора, соответственно локализации кортикального очага ишемического инсульта. При этом у 88 инсульт был локализован в бассейне средней, у четырех – в бассейне передней и у пяти – задней мозговой артерии. По данным последующего клинко-неврологического наблюдения, выраженное улучшение или полное восстановление нормальной неврологического статуса в исходе ОНМК произошло у 47 пациентов, составивших группу 1 (45 пациентов с ОНМК в бассейне средней, 1 – передней и 1 – задней мозговой артерии), а стойкий неврологический дефицит в исходе ОНМК

сохранился у 50 (43 – средней, 3 – передней и 4 – задней мозговой артерии) – группа 2.

У 18 пациентов (все – с локализацией поражения в бассейне средней мозговой артерии), кроме МРТ, также было проведено ОФЭКТ – исследование головного мозга с ^{99m}Tc – ГМПАО и сравнивались величины $ОПТ_{МРТ}$ и $ОПТ_{ОФЭКТ}$.

МРТ головного мозга во всех случаях проводилась по единому протоколу и включало в себя получение аксиальных и сагиттальных срезов МРТ в режиме спин-эхо по $T1$ и протонной плотности, использовавшихся для клинического выявления и описания ишемического поражения отдельных анатомических структур мозга, а также аксиальных срезов, взвешенных по $T2$ – для расчетов объема повреждения мозга. При этом во всех случаях параметры $T2$ -взвешенного исследования были неизменными: $TR = 6000$ мс, $TE = 117$ мс, толщина среза 5 мм, и, таким образом, обеспечивали получение изображения по $T2$, свободного от вклада $T1$. Исследования выполнялись на МР-томографах *Toshiba Titan Vantage (Canon Medical)* и *Magnetom Open (Siemens Medical)*.

С помощью пакета прикладных программ обработки данных томографических исследований *RadiAnt {Poznan, Polska. www.radiantviewer.com}* выделялись зоны усиленного $T2$ -сигнала, соответствовавшие очагу ишемического повреждения головного мозга. При этом границей зоны считалось отчетливое усиление $T2$ -изображения, субъективно не представлявшее трудностей в выделении, и составлявшее, по данным количественного анализа, величину интенсивности, на 8-10% превышавшую нормальную для данной области. Пример обработки $T2$ -взвешенных изображений МРТ головного мозга у пациента с ишемическим инсультом представлен на рис.1. По полученным значениям интенсивностей изображения и площадей зоны повреждения для всех срезов, на которых были видны участки ишемического инсульта, рассчитывали показатели $ОПТ_{МРТ}$, ФОП и ДП, как детально представлено выше.

Перфузионная ОФЭКТ головного мозга проводилась по следующей методике. Непосредственно перед исследованием пациенты находились в положении лежа в течение 5-7 минут в отсутствие зрительных и слуховых раздражителей. Препарат ^{99m}Tc – ГМПАО, полученный путем мечения элюатом ^{99m}Tc стандартных наборов "*Ceretec*" производства *Nucomed-Amersham* (Англия), либо *Теоксим* – производства НПФ ДиаМед, Россия) в количестве 740 МБк вводился внутривенно, не позднее 5 мин после приготовления. Голова пациента размещалась при проведении ОФЭКТ таким образом, чтобы прямая «зрачок – наружное слуховое отверстие» была перпендикулярна оси вращения детектора. Томосцинтиграфическое исследование головного мозга проводилось на гамма-камере «Омега 500» («Техникер», США – ФРГ) с компьютерной системой «Сцинтрон МХ» или СЦИНТИ 3.3 (НПК Гелмос, Россия). На гамма-камере

был установлен высокоразрешающий низкоэнергетический (140 КэВ) коллиматор. ОФЭКТ проводилась с записью 64 планарных проекций на 360° оборота детектора, в матрицу 64x64 элемента изображения, с радиусом вращения детектора 25-26 см, в течение 15 мин после введения ^{99m}Tc – ГМПАО. Размер элемента изображения составлял во всех исследованиях 8x8x8 мм. Время экспозиции на одну проекцию составляло 15-20 сек, на каждую из них при этом накапливалось более 70 тыс. импульсов сцинтилляционного счета. Суммарный счет на все исследование составлял более 5.0 млн. импульсов. Методом обратного проецирования формировалось 12-15 поперечных срезов, охватывающих весь головной мозг. После этого рассчитывался объем поврежденной ткани ОПТ_{ОФЭКТ} по методике, представленной выше.

В течение всего исследования оценивалось время, затраченное на его проведение и осуществление расчетов предложенных нами показателей. При этом время на приготовление РФП-этап, осуществляемый технически вне всякого контакта с пациентом – не учитывалось.

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием пакета прикладных программ для параметрического и непараметрического анализа и графического отображения результатов Origin 6.1 (OriginLab, Техас). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При оценке времени, затраченного на проведение исследования, краткий клинический рапорт и расчет представленных здесь показателей, оно у всех пациентов оказалось более 14 мин и менее 20 мин, что позволяет использовать данную методику даже в условиях скорой помощи.

На материале обследования 18 пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения было исследовано соотношение между величинами объема поврежденной ткани, рассчитанных по данным магнитно-резонансной томографии и по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Оказалось, что между полученными тем и другим методами величинами ОПТ наблюдается высоко-достоверная корреляция ($r=0.88$, $p=0.0016$).

У пациентов, обследованных в первые двое суток после развития ишемического инсульта, у которых величина ОПТ_{МРТ} была $<20 \text{ см}^3$, а показатель ДП <0.33 , при последующем клиническом наблюдении было отмечено значительное улучшение или практически полное восстановление нарушенных неврологических функций и исчезновение неврологического дефицита. Подчеркнем здесь, что по клиническим критериям все эти пациенты соответствовали по тяжести диагнозу ишемического инсульта, но не переходящего нарушения мозгового кровообращения. В то же время при величине ОПТ_{МРТ} $> 25 \text{ см}^3$ и ДП > 0.35 – существенного восстановления неврологических нарушений и дефицита не было, а один пациент с ишемическим инсультом в бассейне левой средней

мозговой артерии скончался спустя 4 дня после исследования (по данным МРТ, проведенной на 2-й день после начала развития ишемического инсульта, величина ОПТ_{МРТ} = 43 см^3 и ДП=0.37). Такое различие в прогнозе между этими двумя группами удалось выявить лишь с помощью количественного анализа показателей ОПТ_{МРТ}, ФОП и ДП, тогда как по одной только визуальной томографической картине уловить разницу прогноза ни в ходе исследования, ни при повторной оценке сгруппированных результатов пациентов – не удавалось.

Таблица

Показатели тяжести ишемического повреждения ткани головного мозга, полученные по данным T2-взвешенной МР-томографии, в зависимости от последующего восстановления нарушенных неврологических функций пациента (как $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего)

	Полное / значительное восстановление неврологического статуса в исходе инсульта, $n=45$	Стойкий неврологический дефицит в исходе инсульта, $n=50$
ОПТ _{МРТ} (Суммарный объем поврежденной ткани, см^3)	$7,1 \pm 1,6 \text{ см}^3$	$26,0 \pm 5,8 \text{ см}^3$ $p=0.018$
ФОП (Физический объем области повреждения, см^3),	$25,8 \pm 4,8$	$69,9 \pm 15,6$ $p=0.0078$
ДП (Доля поврежденной ткани в очаге инфаркта мозга)	$0,26 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,03$ $p=0.0009$

МРТ, наряду с методами эмиссионной томографии – быстро прогрессирующая отрасль современной визуализирующей диагностики в неврологии [1,2,6]. Однако, несмотря на все более обширные возможности визуализации различных патологических процессов, предоставляемые методами физиологической томографической диагностики, количественные расчеты в оценке патологических процессов в клинической практике используются недостаточно, ограничиваясь анатомическими измерениями площадей и объемов [1]. Несколько лучше обстоит дело при использовании методов ОФЭКТ и позитронной эмиссионной томографии [6,12,13]. В частности, для расчета объема повреждения мозга при инфаркте мозга еще в 1989-1996 гг. был предложен и реализован для ОФЭКТ принцип расчета ОПТ в очагах «частичного» повреждения, как объемного интеграла дефицита накопления органоспецифического контрастного препарата или РФП, взятого в пределах исследуемой области повреждения [8]. На практике для упрощения вычислений величина локального норматива накопления РФП заменяется реальным накоплением в противоположном полушарии, считающимся нормальным, полностью сохранным.

При ряде патологических процессов, и, в частно-

сти, при ишемическом повреждении мозга, локальная величина $T2$ -сигнала МРТ отражает тяжесть локального повреждения [4,5,9], когда в нормальных интактных участках коры $T2$ минимален, а в регионе необратимого повреждения, особенно при формировании кисты, достигает интенсивности ликвора. Используя этот факт, мы экстраполировали ОФЭКТ-подходы на случай МРТ и разработали технику количественного расчета объема повреждения вещества головного мозга, характеризуя тяжесть местного повреждения ткани разницей сигналов $T2$ -взв. МРТ в ишемически поврежденной и интактной зонах мозга [9]. Однако прямого сравнения результатов расчета ОПТ_{МРТ} с результатами физиологически верифицированного метода – перфузионной ОФЭКТ головного мозга с маркером мозгового кровотока – ^{99m}Tc – ГМПАО, до сих пор не проводилось. По данным нашего исследования, представленного здесь, теперь оказалось, что те и другие тесно коррелируют и даже визуально близки (рис. 1,2).

Кроме того, рассчитанные величины объема повреждения мозга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения достоверно отличались в зависимости от степени последующей неврологической динамики пациентов – от возможности постинсультного восстановления, то-есть обладали прогностического значения в отношении неврологического исхода нарушения (табл.), что уже само по себе придает предлагаемой методике дополнительную практическую ценность. Однако, для того, чтобы считать представленную технику корректной, необходимо соблюдение ряда условий. Во-первых, это «чистота» $T2$ -взвешенного изображения от $T1$ -компоненты и отсутствие артефактов типа «химического сдвига». Во-вторых, это линейная или квазилинейная зависимость локального сигнала $T2$ -взвешенного изображения от тяжести повреждения ткани. Первое из условий – «чистота» $T2$ -взвешенного изображения и отсутствие артефактов также достоверно выполнялись при использовании величины времени повторения $TR = 6000$ мс – значительной для избавления от вклада $T1$. Второе, судя по корреляции показателей ОПТ_{МРТ} и ОПТ_{ОФЭКТ} (линейная зависимость которого от тяжести повреждения известна [14]) – также выполняется.

Изменения интенсивности $T2$ -взвешенных изображений при ишемии головного мозга отражают главным образом изменения в гидратации тканей, сопутствующих – вначале цитотоксическому отеку нервных клеток и глии, а впоследствии – и прогрессирующему необратимому повреждению нейронов с набуханием и полным лизисом и образованием в области повреждения жидкостной кисты, выполненной ликвором [4]. Поэтому, рационально расценивать полученные нами небольшие величины индекса ОПТ_{МРТ} группы 1 – как соответствующие обратимому или пограничному отеку ишемизированного вещества мозга с минимальным снижением объема нервной ткани за счет повреждения (с потерей 3-20 см³, что составляет

<5% от анатомического объема полушария). Дальнейшее прогрессирование повреждения и увеличение показателя ОПТ_{МРТ} > 25 см³ соответствует утрате той или иной функциональной зоны – намного более значительного объема мозговой ткани и поэтому худшему функциональному исходу мозгового инсульта.

Немаловажно, что во всех случаях проведение исследования и последующая обработка с получением величин объемов поврежденной ткани мозга занимали по времени менее 20 мин, как при ОФЭКТ, так и при МРТ. Это позволяет практически обсуждать использование данных МРТ или ОФЭКТ (в зависимости от конкретного оснащения инсультного центра) при обследовании экстренных пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде, и, в частности, – при решении вопроса о реканализирующей и тромболитической терапии, как важное дополнение к используемым сегодня алгоритмам ведения таких больных.

Заключение. Показатели повреждения мозга, полученные по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc – ГМПАО и МРТ при ишемическом инфаркте, с высокой достоверностью коррелируют между собой и по-видимому являются взаимозаменяемыми.

Техника количественной оценки тяжести повреждения головного мозга по данным $T2$ -взвешенной МРТ обладает прогностическим значением в отношении возможного исхода острого ишемического инфаркта мозга.

Литература / References

1. Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005. 136 с. / Anan'eva NI, Trofimova TN. KT- i MRT-diagnostika ostrykh ishemicheskikh insultov [CT and MRI diagnostics of acute ischemic strokes]. Sankt-Peterburg: SPbMAPO; 2005. Russian.
2. Верещагин Н.В., Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера, 2005. 368 с. / Vereshchagin NV, Suslina ZA. Ocherki angioneurologii [Essays on angioneurology]. Moscow: Atmosfera; 2005. Russian.
3. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. № 6. С. 57–66 / Maksimova MYu, Korobkova DZ, Krotenkova MV. Metody vizualizatsii penumbry pri ishemicheskom insulte [Methods of imaging the penumbra in ischemic stroke]. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2013;6:57-66. Russian.
4. Петрайкин А.В., Арутюнов Н.В., Демчук М.Л., Корниенко В.Н. Внутрочерепные кисты различной этиологии – корреляции между данными МРТ в ультранизких полях и результатами биохимического анализа // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1995. №4. С. 23–26 / Petraykin AV, Arutyunov NV, Demchuk ML, Kornienko VN. Vnutricherepnye kisty razlichnoy etiologii - korrelyatsii mezhdru dannymi MRT v ul'tranizkikh polyakh i rezul'tatami biokhimicheskogo analiza [Intracranial cysts of various etiologies - correlations between MRI data in ultra-low fields and the results of biochemical analysis]. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 1995;4:23-6. Russian.
5. Пронин И.Н., Галонов А.В., Петрайкин А.В., Родионов П.В. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в изучении перитуморального отека и внутримозговых опухолей супратенториального расположения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1996. №1. С. 10–11 / Pronin IN, Galonov AV, Petraykin AV, Rodionov PV. Vozmozhnosti komp'yuternoy i magnitno-rezonansnoy tomografii v izuchenii peritumoral'nogo otoka i vnutrimozgovykh opukholey supratentorial'nogo raspolozheniya [Possibilities of computer and magnetic resonance imaging in the study

of peritumoral edema and intracerebral supratentorial tumors]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1996;1:10-1. Russian.

6. Танашиян М.М., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Бердникович Е.С., Скрылев С.И., Гемджян Э.Г., Кротенкова М.В. Состояние когнитивных функций после ангиореconstructивных операций на сонных артериях // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019. №5. С. 70–77. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.059 / Tanashyan MM, Medvedev RB, Lagoda OV, Berdnikovich ES, Skrylev SI, Gemdzhyan EG, Krotchenkova MV. Sostoyaniye kognitivnykh funktsiy posle angiorekonstruktivnykh operatsiy na sonnykh arteriyakh [The state of cognitive functions after agorcontractian operations on carotid arteries]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019;5:70-7. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.059. Russian.

7. Усов В.Ю. Метод количественного расчета мозгового кровотока с помощью липофильных радиофармпрепаратов // *Вестник новых медицинских технологий*. 1997. №3. С. 86–90 / Usov VYu. Metod kolichestvennogo rascheta mozgovogo krovotoka s pomoshch'yu lipofil'nykh radiofarmpreparatov [Method for quantitative calculation of cerebral blood flow using lipophilic radiopharmaceuticals]. *Journal of New Medical Technologies*. 1997;3:86-90. Russian.

8. Усов В.Ю., Плотников М.П., Шипулин В.М. Количественная томосцинтиграфическая оценка объема ишемического повреждения головного мозга: выбор оптимального радиофармпрепарата и техника расчета // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 1997. Т. 40, № 3. С. 5–14 / Usov VYu, Plotnikov MP, Shipulin VM. Kolichestvennaya tomoscintigraficheskaya otsenka ob'ema ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogogo mozga: vybor optimal'nogo radiofarmpreparata i tekhnika rascheta [Tomoscintigraphy quantitative estimation of the volume of ischemic brain damage: the choice of the optimal radiopharmaceutical and the method of calculating]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 1997;40(3):5-14. Russian.

9. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тлюяева А.М., Максимова А.С., Алексеева Л.Н., Сухарева А.Е. Сочетанное применение количественной обработки Т2-взвешенных изображений и МРТ-кортикометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств // *Лучевая диагностика и терапия*. 2018. №4(9). С. 48–56 / Usov VYu, Yaroshevskiy SP,

Tlyunyaeva AM, Maksimova AS, Alekseeva LN, Sukhareva AE. Sochetannoe primeneniye kolichestvennoy obrabotki T2-vzveshennykh izobrazheniy i MRT-kortikometrii u patsientov s aterosklerozom sonnykh arteriy dlya prognozirovaniya tserebral'nykh oslozhneniy invazivnykh i khirurgicheskikh vmeshatel'stv [Combined use of quantitative processing of T2-weighted images and MRI corticometry in patients with carotid artery atherosclerosis to predict cerebral complications of invasive and surgical interventions]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2018;4(9):48-56. Russian.

10. Фокин В.А., Янишевский С.Н., Труфанов А.Г. МРТ в диагностике ишемического инсульта. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2012. 96 с. / Fokin VA, Yanishevskiy SN, Trufanov AG. MRT v diagnostike ishemicheskogo insul'ta [MRI in the diagnosis of ischemic stroke]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2012. Russian.

11. Caunca1 M.R., De Leon Benedetti A., Latour L., Leigh R., Wright C.B. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019. Vol.11, №145. P. 1–16. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00145 / Caunca1 MR, De Leon Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11(145):1-16. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00145.

12. Heiss W-D. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions // *Cerebrovasc Dis*. 2016. Vol. 41. P. 1–7. DOI: 10.1159/000441627 / Heiss W-D. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41:1-7. DOI: 10.1159/000441627.

13. Lansberg M.G., Straka M., Kemp S. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study // *Lancet Neurol*. 2012. Vol. 11, №10. P. 860–867. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X / Lansberg MG, Straka M, Kemp S. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):860-7. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X.

14. Mountz J.M. Nuclear medicine in the rehabilitation tretment evaluation in stroke recovery. Role of diaschisis resolution and cerebral reorganization // *Eura Medicophys*. 2007. Vol. 43. P. 221–239 / Mountz JM. Nuclear medicine in the rehabilitation tretment evaluation in stroke recovery. Role of diaschisis resolution and cerebral reorganization. *Eura Medicophys*. 2007;43:221-39.

Библиографическая ссылка:

Усов В.Ю., Бабиков В.Ю., Ярошевский С.П., Сухарева А.Е., Ефимова И.Ю., Плотников М.П., Лишманов Ю.Б., Беличенко О.И. Сравнение методов оценки объема церебрального повреждения при ишемическом инфаркте мозга по данным Т2-взвешенной магнитно-резонансной томографии и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Теоксимом // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 44–50. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16752.

Bibliographic reference:

Usov WYu, Babikov VYu, Yaroshevsky, Suhareva AE, Efimova IYu, Plotnikov MP, Lishmanov YuB, Belichenko OI. Sravneniye metodov otsenki ob'ema tserebral'nogo povrezhdeniya pri ishemicheskom infarkte mozga po dannym T2-vzveshennoy magnitno-rezonansnoy tomografii i perfuzionnoy odnofotonnoy emissionnoy komp'yuternoy tomografii s ^{99m}Tc-Teoksimom [Comparison of quantification methods for calculation of cerebral damage in ischemic stroke, obtained from the data of T2-weighted mri and of spect with ^{99m}Tc-hexamethylpropylenaminomim]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:44-50. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16752. Russian.

УДК: 616.314 – 089.28/.29 + 616.3]:541.64

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16770

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ МЕТИЛАКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ В СОСТАВЕ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ И СЛИЗИСТОЙ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА ПРИ КОРРЕКЦИИ ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОРИЕНТАЦИЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

К.М. НИКОГОСЯН, Е.А. ЦУКАНОВА, А.Н. МОРОЗОВ, П.А. ПОПОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, тел.: +7 (473) 252-52-67, e-mail: mfsurgery@mail.ru

Аннотация. В статье представлены данные оригинального исследования по сравнительной оценке биологической совместимости трех альтернативных друг другу препаратов метилакрилового полимера – «GC», «3M-Espe», «Фторакс» – используемых в качестве материала базисов съемных пластиночных протезов при коррекции частичной вторичной адентии, по отношению к слизистой формирующегося протезного ложа. **Цель исследования** – в условиях коррекции частичной вторичной адентии произвести оптимизацию выбора метилакриловых полимеров в качестве материала базисов съемных пластиночных протезов на основе учета цитологических параметров биологической совместимости со слизистой протезного ложа с ориентацией на клиническую эффективность протезирования. **Материалы исследования:** 1) пациенты с частичной вторичной адентией; 2) метилакриловые полимеры «GC», «3M-Espe» и «Фторакс» (3 контрастные группы). **Методы исследования:** 1) цитологическая оценка воспалительных и токсико-аллергических реакций со стороны слизистой (показатели – клетки рассасывания инородных тел, эозинофилы, нейтрофилы, уровень фибробластической инфильтрации), 2) клиническая оценка эффективности протезирования (показатели – количество осложнений, длительность адаптивного периода), 3) статистические методы анализа результатов (оценка распределения значений исследуемых показателей, оценка уровня статистической значимости межгрупповых различий). **Результаты и их обсуждение.** Выявлено различное состояние оцениваемых цитологических показателей биологической совместимости изучаемых метилакриловых полимеров со слизистой протезного ложа. Наиболее благоприятная картина была выявлена при использовании полимера «GC», наименее благоприятная – полимера «Фторакс», полимер «3M-Espe» занимает «промежуточное» положение. Аналогичные межгрупповые различия выявлены по показателям клинической эффективности протезирования. Выявленные различия имели высокий уровень статистической значимости. **Заключение.** Полученные результаты применения предлагаемого цитологического комплекса оценки биологической совместимости в системе «полимерный материал – слизистая формирующегося протезного ложа» представили возможность оптимизации выбора препарата конкретного полимера в качестве материала базиса съемных пластиночных протезов в целях коррекции частичной вторичной адентии. Это подтвердилось показателями клинической эффективности протезирования – количеством осложнений и длительностью адаптивного периода.

Ключевые слова: частичная вторичная адентия, протезирование, полиметилакрилаты, слизистая протезного ложа, биологическая совместимость.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOLOGICAL COMPATIBILITY OF METHYLACRYL POLYMERS IN THE COMPOSITION OF BASES OF REMOVABLE PLATE PROSTHESES AND MUCOSIS OF THE PROSTHETIC BED IN CORRECTION OF PARTIAL SECONDARY ADENTIA: CYTOLOGICAL PICTURE, ORIENTATION ON CLINICAL EFFICIENCY

K.M. NIKOGOSYAN, A.N. MOROZOV, E.A. ZUKANOVA, P.A. POPOV

The Federal State Budgetary Institution «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», of the Ministry of Health of the Russian Federation, Studencheskaya Str., 10, Voronezh city, 394036, Russia, tel.: +7 (473) 252-52-67, e-mail: mfsurgery@mail.ru

Abstract. The article presents the data of the original study of the comparative assessment of the biological compatibility of three alternative to each other methyl acrylic polymer preparations – «GC», «3M-Espe», «Ftorax» – used as a material of the of removable plate prostheses bases for the correction of partial secondary adentia, in relation to mucous membrane of the forming prosthetics impression area. **The research purpose** is to optimize the choice of methyl acrylic polymers as a base material for removable plate prostheses under conditions of partial secondary adentia correction based on taking into account the cytological parameters of biological compatibility with the mucous membrane of the prosthetic bed with a focus on the clinical effectiveness of prosthetics. **Research materials:** 1) patients with partial secondary adentia; 2) methyl acrylic polymers «GC», «3M-Espe» and «Ftorax» (3 contrast groups). **Research methods:** 1) cytological evaluation of inflammatory and toxicallergic reactions of the mucous membrane (indicators – the cells of resorption of the foreign bodies, eosinophils, neutrophils, level of fibroblastic infiltration), 2) clinical evaluation of the effectiveness of prosthetics (indicators – the quantity of complications, the timing of the adaptive period), 3) statistical methods of results analyzing (evaluation of the research indicators values distribution, evaluation of the level of statistical significance of intergroup differences). **Results.** A different status of the assessed cytological indicators of the biological compatibility of the studied methyl acrylic polymers with the mucous membrane of the prosthetics impression area was revealed. The most favorable status was revealed when using the «GC» polymer, the least favorable – the «Ftorax» polymer, the «3M-Espe» polymer occupied an «intermediate» position. Analogical intergroup differences were found by the indicators of prosthetics clinical effectiveness. The revealed differences had a high level of statistical significance. **Conclusion.** The obtained results of the application of the proposed cytological complex of assessing biological compatibility in the system «polymer material – mucous membrane of the emerging prosthetics impression area» presented the possibility of optimizing the

choice of a preparation of a concrete polymer as a base material for removable plate prostheses at the partial secondary adentia correction. This was confirmed by the indicators of the prosthetics clinical effectiveness – the quantity of complications and the timing of the adaptive period.

Keywords: partial secondary adentia, prosthetics, polymethylacrylates, mucous membrane of the prosthetics impression area, biological compatibility.

Введение. Частичная вторичная адентия сохраняет социально значимые позиции в структуре современной стоматологической патологии [3]. Помимо ухудшения функциональных и эстетических аспектов, ее несвоевременное лечение приводит к развитию серьезных нарушений на уровне зубочелюстной сферы и височно-нижнечелюстного сустава [3,4]. Радикальная коррекция адентии с помощью дентальной имплантации оказывается выполнимой далеко не во всех случаях; поэтому протезирование отсутствующих зубов съемными пластиночными протезами часто является безальтернативным методом выбора [2].

Для изготовления базисов съемных пластиночных протезов существует определенное множество современных полимерных материалов, среди которых полиметилакриловые получили наибольшее распространение и признание клиницистов. Но даже эти достаточно совершенные (на сегодняшний день) материалы в ряде ситуаций способны индуцировать патологические изменения в тканях протезного ложа [3,5], которые возможно оценить на основе анализа цитологических характеристик слизистой в условиях ее контактного взаимодействия с полимером протеза. Более того, появляются данные о том, что различные модификации метилакриловых полимеров обладают различной степенью «агрессивности» относительно слизистой полости рта [5]. Следовательно, существует неразрешенная до сих пор проблема рационального выбора базисных полиметилакрилатов в контексте типовых условий реализации протезирования. Таким образом, то, что многие стоматологические пациенты представляют действительный интерес в контексте рассматриваемой проблемы [2,3,5], а также относительная неизученность ее цитологических сторон, доказывают актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – в условиях коррекции частичной вторичной адентии произвести оптимизацию выбора метилакриловых полимеров в качестве материала базисов съемных пластиночных протезов на основе учета цитологических параметров совместимости со слизистой протезного ложа с ориентацией на клиническую эффективность протезирования.

Материалы и методы исследования. База исследования и условия проведения. Исследование выполнено в условиях ортопедического отделения Стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ.

Программа и дизайн исследования. Данная работа представляет собой завершённое исследование, посвященное оптимизации выбора метилакрилового полимера в качестве материала для базисов съемных пластиночных протезов у стоматологических пациентов. С точки зрения математической статистики данная работа представляет собой когортное проспективное контролируемое нерандомизированное

исследование.

Процедура распределения участников исследования в сравниваемые группы (выборки): псевдорандомизированное включение пациентов в 3 независимые группы.

Дизайн исследования: тип – *parallel group design* – клиническое исследование в параллельных группах – включает 7 последовательных этапов теоретического анализа и актуализации темы настоящего исследования (1), постановки цели исследования (2), подбора контингента тематических пациентов (участников исследования) с помощью критериев включения / исключения, формирования исходных выборок с перманентным составлением реестра оцениваемых показателей (3), собственно выполнения исследования (4), сопоставительного статистического анализа полученных результатов (5), интерпретации и представления результатов (6), формулирования заключения (7).

Критерии включения: 1) частичная вторичная адентия; 2) возраст 50-70 лет; 3) наличие показаний к протезированию с помощью съемных пластиночных протезов / невозможность коррекции адентии иными (помимо протезирования) способами.

Критерии исключения: 1) несовпадение по любому из критериев включения; 2) использование в качестве материалов для базисов протезов иных полимеров, кроме «GC», «3M-Espe», «Фторакс»; 3) инфекционно-воспалительные и / или аллергические поражения слизистой ротовой полости; 4) нарушения гигиены полости рта (значения индекса $OHI-S > 1,6$ (по J.C. Green и J.R. Vermillion, 1964)) [3]; 5) тяжелая общесоматическая патология в стадии суб- или декомпенсации; 6) неотложные состояния.

Продолжительность и этапы исследования: 1) фактическая и запланированная продолжительность исследования: 5 лет; 2) контрольные точки наблюдения: исходные данные (до протезирования); 7 сут., 1 мес., 6 мес. (при анализе цитологических и макроргистохимических показателей), 5 лет (при анализе осложнений) после вмешательства, всего – 4 этапа.

Этическая экспертиза. В соответствии с рекомендациями WAME (The World Association of Medical Editors) [7] характер и протокол исследования проверены этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 4 от 25.09.2014 г.).

Материалы исследования. Было обследовано 300 пациентов с частичной вторичной адентией в условиях эксплуатации съемных пластиночных протезов с базисами из исследуемых метилакриловых полимеров. Среди исследуемого контингента в зависимости от применяемого полимера были выделены 3 контрастные группы по 100 чел.:

1. с применением полимера «GC»;
2. с применением полимера «3M-Espe»;
3. с применением полимера «Фторакс».

Методы цитологической оценки. Для определения клеточного состава слизистой в зоне взаимодействия с базисным полимером проводилось взятие мазка в местах контакта протеза со слизистой (слизистая оболочка щёк, неба, верхней и нижней губы) помощью скарификации. Изготавливался мазок. Препарат фиксировали в 96% этиловом спирте 2-3 минуты, высушивали, производили окраску по методике Романовского Д.Л. [1]. Далее производилась микроскопия с помощью оптического лабораторного микроскопа «Olympus CX 31» с использованием иммерсионного объектива. С учетом известных патогенетических особенностей взаимодействия слизистой полости рта и полимеров базисов съемных пластинчатых протезов оценивались показатели клеток рассасывания инородных тел, эозинофилов, нейтрофилов и фибробластов. Уровень фибробластической инфильтрации оценивался с помощью балльной авторской методики [5].

Методы клинической оценки. На основе стоматоскопии и анализа жалоб пациентов оценивались наличие осложнений и длительность периода адаптации [2,3].

Статистические методы. Для оценки характера распределения значений исследуемых показателей использовался *W*-критерий Шапиро-Уилка. В зависимости от результатов этого теста для оценки уровня статистической значимости межгрупповых различий (между тремя группами) применялся параметрический однофакторный анализ вариаций ANOVA или непараметрический ранговый анализ вариаций Краскела-Уоллиса. Минимальный принятый статистический уровень различий $p < 0,05$ [6]. Автоматизация статистического анализа производилась посредством персонального компьютера Asus на основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. и стандартных пакетов прикладных программ MS Excel XP и Statsoft Statistica 6.0. [6].

Результаты и их обсуждение. Цитологическая картина. При изучении результатов цитологического анализа местновоспалительных и токсико-аллергических изменений в слизистой протезного ложа было выявлено, что до протезирования состояние данных показателей у пациентов всех сравниваемых групп не имело статистически значимых различий и было следующим: клетки рассасывания инородных тел – $0 \pm 0,00$, эозинофилы – $0,53 \pm 0,03$, нейтрофилы – $1,6 \pm 0,01$ ед в п/з, уровень фибробластической инфильтрации – 1 балл ($p = 0,111111$). Это свидетельствует об изначальной сопоставимости (неразличимости) пациентов сравниваемых групп по данному блоку показателей и правомочности их включения в сравнительное исследование.

Однако, после проведенного протезирования имело место развитие динамических изменений этих показателей, при этом данные изменения отличались в каждой из сравниваемых групп. Так, при оценке цитологических показателей по этапам исследования (а именно – через 7 сут., 1 мес. и 6 мес. от момента проведения протезирования) в сравниваемых

группах были выявлены следующие цитологические картины по изучаемым показателям:

– в группе с применением полимера «GC» ($n_1 = 100$ чел.): клетки рассасывания инородных тел – $0,00 \pm 0,00$ в течение всего периода наблюдения; эозинофилы – $0,57 \pm 0,04$, $0,58 \pm 0,03$ и $0,7 \pm 0,09$ ед в п/з; нейтрофилы – $3,3 \pm 0,37$, $3,3 \pm 0,37$ и $1,7 \pm 0,12$ ед в п/з; уровень фибробластической инфильтрации – $1,00 \pm 0,00$, $1,00 \pm 0,00$ и $1,3 \pm 0,02$ баллов;

– в группе с применением полимера «3M-Espe» ($n_2 = 100$ чел.): клетки рассасывания инородных тел – $0,51 \pm 0,03$, $0,61 \pm 0,04$ и $1,53 \pm 0,04$ ед в п/з; эозинофилы – $1,52 \pm 0,06$, $1,7 \pm 0,08$ и $2,01 \pm 0,07$ ед в п/з; нейтрофилы – $4,1 \pm 0,13$, $3,9 \pm 0,04$ и $2,0 \pm 0,03$ ед в п/з; уровень фибробластической инфильтрации – $1,3 \pm 0,02$, $1,4 \pm 0,01$ и $2,01 \pm 0,04$ баллов;

– в группе с применением полимера «Фторакс» ($n_3 = 100$ чел.): клетки рассасывания инородных тел – $2,4 \pm 0,13$, $2,6 \pm 0,5$ и $5,7 \pm 0,23$ ед в п/з; эозинофилы – $7,0 \pm 1,35$, $7,8 \pm 1,45$ и $4,7 \pm 1,08$ ед в п/з; нейтрофилы – $10,7 \pm 1,38$, $7,6 \pm 2,21$ и $7,7 \pm 1,10$; уровень фибробластической инфильтрации – $2,8 \pm 0,03$, $2,9 \pm 0,08$ и $3,00 \pm 0,00$ баллов.

Уровень различий p по указанным случаям межгрупповых сравнений цитологических показателей по соответствующим этапам наблюдения составил от 0,044988 до 0,000185 при указанных значениях средних арифметических m и их средних квадратических отклонений $\pm s$.

Ориентация на клиническую эффективность. При анализе осложнений и длительности адаптивного периода после протезирования было выявлено следующее. В течение 5 лет после протезирования в ряде случаев имеет место развитие 3 типовых осложнений (1 и более), однако вероятность их развития существенно различалась в условиях применения сравниваемых полимеров; в частности, относительное количество осложнений составило: 1) в условиях применения полимера «GC»: локальная аллергическая реакция – 0%; кандидоз слизистой без нарушений гигиены полости рта – 1%; ощущение жжения языка без признаков аллергии – 0%; 2) в условиях применения полимера «3M-Espe»: локальная аллергическая реакция – 1%; кандидоз слизистой без нарушений гигиены полости рта – 1%; ощущение жжения языка без признаков аллергии – 1%; 3) в условиях применения полимера «Фторакс»: локальная аллергическая реакция – 8%; кандидоз слизистой без нарушений гигиены полости рта – 1%; ощущение жжения языка без признаков аллергии – 6%. Длительность адаптивного периода также различалась в условиях применения сравниваемых полимеров и составляла: в условиях применения полимера «GC» – $4,5 \pm 1,3$ (т.е. от 2 до 7) сут., в условиях применения полимера «3M-Espe» – $6,0 \pm 1,9$ (т.е. от 3 до 9) сут., в условиях применения полимера «Фторакс» – $14,5 \pm 3,8$ (т.е. от 10 до 19) сут. Уровень различий p по указанным случаям межгрупповых сравнений последнего показателя составил от 0,013987 до 0,000887 при указанных значениях средних арифметических m и их средних квадратических отклонений $\pm s$. Таким образом, установлено, что наиболее оптимальными характеристиками обладает полимер «GC», наименее оптимальными – полимер «Фторакс». Это

подтверждается тем, что уровень количественных преимуществ полимера «GC» относительно полимера «Фторакс» составил: 1) по уровню биологической совместимости относительно слизистой протезного ложа – от 27 до 100% в зависимости от конкретного показателя на конкретном этапе после протезирования; 2) по вероятности развития осложнений – в 6–28 раз в зависимости от осложнения (необходимо отметить, что между сравниваемыми полимерами не выявлено различий только по одному виду осложнений – это – кандидоз слизистой полости рта – 1% во всех случаях); 3) по длительности адаптивного периода после протезирования – 68,97%.

Выявлено, что между полимерами с «полярными» уровнями клинической эффективности, а именно – «GC» и «Фторакс», полимер «3M-Espe» занимает промежуточное положение. Это подтверждается тем, что он «уступает» «GC» по изучаемым параметрам эффективности: 1) по уровню биологической совместимости относительно слизистой протезного ложа – от 3 до 65,2% в зависимости от конкретного показателя на конкретном этапе после протезирования; 2) по вероятности развития осложнений – в 1,1–1,4 раза в зависимости от осложнения; 3) по длительности адаптивного периода после протезирования – 33,3%.

Таким образом, рейтинг *клинико-цитологической эффективности* исследуемых базисных полимеров по всему комплексу частных показателей представлялся в виде: «GC» > «3M-Espe» > «Фторакс».

Все представленные выше результаты имеют высокий уровень статистической значимости (*p* находится в диапазоне от 0,000000 до 0,050000 во всех декларируемых случаях межгрупповых различий).

Заключение. Различные препараты полиметилакрилатов, применяемые в качестве материала базисов съемных пластиночных протезов, имеют разный уровень биологической совместимости (в аспекте местно-воспалительных и токсико-аллергических реакций) по отношению к слизистой протезного ложа у стоматологических пациентов. Базируясь на полученных результатах применения предлагаемого цитологического комплекса оценки биологической совместимости в системе «полимерный материал – слизистая формирующегося протезного ложа» представляется возможным улучшение научного представления об этом процессе. В свою очередь, результаты проведенного анализа цитологических параметров биологической совместимости сопоставляемых метилакриловых полимеров со слизистой протезного ложа позволили сформулировать эффектив-

ный подход к оптимизации выбора полимерного материала для использования в качестве базисов съемных пластиночных протезов с дальнейшей ориентацией на клиническую эффективность протезирования с целью коррекции частичной вторичной адентии. Полученные в настоящей работе концептуальные результаты следует признать перспективными к внедрению в практику цитологических исследований и стоматологического здравоохранения.

Литература / References

1. Гилл Г.У. Клиническая цитология: теория и практика цитотехнологии. Москва: Практическая медицина, 2015. 384 с. / Gill GU. Klinicheskaya tsitologiya: teoriya i praktika tsitotekhnologii [Clinical Cytology: theory and practice of cytotechnology]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. Russian.
2. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита)» / Малый А.Ю., Вагнер В.Д., Олесова В.Н., Никольский В.Ю. [и др.] // Постановление № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года. Москва, 2014. 112 с. / Maly A, Wagner B, Olesova VN, Nikolsky V. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze "Chastichnoe otsutstvie zubov (chastichnaya vtorichnaya adentia, poterya zubov vsledstvie neschastnogo sluchaya, udaleniya ili lokalizovannogo parodontita)" [Clinical recommendations (treatment protocols) for the diagnosis of "Partial absence of teeth (partial secondary adentia, loss of teeth due to an accident, removal or localized periodontitis)"]. Resolution No. 15 of the Council Of the Association of public associations "Dental Association of Russia" dated September 30, 2014. Moscow; 2014. Russian.
3. Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. Ортопедическая стоматология: национальное руководство. Москва, 2016. 824 с. / Lebedenko IYu, Arutyunov SD, Ryakhovskiy AN. Ortopedicheskaya stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo [Prosthetic dentistry: a national guide]. Moscow; 2016. Russian.
4. Морозов А.Н. Сочетанные морфофункциональные поражения околоушной слюнной железы и височно-нижнечелюстного сустава. Клиника, диагностика, лечение: дис. ... д.м.н. Воронеж, 2015. 493 с. / Morozov AN. Sochetannyye morfofunktsional'nye porazheniya okoloushnoy slyunnoy zhelezy i visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Klinika, diagnostika, lechenie [Combined morphofunctional lesions of the parotid salivary gland and temporomandibular joint. Clinic, diagnosis, treatment] [dissertation]. Voronezh; 2015. Russian.
5. Подопригора А.В. Научно-практическое обоснование применения нового конструкционного полимера для базисов съемных протезов и аппаратов: дис. ... д.м.н. Воронеж, 2013. 237 с. / Podoprigora AV. Nauchno-prakticheskoe obosnovaniye primeneniya novogo konstruktivnogo polimera dlya bazisov s'emnykh protezov i apparatov [Scientific and practical justification of the use of a new structural polymer for the bases of removable prostheses and appendages] [dissertation]. Voronezh; 2013. Russian.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, 2002. 312 с. / Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskih dannykh: primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data: using the STATISTICA application package]. Moscow; 2002. Russian.
7. World Association of Medical Editors (WAME) [electronic resource]. URL: <http://www.wame.org> (дата обращения: 27.04.2018) / World Association of Medical Editors (WAME) [electronic resource]. Available from: <http://www.wame.org>.

Библиографическая ссылка:

Никогосян К.М., Цуканова Е.А., Морозов А.Н., Попов П.А. Сопоставительный анализ биологической совместимости метилакриловых полимеров в составе базисов съемных пластиночных протезов и слизистой протезного ложа при коррекции частичной вторичной адентии: цитологическая картина, ориентация на клиническую эффективность // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 51–54. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16770.

Bibliographic reference:

Nikogosyan KM, Morozov AN, Zukanova EA, Popov PA. Sopostavitel'nyy analiz biologicheskoy sovmestimosti metilakrilovykh polimerov v sostave bazisov s'emnykh plastinchnykh protezov i slizistoy proteznogo lozha pri korrektsii chastichnoy vtorichnoy adentii: tsitologicheskaya kartina, orientatsiya na klinicheskuyu effektivnost' [Comparative analysis of biological compatibility of methacryl polymers in the composition of bases of removable plate prostheses and mucosa of the prosthetic bed in correction of partial secondary adentia: cytological picture, orientation on clinical efficiency]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:51-54. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16770. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 616.71-003.93:616-74

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16723

ВЛИЯНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СКАФФОЛДОВ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ВАТЕРИТА НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

А.Н. ИВАНОВ, Ю.А. ЧИБРИКОВА, И.А. НОРКИН

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России, ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, 410002, Россия, e-mail: lex558452@gmail.com

Аннотация. *Цель исследования* – изучение динамики маркеров ремоделирования костной ткани при имплантации в дефект бедренной кости у крыс скаффолдов из поликапролактона и ватерита в сравнении с матрицами, не обладающими биосовместимостью. *Материалы и методы исследования.* Имплантационные тесты в дефект бедренной кости небiosовместимых скаффолдов с липополисахаридами бактерий и скаффолдов из поликапролактона и ватерита выполнены на 53 белых крысах. Определение концентрации в крови экспериментальных животных маркеров воспаления и костного метаболизма, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, склеростин, остеокальцин и C-концевые телопептиды коллагена I типа и активность тартратрезистентной кислой фосфатазы-5b, осуществлялось с помощью иммуноферментного и мультиплексного анализа. *Результаты и их обсуждение.* Биосовместимость имплантируемых в костную ткань скаффолдов оказывает выраженное влияние на процессы остеобласто- и остеокластогенеза, определяя регенераторный потенциал скаффолдов. Отсутствие биосовместимости скаффолдов при имплантации в дефект бедренной кости сопровождается торможением остеобластогенеза за счет выработки остеобластами склеростина, а также активацией остеокластогенеза и резорбцией коллагеновых волокон костной ткани. Имплантация скаффолдов из поликапролактона и ватерита в дефект бедренной кости не сопровождается выраженной воспалительной реакцией, стимулирует активность остеобластов, что позволяет выделить у них остеоиндуктивный эффект. Активация остеокластов на ранних этапах после имплантации скаффолдов из поликапролактона и ватерита в дефект бедренной кости не сопровождается резорбцией коллагеновых волокон костной ткани и обусловлена ремоделированием минеральной составляющей матрицы. *Заключение.* Остеоиндуктивные свойства скаффолдов из поликапролактона и ватерита открывают новые перспективы их применения в регенеративной медицине с целью стимуляции репаративных процессов костной ткани у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Ключевые слова: скаффолды, регенерация костной ткани, маркеры костного метаболизма.

THE EFFECT OF POLYCAPROLACTONE AND VATERITE SCAFFOLD BIOCOMPATIBILITY ON THE DYNAMICS OF BONE TURNOVER MARKERS

A.N. IVANOV, YU.A. CHIBRIKOVA, I.A. NORKIN

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Russian Federation Ministry of Healthcare, N.G. Chernyshevsky Str., 148, Saratov, 410002, Russia, email: lex558452@gmail.com

Abstract. *The research purpose.* The article presents data on the dynamics of bone turnover markers at the implantations of polycaprolactone and vaterite scaffolds in the femur defects of rats as compared to bioincompatible matrixes. *Material and methods.* We implanted bioincompatible scaffolds containing bacteria lipopolysaccharides as well as polycaprolactone and vaterite scaffolds in the femur defects of white rats. The inflammation and bone turnover marker contents were found with ELISA and multiplex assay. *Results and discussion.* The biocompatibility of the scaffolds implanted in bone tissue had a prominent effect on osteoblasto- and osteoclastogenesis defining the regenerative potential of the scaffolds. The absence of scaffold biocompatibility at implantations in the femur defects was followed by osteoblastogenesis inhibition due to sclerostin produced by osteocytes as well as osteoclastogenesis and resorption of bone tissue collagen fibers. No obvious inflammation response was observed at polycaprolactone and vaterite scaffold implantations in the femur defects but stimulation of osteoblast activity suggesting their osteoinductive effect. There were no signs of resorption of bone tissue collagen fibers along with osteoclast activation soon after polycaprolactone and vaterite scaffold implantations into the femur defects. It was conditioned with the remodeling of matrix mineral component. *Conclusion.* The osteoinductive properties of polycaprolactone and vaterite scaffolds revealed new testing opportunities for their further application in regenerative medicine aimed at stimulation of bone tissue reparative processes in trauma and orthopedics patients.

Keywords: scaffolds, bone tissue regeneration, bone metabolism markers.

Введение. Стимуляция регенерации костной ткани представляет собой актуальную проблему, решение которой возможно за счёт применения скаффолдов – трёхмерных матриц, способных структурно и функционально замещать межклеточный матрикс. Одной из современных технологических концепций изготовления скаффолдов для стимуляции регенерации костной ткани является сочетание в их составе биodeградируемых синтетических полимеров с минеральными веществами [5]. Такой подход обеспечивает достижение длительной и регулируемой биоградации, а также оптимальных для остеокондукции механических характеристик. Одним из синтетических полимеров, получивших широкое применение для биомедицинских технологий, является *поликапролактон* (ПКЛ), который обладает доказанной биосовместимостью и подвергается медленной деградации в организме, длительно сохраняя прочностные характеристики [1,8,13]. Минерализация скаффолдов имеет большое значение для регенерации костной ткани. В качестве минеральной составляющей матрицы наиболее часто применяются фосфатные и карбонатные соли кальция, включая гидроксиапатит, трикальцийфосфат и его замещённые, кальцит, ватерит, которые обеспечивают не только механическую прочность, но и выступают в качестве индуктора остеогенной дифференцировки клеток, что придаёт скаффолдам остеоиндуктивные эффекты [2,9]. Кроме того, указанные соединения являются депо кальция, который высвобождается в процессе перестройки матрицы и используется для минерализации образующейся костной ткани. Среди солей кальция, используемых в качестве компонентов скаффолдов, одним из наименее стабильных и наиболее активных соединений является *ватерит* (ВТ), который имеет пористую структуру, способен перекристаллизовываться в кальцит, а в процессе минерализации переходить в гидроксиапатит [4]. В этой связи перспективно исследование остеоиндуктивных характеристик ПКЛ-скаффолдов, волокна которых минерализованы ВТ.

Биосовместимость является обязательным свойством современных скаффолдов так, как представляет собой фактор, оказывающий непосредственное влияние на характер тканевых реакций в зоне имплантации и, в частности, выраженность воспаления [2,12]. В свою очередь воспалительная реакция является ключевым регулятором деструктивных и репаративных процессов в тканях. Так, воспаление оказывает значительное влияние на остеобласто- и остеокластогенез, которые опосредуют образование и разрушение костной ткани [14]. В этой связи научный и практический интерес представляет исследование влияния биосовместимости скаффолдов на активность остеобластов и остеокластов при имплантации скаффолдов в костную ткань.

В связи с этим **целью настоящей работы** являлось изучение динамики маркеров ремоделирования костной ткани при имплантации в дефект бедренной кости у крыс скаффолдов из ПКЛ и ВТ в

сравнении с матрицами, не обладающими биосовместимостью.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 53 белых крысах-самцах массой 240–320 г. Животные были разделены на 4 экспериментальные группы: контрольную ($n=10$), сравнительную – ложнооперированные крысы ($n=14$), отрицательного контроля – крысы, которым имплантировали ПКЛ-скаффолд с бактериальными *липополисахаридами* (ЛПС), не обладающий биосовместимостью ($n=14$) и опытную – крысы, которым имплантировали ПКЛ/ВТ-скаффолды ($n=15$). Все исследования выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 755. 12 августа 1977 и рекомендаций Этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (Протокол № 6 от 6.02.2018). Перед проведением манипуляций крысам для общей анестезии в/м вводили 0,1 мл/кг Телазола (*Zoetis Inc*, США) и 1 мг/кг Ксиланта (Нита-Фарм, Россия).

ПКЛ-матрицы были изготовлены методом электроформования.

Для создания небиосовместимых матриц неминерализованные ПКЛ-скаффолды заселяли смешанной культурой *Escherichia coli* ATCC® 25922, *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC® 27853, *Staphylococcus aureus*, ATCC® 25923, которые были восстановлены с дисков *BD Microtrol*™ (*Becton Dickinson*, США) и инкубировали при 37°C в течение 24 часов на свежеприготовленных чашках с питательным агаром (*HiMedia Laboratories Pvt. Limited*, Индия) с визуальным контролем роста бактерий. После этого скаффолды фиксировали 70% этанолом в течение 48 часов. Стерильность небиосовместимого каркаса была подтверждена отсутствием роста бактерий в образцах, инкубированных при 37°C в течение 7 суток на питательном агаре.

Минерализация ПКЛ-скаффолдов ВТ проводилась по методике, изложенной в [7].

Имплантация матриц осуществлялась в продольный дефект диафиза бедренной кости в виде линейного пропила 2×5–7 мм, глубиной 2–3 мм.

Забор крови у животных групп сравнения, отрицательного контроля и опытной группы осуществлялся пункцией правых отделов сердца на 7-е и 28-е сутки после имплантации скаффолдов. После забора крови животные были выведены из эксперимента передозировкой препаратов для наркоза. Кровь для исследования забирали с использованием вакуумной системы *VACUETTE*® (*Greiner Bio-one*, Австрия) в пробирки с активатором свертывания и полиэфирным гелем объемом 5 мл. Для получения сыворотки проводили центрифугирование с ускорением 1600–1800 g в течении 10 мин. Сыворотка отбиралась в пластиковые пробирки типа Эппендорф непосредственно после центрифугирования, замораживалась и хранилась при температуре – 20°C.

Методом мультиплексного анализа с помощью

системы *MagPix (Luminex, США)*, наборов реагентов *Rat Vascular Injury Panel 1* и *Rat Bone Panel 1 (Merck Millipore, США)* в соответствии с прилагаемыми инструкциями проводили определение концентраций в сыворотке крови *моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1)* и *склеростина (SOST)*. Методом ИФА определяли в сыворотке крови концентрации *остеокальцина (ОК)* и *C-концевых телопептидов коллагена I типа (CTX-I)*, а также активность *матриксрезистентной кислой фосфатазы-5b (TRACP)* с использованием наборов реагентов *Rat-MIDTM RatTRAPTM, RatLAPSTM (IDS, Великобритания)* и микропланшетного спектрофотометра *Anthos 2020» (Biochrom, Великобритания)* в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли программой *Statistica 10.0*. Рассчитывали медианы, верхние и нижние квартили, межгрупповые попарные сравнения проводили с помощью *U-критерия Манна-Уитни*, на основании которого вычислялся показатель достоверности *p*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Таблица

Маркеры ремоделирования костной ткани в крови у экспериментальных животных

Группа	MCP-1 нг/мл	ОК, нг/мл	SOST, пг/мл	TRACP, Ед/л	CTX-I, нг/мл
Контроль (n=10)	2,2 (1,9;2,8)	76 (47,7;91)	310 (221;544)	0,40 (0,21;0,41)	9,7 (6,6;21,2)
Группа сравнения 7-е сутки (n=7)	2,5 (1,9;2,8) $p_1=0,883618$	137 (129;163,1) $p_1=0,008114$	378 (334;544) $p_1=0,406814$	0,39 (0,17;0,5) $p_1=0,660550$	15,2 (8,6;25,7) $p_1=0,261742$
Группа сравнения 28-е сутки (n=7)	1,6 (1,3;2,4) $p_1=0,204560$ $p_2=0,201337$	186 (163;207) $p_1=0,014215$ $p_2=0,177911$	256 (212;374) $p_1=0,591444$ $p_2=0,125202$	0,41 (0,2;0,51) $p_1=0,283052$ $p_2=0,898327$	11,14 (8,9;22,1) $p_1=0,252863$ $p_2=0,798298$
Отрицательный контроль 7-е сутки (n=7)	3,4 (3,2;3,5) $p_1=0,012827$ $p_3=0,007291$	193 (140;201) $p_1=0,018417$ $p_3=0,185878$	816 (572;1162) $p_1=0,012827$ $p_3=0,040914$	0,87 (0,64;1,71) $p_1=0,000760$ $p_3=0,004983$	40,9 (36,3;50,1) $p_1=0,000760$ $p_3=0,002165$
Отрицательный контроль 28-е сутки (n=7)	4,7 (3,8;4,9) $p_1=0,001078$ $p_2=0,012717$ $p_3=0,002165$	149 (109;176,5) $p_1=0,023869$ $p_2=0,224314$ $p_3=0,202731$	855 (482;1440) $p_1=0,012827$ $p_2=0,848006$ $p_3=0,010604$	0,79 (0,6;1,29) $p_1=0,000760$ $p_2=0,443289$ $p_3=0,004938$	60,1 (51;100,5) $p_1=0,000760$ $p_2=0,021451$ $p_3=0,002165$
Опытная группа 7-е сутки (n=7)	2,5 (2,3;2,8) $p_1=0,406814$ $p_3=0,654721$ $p_4=0,008809$	267 (219,9;320) $p_1=0,005075$ $p_3=0,008114$ $p_4=0,014215$	527 (411;649) $p_1=0,097111$ $p_3=0,159865$ $p_4=0,096699$	1,06 (0,37;2,04) $p_1=0,028109$ $p_3=0,040914$ $p_4=0,798298$	23,7 (10,9;26,2) $p_1=0,087610$ $p_3=0,371094$ $p_4=0,002165$
Опытная группа 28-е сутки (n=8)	2,6 (2,1;3,1) $p_1=0,373519$ $p_2=0,862187$ $p_3=0,072850$ $p_4=0,001460$	255 (224;300) $p_1=0,003405$ $p_2=0,617075$ $p_3=0,023343$ $p_4=0,004938$	318 (184; 425) $p_1=0,722283$ $p_2=0,017673$ $p_3=0,862187$ $p_4=0,009218$	0,42 (0,29;0,81) $p_1=0,128603$ $p_2=0,049142$ $p_3=0,148012$ $p_4=0,072850$	19,3 (9,5;29,7) $p_1=0,168448$ $p_2=0,115728$ $p_3=0,451914$ $p_4=0,001460$

Примечание: в каждом случае приведены медиана, нижний и верхний квартили. p_1 – по сравнению с животными группы контроля; p_2 – по сравнению с животными той же группы на 7-е сутки эксперимента; p_3 – по сравнению с ложнооперированными животными в тот же срок наблюдения; p_4 – по сравнению с животными группы отрицательного контроля в тот же срок наблюдения

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что на 7-е

сутки после оперативного вмешательства, эквивалентного по объёму имплантации скаффолдов в дефект бедренной кости, у белых крыс отмечается тенденция, не достигающая статистической значимости, к повышению в крови концентрации воспалительного хемокина *MCP-1*, которая полностью нивелируется к 28-м суткам эксперимента (табл.).

На 7-е и 28-е сутки у ложнооперированных крыс отмечается увеличение концентрации *остеокальцина (ОК)* в крови (табл.), что свидетельствует об усилении синтетической активности остеобластов [14]. Уровень *SOST*, ингибирующего активность остеобластов, при этом значимо не меняется. Признаков активации остеокластогенеза у ложнооперированных животных не отмечается – концентрации *TRACP* и *CTX-I* не имеют статистически значимых различий с контрольной группой.

Таким образом, к 7-м суткам после оперативного вмешательства в объёме имплантации скаффолда воспалительные изменения выражены слабо. Повреждение костной ткани при формировании дефекта в бедренной кости у ложнооперированных животных сопровождается активацией остеобластов и повышением их синтетической активности, что проявляется стойким увеличением сывороточной концентрации *остеокальцина* в период с 7-х по 28-е сутки эксперимента. Активация остеокластогенеза у ложнооперированных животных выражена слабо.

На 7-е и 28-е сутки после имплантации ПКЛ-скаффолдов, содержащих ЛПС, у белых крыс группы отрицательного контроля отмечается значимое увеличение концентрации в крови *MCP-1* относительно групп контроля и сравнения, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса [11]. Концентрация *ОК* в крови у животных группы отрицательного контроля также увеличивается, но не превышает значений ложнооперированных крыс, что свидетельствует об отсутствии остеоиндуктивных свойств у ПКЛ-скаффолдов с ЛПС. Вместе с тем у животных группы отрицательного контроля на 7-е и на 28-е сутки эксперимента отмечается увеличение концентрации в крови *SOST* как по сравнению с контрольной группой, так и с ложнооперированными животными (табл.). Учитывая то, что *SOST* выделяется остеобlastами и оказывает ингибирующее влияние на остеобlastы повышение его концентрации указывает на негативное влияние скаффолда с ЛПС на костную ткань в зоне его имплантации [6]. Значимое увеличение активности *TRACP* у крыс группы отрицательного контроля наблюдаемое как на 7-е, так и на 28-е сутки эксперимента свидетельствует об активации остеокластов. Концентрация *CTX-I* при этом прогрессивно увеличивается в период с 7-х по 28-е сутки, что свидетельствует о резорбции органического матрикса костной ткани активированными остеокластами [14].

Таким образом, отсутствие биосовместимости

скаффолдов при имплантации в дефект бедренной кости сопровождается торможением остеобластогенеза за счёт выработки остеocytes склеростина, а также активацией остеокластогенеза и резорбцией костной ткани.

У крыс опытной группы концентрация *MCP-1* в крови была ниже, чем у животных группы отрицательного контроля, и не имела статистически значимых различий по сравнению интактными и ложнооперированными крысами, что свидетельствует в пользу биосовместимости ПКЛ/ВТ-скаффолдов и согласуется с полученными ранее результатами морфологических исследований, отражающих отсутствие выраженной воспалительной реакции при имплантации скаффолдов данного типа [3]. Концентрация ОК в крови у животных опытной группы превышала контрольные значения в 3,3–3,5 раз и показатели группы сравнения в 1,5–1,9 раз на 7-е и 28-е сутки эксперимента (табл.). Это отражало наличие остеиндуктивных свойств у матриц данного типа. На 7-е сутки после имплантации ПКЛ/ВТ-скаффолдов отмечалась высокая вариабельность концентрации *SOST* в крови, что не позволило констатировать статистически значимые различия ни с одной из групп. На 28-е сутки эксперимента концентрация *SOST* в крови у животных опытной группы значимо снижалась по сравнению с уровнем, зарегистрированным на 7-е сутки, достигая значений ложнооперированных и интактных крыс, чего не отмечалось у крыс группы отрицательного контроля. Учитывая то, что продукция *SOST* остеocytes зависит от механической нагрузки на костную ткань [6], снижение концентрации данного фактора в крови к 28 суткам у животных опытной группы, вероятно, отражает восстановление опорной функции конечности. У животных опытной группы на 7-е сутки обнаруживалось увеличение активности *TRACP* в сыворотке крови, что свидетельствовало о повышении активности остеокластов [10]. На 28-е сутки эксперимента у крыс опытной группы активность *TRACP* в сыворотке крови соответствовала нормальным значениям (табл.). Уровень *CTX-I* у животных опытной группы находился в пределах вариабельности контроля во все сроки наблюдения, отражая отсутствие изменений резорбции органического матрикса кости [14]. Отсутствие сдвигов концентрации *CTX-I* при имплантации ПКЛ/ВТ-скаффолдов в дефект бедренной кости, вероятно, свидетельствует о том, что повышение активности остеокластов в ранние сроки после имплантации связано с ремоделированием минеральной составляющей скаффолда, а не костной ткани.

Таким образом, имплантация ПКЛ/ВТ-скаффолдов в дефект бедренной кости, не сопровождается выраженной воспалительной реакцией, стимулирует активность остеобластов, что позволяет выделить у них остеиндуктивный эффект. Активация остеокластов на ранних этапах после имплантации ПКЛ/ВТ-скаффолдов в дефект бедренной кости не сопровождается резорбцией коллагеновых

волокон костной ткани и обусловлена ремоделированием минеральной составляющей матрицы.

Выводы:

1. Воспалительные изменения на 7-е сутки после оперативного вмешательства в объёме имплантации скаффолда выражены слабо. Повреждение костной ткани при формировании дефекта в бедренной кости у ложнооперированных животных сопровождается активацией остеобластов и повышением их синтетической активности, что проявляется стойким увеличением сывороточной концентрации остеокальцина в период с 7-х по 28-е сутки эксперимента. Активация остеокластогенеза у ложнооперированных животных не выражена.

2. Биосовместимость имплантируемых в костную ткань скаффолдов оказывает выраженное влияние на процессы остеобласто- и остеокластогенеза, определяя регенераторный потенциал скаффолдов.

3. Отсутствие биосовместимости скаффолдов при имплантации в дефект бедренной кости сопровождается торможением остеобластогенеза за счёт выработки остеocytes склеростина, а также активацией остеокластогенеза и резорбцией коллагеновых волокон костной ткани.

4. Имплантация ПКЛ/ВТ-скаффолдов в дефект бедренной кости, не сопровождается выраженной воспалительной реакцией, стимулирует активность остеобластов, что позволяет выделить у них остеиндуктивный эффект. Активация остеокластов на ранних этапах после имплантации ПКЛ/ВТ-скаффолдов в дефект бедренной кости не сопровождается резорбцией коллагеновых волокон костной ткани и обусловлена ремоделированием минеральной составляющей матрицы.

5. Остеиндуктивные свойства ПКЛ/ВТ-скаффолдов открывают новые перспективы их апробации для применения в регенеративной медицине с целью стимуляции репаративных процессов костной ткани у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Разработка технологии оценки регенераторного потенциала матриц для замещения дефектов костной ткани на основе параметров их васкуляризации».

Регистрационный номер АААА-А18-118020290178-3.

Литература / References

1. Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Пучиньян Д.М., Сальковский Ю.Е., Норкин И.А. Изменения микроциркуляции при стимуляции регенерации тканей скаффолдом на основе поликапролактона // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14, № 2. С. 70–75 / Ivanov AN, Kozadaev MN, Puchin'jan DM, Sal'kovskij YuE, Norkin IA. Izmeneniya mikrocirkuljacii pri stimuljacii regeneracii tkanej skaffoldom na osnove polikaprolaktona [Microcirculatory changes during stimulation of tissue regeneration by polycaprolactone scaffold]. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2015;14(2):70–5. Russian.
2. Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Белова С.В., Блишников В.В., Мамонтова И.А., Пучиньян Д.М., Федонников А.С., Норкин И.А. Сравнительный анализ перфузии и динамики маркеров острой фазы воспалительной реакции при имплантации матриц на основе поликапролактона и гидроксиапатита // Современные проблемы

науки и образования. 2016. № 4. С. 15. / Ivanov AN, Kozadaev MN, Belova SV, Blinnikova VV, Mamonova IA, Puchinyan DM, Fedonnikov AS, Norkin IA. Sravnitel'nyy analiz perfuzii i dinamiki markerov ostroj fazy vospalitel'noj reakcii pri implantacii matric na osnove polikaprolaktona i gidroksiapatita [Comparative analysis of perfusion and dynamics of acute-phase markers of inflammatory response after polycaprolactone hydroxyapatite matrix implantation]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;4:15. Russian.

3. Иванов А.Н., Савельева М.С., Куртукова М.О., Тяпкина Д.А., Сурменев Р.А., Сурменева М.А., Параконский Б.В., Шкарина С.Н., Ульянов В.Ю., Бугаева И.О., Норкин И.А. Экспериментальное обоснование применения скаффолдов на основе поликапролактона, минерализованных ватеритом, для стимуляции регенерации костной ткани // Морфология. 2019. Т. 156, № 4. С. 79–84. / Ivanov AN, Saveleva MS, Kurtukova MO, Tyapkina DA, Surmenev RA, Surmeneva MA, Parakhonskiy BV, Shkarina SN, Ulyanov VYu, Bugaeva IO, Norkin IA. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya skaffoldov na osnove polikaprolaktona, mineralizovannyh vateritom, dlja stimulacii regeneracii kostnoj tkani [Experimental basis of the use of polycaprolactone-based scaffolds mineralized with vaterite for stimulation of bone tissue regeneration]. Morfologiya. 2019;156(4):79-84. Russian.

4. Stengelin E., Kuzmina A., Beltramo G.L., Koziol M.F., Besch L., Schröder R., Unger R.E., Tremel W., Seiffert S. Bone Scaffolds Based on Degradable Vaterite/PEG-Composite Microgels // Adv Healthc Mater. 2020. Vol. 6. P. e1901820 / Stengelin E, Kuzmina A, Beltramo GL, Koziol MF, Besch L, Schröder R, Unger RE, Tremel W, Seiffert S. Bone Scaffolds Based on Degradable Vaterite/PEG-Composite Microgels. Adv Healthc Mater. 2020;6: e1901820.

5. Donate R., Monzón M., Ortega Z., Wang L., Ribeiro V., Pestana D., Oliveira J.M., Joaquim M., Reis R.L. Comparison between calcium carbonate and β -tricalcium phosphate as additives of 3D printed scaffolds with polylactic acid matrix // J Tissue Eng Regen Med. 2020. Vol. 14, № 2. P. 272–283. / Donate R, Monzón M, Ortega Z, Wang L, Ribeiro V, Pestana D, Oliveira JM, Joaquim M, Reis RL. Comparison between calcium carbonate and β -tricalcium phosphate as additives of 3D printed scaffolds with polylactic acid matrix. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(2):272-83.

6. Galea G.L., Lanyon L.E., Price J.S. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading // Bone. 2017. Vol. 96. P. 38–44. / Galea GL, Lanyon LE, Price JS. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. Bone. 2017;96:38-44.

7. Saveleva M.S., Ivanov A.N., Kurtukova M.O., Atkin V.S., Ivanova A.G., Lyubin G.P., Matryukova A.V., Cherevko E.I., Sargsyan A.K., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Skirtach A.G., Gorin D.A., Parakhonskiy B.V. Hybrid PCL/CaCO₃ scaffolds with capabilities of carrying biologically active molecules // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018. Vol. 85. P. 57–67. / Saveleva MS, Ivanov AN, Kurtukova MO, Atkin VS, Ivanova AG, Lyubin GP, Matryukova AV, Cherevko EI, Sargsyan AK, Fedonnikov AS, Norkin IA, Skirtach AG, Gorin DA, Parakhonskiy BV. Hybrid PCL/CaCO₃ scaffolds with capabilities of carrying biologically

active molecules. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018;85:57-67.

8. Andrade T.M., Mello D.C.R., Conceição M.V., Elias C.M.V., Abdala J.M.A., Silva E., Vasconcellos L.M.R., Tim C.R., Marciano F.R., Lobo A.O. In vitro and in vivo evaluation of rotary-jet-spun poly (ϵ -caprolactone) with high loading of nano-hydroxyapatite // J Mater Sci Mater Med. 2019. Vol. 30, № 2. P. 19. / Andrade TM, Mello DCR, Conceição MV, Elias CMV, Abdala JMA, Silva E, Vasconcellos LMR, Tim CR, Marciano FR, Lobo AO. In vitro and in vivo evaluation of rotary-jet-spun poly (ϵ -caprolactone) with high loading of nano-hydroxyapatite. J Mater Sci Mater Med. 2019;30(2):19.

9. Rogowska-Tylman J., Locs J., Salma I., Woźniak B., Pilmane M., Zalite V., Wojnarowicz J., Kędzierska-Sar A., Chudoba T., Szlęzak K., Chlanda A., Świążkowski W., Gedanken A., Łojkowski W. In vivo and in vitro study of a novel nanohydroxyapatite sonocoated scaffolds for enhanced bone regeneration // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019. Vol. 99. P. 669–684 // Rogowska-Tylman J, Locs J, Salma I, Woźniak B, Pilmane M, Zalite V, Wojnarowicz J, Kędzierska-Sar A, Chudoba T, Szlęzak K, Chlanda A, Świążkowski W, Gedanken A, Łojkowski W. In vivo and in vitro study of a novel nanohydroxyapatite sonocoated scaffolds for enhanced bone regeneration. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019;99:669-84.

10. Millán J.L. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization // Calcif Tissue Int. 2013. Vol. 93, № 4. P. 299–306 / Millán J.L. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization. Calcif Tissue Int. 2013;93(4):299-306.

11. Mulholland B.S., Forwood M.R., Morrison N.A. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) drives activation of bone remodelling and skeletal metastasis // Curr Osteoporos Rep. 2019. Vol. 17, № 6. P. 538–547 / Mulholland BS, Forwood MR, Morrison NA. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) drives activation of bone remodelling and skeletal metastasis. Curr Osteoporos Rep. 2019;17(6):538-47.

12. Ivanov A.N., Saveleva M.S., Kozadaev M.N., Mateveeva O.V., Sal'kovskiy Yu.E., Lyubun G.P., Gorin D.A., Norkin I.A. New approaches to scaffold biocompatibility assessment // BioNanoScience. 2019. Vol. 9, № 2. P. 395–405 / Ivanov AN, Saveleva MS, Kozadaev MN, Mateveeva OV, Sal'kovskiy YuE, Lyubun GP, Gorin DA, Norkin IA. New approaches to scaffold biocompatibility assessment. BioNanoScience. 2019;9(2):395-405.

13. Dwivedi R., Kumar S., Pandey R. Mahajan A., Nandana D., Katti D.S., Mehrotra D. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature // J Oral Biol Craniofac Res. 2020. V. 10, № 1. P. 381–388. / Dwivedi R, Kumar S, Pandey R, Mahajan A, Nandana D, Katti DS, Mehrotra D. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. J Oral Biol Craniofac Res. 2020;10(1):381-8.

14. Vervloet M.G., Brandenburg V.M. Circulating markers of bone turnover // J Nephrol. 2017. Vol. 30, № 5. P. 663–670 / Vervloet MG, Brandenburg VM. Circulating markers of bone turnover. J Nephrol. 2017;30(5):663-70.

Библиографическая ссылка:

Иванов А.Н., Чибрикова Ю.А., Норкин И.А. Влияние биосовместимости скаффолдов из поликапролактона и ватерита на динамику маркеров ремоделирования костной ткани // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 55–59. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16723.

Bibliographic reference:

Ivanov AN, Chibrikova YuA, Norkin IA. Vliyanie biosovmestimosti skaffoldov iz polikaprolaktona i vaterita na dinamiku markerov remodelirovaniya kostnoy tkani [The effect of polycaprolactone and vaterite scaffold biocompatibility on the dynamics of bone turnover markers]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:55-59. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16723. Russian.

УДК: 577.352.2:615.277.3

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16719

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МАГНИТНЫХ ЛИПОСОМ, НАГРУЖЕННЫХ РУБОМИЦИНОМ, НА ДИНАМИКУ РОСТА КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИС У МЫШЕЙ

Н.А. МАРНАУТОВ, Л.Х. КОМИССАРОВА, В.Н. ЕРОХИН, В.А. СЕМЕНОВ,
А.Б. ЕЛФИМОВ, А.Н. ГОЛОЩАПОВФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
ул. Косыгина, д. 4, г. Москва, 119334, Россия

Аннотация. Особый интерес для современной химиотерапии представляет направленная доставка лекарственных средств с использованием магнитоуправляемых носителей на основе магнитных наночастиц. **Цель исследования** – разработка метода получения магнитных липосом на основе наночастиц магнетита, нагруженных рубомицином и проведение сравнительной оценки противоопухолевого действия различных форм рубомицина на динамику роста солидной опухоли (карцинома Льюис) у мышей при воздействии на область опухоли внешнего магнитного поля и в его отсутствии. **Материалы и методы исследования.** Наночастицы магнетита были синтезированы путем термического разложения ацетилацетоната железа в триэтиленгликоле. Магнитные липосомы, нагруженные рубомицином, были получены на основе метода регидратации тонких липидных пленок. Включение наночастиц магнетита и рубомицина в липосомы определяли методами атомной адсорбционной спектроскопии и спектрофотометрии, соответственно. Исследование *противоопухолевой эффективности* проводилось на мышах линии C57Bl/6, с перевитой карциномой Льюис. **Результаты и их обсуждение.** Разработан метод получения магнитных липосом, нагруженных рубомицином, на основе наночастиц магнетита. Включение наночастиц магнетита и рубомицина в магнитные липосомы составили: $23,3 \pm 3,0\%$ и $24,8 \pm 3,4\%$, соответственно. Впервые показано, что противоопухолевая терапия при использовании, магнитолипосомального рубомицина с воздействием на область опухоли внешнего магнитного поля (600 мТл) в течение 1 часа приводит к большему торможению роста опухоли, чем в случае применения водного раствора рубомицина и магнитолипосомального рубомицина без воздействия магнитного поля. Максимальный индекс торможения роста опухоли составляет: 34,2%, 40,5%, 49,1%, для мышей, терапия которых осуществлялась водным раствором рубомицина, магнитными липосомами, нагруженными рубомицином, в отсутствие и в присутствии внешнего магнитного поля соответственно. **Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности исследований по использованию магнитных липосом в качестве магнитоуправляемых носителей для направленной доставки рубомицина и других противораковых препаратов.

Ключевые слова: магнитные липосомы, наночастицы магнетита, магнитоуправляемые носители, направленная доставка, химиотерапия, рубомицин, карцинома Льюис у мышей, индекс торможения роста опухоли.

INVESTIGATING THE ACTION OF MAGNETIC LIPOSOMES LOADED WITH RUBOMYCIN ON THE DYNAMICS OF LEWIS CARCINOMA GROWTH IN MICE

N.A. MARNAUTOV, L.Kh. KOMISSAROVA, V.N. EROHIN, V.A. SEMENOV, A.B. ELFIMOV, A.N. GOLOSHCHAPOV

Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Kosygin Str., 4, Moscow, 119334, Russia

Abstract. Of special interest for modern chemotherapy is targeted drug deliver with the use of magnetic-operated carriers based on magnetic nanoparticles. **The research purpose** is to work out the method of obtaining *magnetic liposomes* on the basis of *magnetite nanoparticles* loaded with rubomycin and comparative evaluating of rubomycin action on different forms of the dynamics of *Lewis carcinoma* growth in mice under the action of the tumor of an external magnetic field and its absence. **Materials and methods:** The nanoparticles were synthesized by thermal decomposing of iron (III) acetylacetonate in triethylene glycol. Magnetic liposomes loaded with rubomycin were obtained on the basis of the rehydration method of thin lipid films. Inclusions of the magnetite nanoparticles and rubomycin into the liposomes have been determined by the methods of atomic adsorption spectroscopy and spectrophotometry, accordingly. The research of the *antitumor effectiveness* was carried out on C57Bl/6 mice, with a transplanted *Lewis carcinoma*. **Results:** The method of obtaining magnetic liposomes loaded with rubomycin has been worked out. Inclusions of the magnetite nanoparticles and rubomycin into the magnetic liposomes were $23.3 \pm 3.0\%$ and $24.8 \pm 3.4\%$, accordingly. It has been shown for the first time that the therapy with using of magnetic liposomes loaded with rubomycin under the action on the tumor of an external magnetic field of 600 mTl induction during 1 hour led to more regression of the tumor growth than the therapy of using a water solution of rubomycin and magnetoliposomal rubomycin without the action of the external magnetic field. The maximal regression index of the tumor growth are equals: 34.2%, 40.5%, 49.1% for the mice the therapy of which was carried out by the water solution of rubomycin and hydrosol of the magnetic liposomes loaded with rubomycin in absence and in presence of the external magnetic field, accordingly. **Conclusion.** The results have shown investigation prospects of using the obtained magnetic liposomes as magnetic-operated carriers for targeted delivery of rubomycin and other anti-cancer preparations.

Keywords: magnetic liposomes, magnetite nanoparticles, magnetic-operated carriers, targeted delivery, chemotherapy, rubomycin, Lewis carcinoma in mice, regression index of the tumor growth.

Введение. Несмотря на значительный прогресс в области противоопухолевой терапии за последние десятилетия, онкологические заболевания остаются одними из наиболее сложных для терапии. Основ-

ными методами терапии онкозаболеваний являются хирургия, лучевая и химиотерапия, однако каждый из этих методов имеет много ограничений и побочных эффектов. Одним из путей, позволяющих уве-

личить эффективность противоопухолевой терапии, является использование возможностей наномедицины. Основным направлением современной противоопухолевой наномедицины является разработка различных наносистем, которые могут применяться как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в качестве носителей существующих противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. Основными типами наноносителей являются наноносители на основе липидов (липосомы, стелс-липосомы, мицеллы), полимеров (полимерные наночастицы, полимерные мицеллы), неорганических материалов (наночастицы металлов и их оксидов, наночастицы на основе кремния) [6,9,11]. Важным достижением современной химиотерапии является возможность применения наноносителей для доставки существующих противораковых препаратов, что позволяет увеличить их селективность и снизить токсичность. Увеличение селективности достигается посредством «пассивной», «активной», а также «управляемой» доставки. «Пассивная» доставка наноразмерного лекарственного препарата возможна за счет эффекта повышенного накопления и удержания, обусловленного повышенной проницаемостью сосудов, питающих опухоль (диаметр пор в опухолевой ткани может достигать 400 нм) и слабой лимфодренажной системой [3,5]. Для осуществления «активной» доставки необходима дополнительная модификация поверхности наноносителя специальными лигандами (трансферрин, фолиевая кислота, ферменты, антитела), обеспечивающими повышенное накопление препарата в опухолевой клетке [4,7,10]. Особый интерес представляет «магнитоуправляемая» доставка лекарственных средств, которую можно осуществить использованием магнитоуправляемых носителей на основе магнитных наночастиц (НЧ) путем воздействия на опухоль внешнего магнитного поля (МП) [2,8], что позволяет увеличить накопление препарата в опухоли [9,10].

Цель исследования – разработка метода получения магнитных липосом на основе НЧ магнетита, нагруженных рубомицином и проведение сравнительной оценки противоопухолевого действия различных форм рубомицина: водного раствора рубомицина и гидрозоля магнитолипосомального (МЛП) рубомицина на динамику роста солидной опухоли (карцинома Льюиса) у мышей при воздействии на область опухоли внешнего МП индукцией 600 мТл и в его отсутствии.

Материалы и методы исследования. Синтез наночастиц магнетита. Навеску ацетилацетоната железа (III) массой 10 г растворяли в 150 мл предварительно подготовленного триэтиленгликоля. Предварительную подготовку триэтиленгликоля осуществляли путем нагревания до 170 °С в токе азота, в течение 30 мин без дефлегматора. Полученный раствор быстро нагревали до 285 °С, реакцию проводили в течение 45 мин при постоянном перемешивании, в токе азота. Затем полученную суспензию охлаждали,

НЧ магнетита отмывали от избытка триэтиленгликоля путем последовательной промывки в органических растворителях. Отмытые НЧ ресуспендировали в деоксигенированной воде и хранили в герметичной емкости, предварительно продутой инертным газом, при температуре 4 °С. Деоксигенацию воды проводили кипячением дистиллированной воды в токе азота в течение 30 мин.

Синтез магнитных липосом, нагруженных рубомицином. Гидрозоль НЧ магнетита с растворенным рубомицином (Снч = 5 мг/мл; Србц = 4 мг/мл) готовили путем смешивания раствора рубомицина и предварительно озвученного гидрозоля НЧ в деоксигенированной воде. Полученную смесь дополнительно озвучивали, все манипуляции проводили в инертной атмосфере.

Навеску фосфатидилхолина (*LIPID S 100, Lipoid LLC, USA*) массой 40 г растворяли в 1,5 мл хлороформа, раствор упаривали на ротаторно-вакуумном испарителе при температуре 35 °С. Затем добавляли гидрозоль НЧ с растворенным рубомицином (Снч = 5 мг/мл; Србц = 4 мг/мл) и осуществляли шейкерование в течение 30 мин при температуре 40 °С. Полученную суспензию озвучивали на ультразвуковой (УЗ) ванне при температуре 25 °С в течение 15 мин, затем замораживали озвученную суспензию жидким азотом. Затем проводили трехкратную процедуру замораживания-оттаивания-озвучивания, для этого осуществляли замораживание суспензии жидким азотом, оттаивали замороженную суспензию при комнатной температуре и озвучивали на УЗ-ванне в течение 10 мин. Полученную МЛП суспензию очищали от не включенного рубомицина, а также липосом, не содержащих достаточного количества НЧ, чтобы быть магнитоуправляемыми. Для этого суспензию разбавляли с последующей магнитной сепарацией на постоянном магните (600 мТл) в течение 4 часов при температуре 4 °С. В процессе магнитной сепарации сепарируются МЛП и не включенные НЧ магнетита. Дальнейшую очистку от не включенных НЧ магнетита осуществляли путем центрифугирования при температуре 4 °С, в течение 15 мин при 1500 g. Размер полученных МЛП характеризовали методом динамического светорассеяния. Для определения степени включения рубомицина отбирали аликвоту очищенной суспензии и растворяли в 19 кратном избытке этанола, центрифугировали в течение 15 минут при 1500 g, для осаждения НЧ, входящих в состав липосом, затем спектрофотометрически определяли концентрацию рубомицина в супернатанте. Количество включенного рубомицина рассчитывали по формуле:

$$V_{\text{рбц}} = \frac{D_1 \times k_1 \times V_1}{D \times k \times V} \times 100\%, \quad (1)$$

где D_1 – оптическая плотность анализируемого образца супернатанта очищенной фракции МЛП, k_1 – величина разбавления очищенной фракции МЛП, V_1 – объем очищенной фракции МЛП. D – оптическая плотность исходного анализируемого образца

МЛП, k – величина разбавления исходного образца МЛП, V – объем исходного образца МЛП.

Степень включения НЧ магнетита определяли методом атомной адсорбционной спектроскопии, для этого аликвоту анализируемой суспензии растворяли в концентрированной соляной кислоте, разбавляли и определяли содержание железа в полученном растворе. Степень включения НЧ в липосомы определяли по формуле: где C_1 – концентрация железа в очищенной фракции МЛП, k_1 – величина разбавления анализируемого образца очищенной фракции МЛП, V_1 – объем очищенной фракции МЛП. C – концентрация железа в исходной фракции МЛП, k – величина разбавления исходной фракции МЛП, V – объем исходной фракции МЛП. МЛП хранили при температуре 4°C в инертной атмосфере. Полученные МЛП сохраняли стабильность при данных условиях хранения не менее десяти дней.

Эксперименты на животных. Эксперименты проводили на мышах линии C57Bl/6, в течение всего эксперимента животные содержались в стандартных условиях, корм и воду получали *ad libitum*, все эксперименты проводились в строгом соответствии с Европейской конвенцией по защите прав животных, используемых для лабораторных или иных целей (Страсбург, 2006).

Перевивку карциномы Льюис осуществляли внутримышечно в бедро правой задней лапы, путем инокуляции 0,2 мл взвеси опухолевых клеток ($14,5 \times 10^6$ клеток/мл) в среде 199.

За развитием опухолевого процесса следили по объему внутримышечной опухоли, который вычисляли по формуле:

$$D = \frac{1}{6} \pi x y z, \quad (2)$$

где x , y , z – соответствующие линейные размеры, полученные путем измерения опухоли в трёх взаимно перпендикулярных направлениях. Измерение размера опухоли проводили на 10, 14, 18, 21 и 24 сутки после перевивки карциномы Льюис. Индекс торможения опухолевого роста (ИТРО) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИТРО} = \frac{V_{\text{К}} - V_{\text{оп}}}{V_{\text{К}}} \times 100\% \quad (3)$$

Статистическую обработку проводили с использованием STATISTICA 8 (StatSoft), достоверность различия между группами оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни; достоверно значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 представлено размерное распределение синтезированных магнитных НЧ и МЛП, измеренное методом динамического светорассеяния.

Средний гидродинамический диаметр НЧ составил $14,5 \pm 2,9$ нм, средний гидродинамический диаметр МЛП составил $171,3 \pm 31,7$ нм. Средний гидродинамический диаметр полученных МЛП является оптимальным для целей доставки противоопухолевых средств, т.к. превышает 90 нм (размер пор капилляров здоровых тканей). Включение НЧ магнети-

та в МЛП и степень нагрузки МЛП рубомицином составили $23,3 \pm 3,0\%$ и $24,8 \pm 3,4\%$, соответственно.

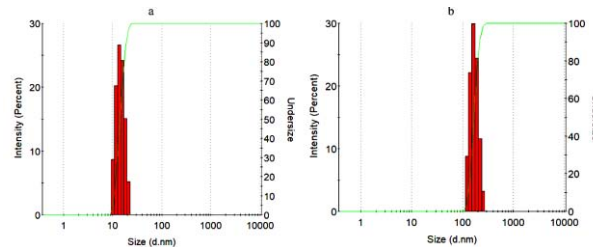


Рис. 1. Размерное распределение НЧ магнетита (а) и синтезированных на их основе МЛП, нагруженных рубомицином (б), полученное методом динамического светорассеяния

На рис. 2 представлен дизайн эксперимента на мышах-опухоленосителях линии C57Bl/6.

Введение препаратов проводили внутрибрюшинно. Первое введение производили на 10 сутки после трансплантации опухоли, последующие введения осуществляли с интервалом 96 часов, всего было сделано 3 введения (на 10, 14 и 18 сутки после трансплантации опухоли). Мышам в первой группе (контроль – 6 мышей) вводили 0,2 мл физиологического раствора, мышам во второй группе: контроль (рубомицин) – 6 мышей – вводили раствор рубомицина в дозе 3,75 мг/кг, мышам в третьей группе – вводили гидрозолю МЛП, нагруженных рубомицином (МЛП-Рубомицин, 6 мышей) и животным в четвертой группе вводили гидрозолю МЛП, нагруженных рубомицином (МЛП-Рубомицин+МП, 6 мышей) в дозе 3,75 мг/кг, в пересчете на рубомицин. Область опухоли мышам в четвертой группе дополнительно подвергали воздействию внешнего МП индукцией 600 мТл в течение часа сразу после введения препарата.

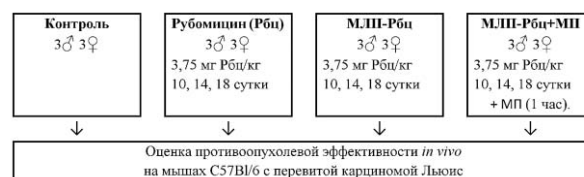


Рис. 2. Дизайн эксперимента по исследованию противоопухолевой эффективности различных форм рубомицина

График динамики роста опухоли и диаграмма объема опухоли на 24-й день после трансплантации опухоли представлены на рис. 3а и рис. 3б, соответственно.

Анализ динамики роста карциномы Льюис указывает на торможение опухолевого роста во всех группах, получавших противоопухолевую терапию. Достоверно меньший объем опухоли в данных группах по сравнению с контрольной группой (К1), противоопухолевая терапия которой не осуществлялась, наблюдается уже на 14 сутки после трансплантации

опухоли (4-е сутки после первого введения). В группе (МЛП-Рбц+МП), терапию которой осуществляли МЛП-рубомидином, с дополнительным воздействием внешнего МП, эффективность противоопухолевой терапии оказалась выше по сравнению с группой (Рбц), получавшими противоопухолевую терапию водным раствором рубомидина и группой (МЛП-Рбц), терапия в которой осуществлялась МЛП-рубомидином в отсутствие внешнего МП. Так, достоверно меньший объем опухоли в группе МЛП-Рбц+МП по сравнению с группами Рбц и МЛП-Рбц, наблюдается на 18 и 21 сутки, соответственно. В табл. представлена динамика индекса торможения роста опухоли (ИТРО) в зависимости от формы введенного рубомидина.

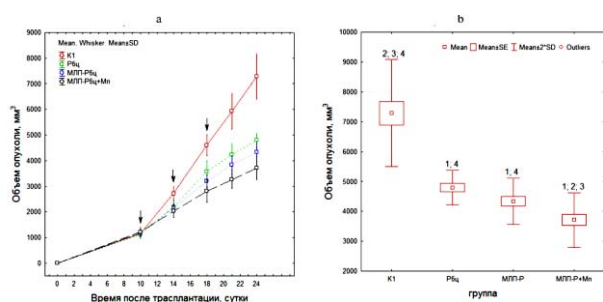


Рис. 3. Динамика роста карциномы Льюис в исследуемых группах животных (а); диаграмма объема опухоли на 24-й день после трансплантации опухоли (б)

Таблица

Показатели эффективности противоопухолевой химиотерапии, в зависимости от формы рубомидина в присутствии/отсутствии внешнего МП

Группы животных	Индекс торможения роста опухоли (ИТРО), %			
	Дни			
	14	18	21	24
I – Контроль (К1)	–	–	–	–
II – Рбц	21,7	22,5	28,5	34,2
III – МЛП-Рбц	21,0	30,5	35,1	40,5
IV – МЛП-Рбц+МП	26,6	39,1	44,9	49,1

Наибольший ИТРО в группе (Рбц), получавшей терапию водным раствором рубомидина, наблюдается на 24 сутки после трансплантации опухоли и составляет 34,2%, что меньше, чем ИТРО, наблюдаемый в работе Миннигалеевой С.Д. [1], при терапии карциномы Льюис (Мыши C57Bl/6; перевивка: 1×10^6 опухолевых клеток внутримышечно) рубомидином по схеме: в/б введение в дозе 4,0 мг/кг, через 7 суток после перевивки опухоли, 4-хкратно, с интервалом 48 час, которое составило 41,9% на 22-е сутки после перевивки опухоли (7 сутки после 4-го введения препарата). Большой ИТРО в работе Миннигалеевой С.Д., вероятно, связан с более ранним началом терапии, а также с большей общей введенной дозой препарата. В группах МЛП-Рбц и МЛП-Рбц+МП наибольший ИТРО также наблюдается на 24 сутки после трансплантации опухоли и составляет 40,5 и 49,1%, соответственно. В группе (МЛП-Рбц), терапия

которой осуществлялась МЛП-рубомидином наблюдаются большие значения ИТРО, чем в группе (Рбц), терапию в которой осуществляли водным раствором рубомидина, однако, статистически достоверных ($p < 0,05$) отличий в объемах опухолей в данных группах обнаружено не было. В группе (МЛП-Рбц+МП), терапию которой осуществляли МЛП-рубомидином и дополнительно подвергали воздействию внешнего МП, наблюдаются большие ИТРО по сравнению с группами Рбц и МЛП-Рбц.

Заключение. Разработан метод получения магнитных липосом на основе НЧ магнетита, нагруженных рубомидином. Включение НЧ магнетита в липосомы и степень нагрузки магнитных липосом рубомидином составили $23,3 \pm 3,0\%$ и $24,8 \pm 3,4\%$, соответственно. Исследовано действие различных форм рубомидина: водного раствора рубомидина и гидрозоля магнитолипосомального рубомидина на динамику роста карциномы Льюис у мышей при внутрибрюшинном введении при локальном воздействии на опухоль внешнего магнитного поля индукцией 600 мТл в течение 1 часа и в его отсутствие. Впервые показано, что противоопухолевая терапия при использовании гидрозоля магнитолипосомального рубомидина с воздействием на область опухоли внешнего магнитного поля (600 мТл) в течение 1 часа сразу после введения препарата, приводит к большему торможению роста опухоли, чем в случае применения водного раствора рубомидина и магнитолипосомального рубомидина без дополнительного воздействия магнитного поля. Максимальный индекс торможения роста опухоли наблюдается на 24-й день после трансплантации и составляет 34,2%, 40,5%, 49,1%, для мышей, терапия которых осуществлялась водным раствором рубомидина, магнитолипосомальным рубомидином в отсутствие внешнего магнитного поля и с дополнительным воздействием внешнего магнитного поля, соответственно. Можно полагать, что при более ранних сроках начала терапии и увеличении общей суммарной дозы введенного магнитолипосомального рубомидина за счет увеличения количества введений, индекс торможения роста опухоли будет возрастать. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности исследований по использованию магнитных липосом на основе НЧ магнетита в качестве магнитоуправляемых носителей для направленной доставки рубомидина и других противораковых препаратов.

Литература / References

1. Миннигалева С.Д., Микуляк Н.И., Магдеев Р.Р., Кинзирский А.С., Микуляк А.И., Соломанина О.О. Оценка терапевтической эффективности совместного применения некоторых антрациклиновых антибиотиков и антиоксидантов // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2014. №2 (30). С. 23–33 / Minnigaleeva SD, Mikulyak NI, Magdeev RR, Kinzirskey AS, Mikulyak AI, Solomanina OO. Otsenka terapevticheskoy effektivnosti sovmestnogo primeneniya nekotorykh antratsiklinovykh antibiotikov i antioksidantov [Assessment of therapeutic efficacy of joint use of some anthracycline antibiotics and antioxidants]. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2014;2(30):23–33.
2. Anilkumar T.S., Shalumon K.T., Chen J.P. Applications of Mag-

netic Liposomes in Cancer Therapies // Current pharmaceutical design. 2019. Vol. 25, №. 13. P. 1490–1504 / Anilkumar TS, Shalumon KT, Chen JP. Applications of Magnetic Liposomes in Cancer Therapies. Current pharmaceutical design. 2019;25(13):1490–504.

3. Kalyane D., Raval N., Maheshwari R., Tambe V., Kalia K., Tekade R.K. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer // Materials Science and Engineering. 2019. Vol. 98. P. 1252–1276 / Kalyane D, Raval N, Maheshwari R, Tambe V, Kalia K, Tekade RK. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. Materials Science and Engineering. 2019;98:1252–76.

4. Liu J., Li M., Luo Z., Dai L., Guo X., Cai K. Design of nanocarriers based on complex biological barriers in vivo for tumor therapy // Nano Today. 2017. Vol. 15. P. 56–90. / Liu J, Li M, Luo Z, Dai L, Guo X, Cai K. Design of nanocarriers based on complex biological barriers in vivo for tumor therapy. Nano Today. 2017;15:56–90.

5. Nakamura H., Jun F., Maeda H. Development of next-generation macromolecular drugs based on the EPR effect: challenges and pitfalls // Expert opinion on drug delivery. 2015. Vol. 12, №. 1. P. 53–64 / Nakamura H, Jun F, Maeda H. Development of next-generation macromolecular drugs based on the EPR effect: challenges and pitfalls. Expert opinion on drug delivery. 2015;12(1):53–64.

6. Senapati S., Mahanta A.K., Kumar S., Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance // Signal transduction and targeted therapy. 2018. Vol. 3, №1. P. 1–19. / Senapati S, Mahanta AK, Kumar S, Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. Signal transduction and targeted therapy. 2018;3(1):1–19.

7. Tran S., DeGiovanni P.J., Piel B., Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery // Clinical and translational medicine. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 44. / Tran S, DeGiovanni P.J, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. Clinical and translational medicine. 2017;6(1):44.

8. Ulbrich K., Hola K., Subr V., Bakandritsos A., Tucek J., Zboril R. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies // Chemical reviews. 2016. Vol. 116, №. 9. P. 5338–5431 / Ulbrich K, Hola K, Subr V, Bakandritsos A, Tucek J, Zboril R. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. Chemical reviews. 2016;116(9):5338–431.

9. Wakaskar R.R. General overview of lipid–polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes // Journal of drug targeting. 2018. Vol. 26, №. 4. P. 311–318 / Wakaskar RR. General overview of lipid–polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes. Journal of drug targeting. 2018;26(4):311–8

10. Xin Y., Huang Q., Tang J. Q., Hou X. Y., Zhang P., Zhang L.Z., Jiang G. Nanoscale drug delivery for targeted chemotherapy //Cancer letters. 2016. Vol. 379, №. 1. P. 24–31 / Xin Y, Huang Q, Tang JQ, Hou XY, Zhang P, Zhang LZ, Jiang G. Nanoscale drug delivery for targeted chemotherapy. Cancer letters. 2016;379(1):24–31.

11. Xing H., Hwang K., Lu Y. Recent developments of liposomes as nanocarriers for theranostic applications // Theranostics. 2016. Vol. 6, №. 9. P. 1336–1352 / Xing H, Hwang K, Lu Y. Recent developments of liposomes as nanocarriers for theranostic applications. Theranostics. 2016;6(9):1336–52.

Библиографическая ссылка:

Марнаутов Н.А., Комиссарова Л.Х., Ерохин В.Н., Семенов В.А., Елфимов А.Б., Голощапов А.Н. Исследование действия магнитных липосом, нагруженных рубомицином, на динамику роста карциномы льюис у мышей // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 60–64. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16719.

Bibliographic reference:

Marnautov NA, Komissarova LKh, Erohin VN, Semenov VA, Elfimov AB, Goloshchapov AN. Issledovanie deystviya magnitnykh liposom, nagruzhennykh rubomitsinom, na dinamiku rosta kartsinomy l'yuis u myshey [Investigating the action of magnetic liposomes loaded with rubomycin on the dynamics of lewis carcinoma growth in mice]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:60–64. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16719. Russian.

УДК: 611.018.41

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16731

**ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ В БОЛЬШЕБЕРЦОВУЮ КОСТЬ ГИДРОКСИЛАПАТИТА И
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ НА СТРУКТУРНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ
(экспериментальное исследование)**

А.Л. КОЧЬЯН*, В.И. ЛУЗИН**, В.Н. МОРОЗОВ***, Е.Н. МОРОЗОВА***

*ГБУЗ «Старицкая ЦРБ», ул. Коммунистическая, д. 41, г. Старица, Тверская область, 171361, Россия,
e-mail: starcrb@rambler.ru

**ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
ул. 50 лет Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Луганская Народная Республика, e-mail: kanclgtm@mail.ru

***ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия, e-mail: Info@bsu.edu.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить структуру проксимального эпифизарного хряща плечевой кости после пластики дефекта большеберцовых костей керамическим материалом ОК-015 и обосновать возможности коррекции «Биомином МК» нарушений его функции. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент поставлен на 168 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г: А-группа – контроль, в Б-группе перфорировали большеберцовые кости, в группе В – производили пластику дефекта материалом ОК-015. В Г-группе после операции применяли «Биомин МК» внутривенно через зонд в дозировке 90 мг/кг/сутки. **Результаты и их обсуждение.** Перфорация большеберцовых костей сопровождалась сужением зоны остеогенеза, а также понижением доли первичной грубоволокнистой костной ткани и количества остеобластов в ней с максимальными отклонениями к сроку в 30 суток после имплантирования. Имплантирование материала ОК-015 сопровождалась до 30 суток усугублением выявленных отклонений, в более поздние сроки восстановление структуры эпифизарного хряща происходит быстрее. При внутривенном введении «Биомина МК» остеогенная зона расширилась по сравнению со значениями группы В – с 15 по 60 сутки на 6,08%, 9,24% и 4,57%, доля первичной спонгиозы к 15 и 30 суткам – на 4,83% и 6,49%, а количество остеобластов к 30 суткам – на 5,50%. **Заключение.** Введение «Биомина МК» при имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015 сопровождается восстановлением костеобразовательной активности проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей, преимущественно, с 15 по 30 сутки после операции.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, гидроксилатапатит, эпифизарный хрящ, препараты кальция.

**EFFECT OF IMPLANTATION OF HYDROXYLAPATITE INTO THE TIBIA AND ORAL ADMINISTRATION
OF CALCIUM DRUGS ON THE STRUCTURAL STATE OF THE PROXIMAL EPIPHYSEAL CARTILAGE
OF THE HUMERUS**

A.L. KOCHYAN*, V.I. LUZIN**, V.N. MOROZOV***, E.N. MOROZOVA***

*SBHI Staritskaya CDH, Kommunisticheskaya Str., 41, Staritsa, Tver region, 171361, Russia

**SE LPR Saint Luka Lugansk State Medical University,
50 let Oborony Luganska Sq., 1g, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic

***FSAEI HI «Belgorod National Research University», Pobedy Str., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. The research purpose was to investigate the structure of the proximal epiphyseal cartilage of the humeral bone of white rats after implantation of the OK-015 material into the tibia and to consider correction of alterations with the dietary supplement "Biomim MK". **Materials and methods.** The study involved 168 white male rats weighing 135-145 g: group A - control, group B - animals with fracture modeled perforation; group B - OK-015 material was implanted into the perforation in tibia of animals, group G - animals received dietary supplement "Biomim MK" intragastrically at a dose of 90 mg/kg/day after application of perforation. **Results and discussion.** The application of a perforation in the tibia was accompanied by a narrowing of the osteogenic zone, as well as primary spongiosa and the osteoblasts amounts in it with maximum alterations by the 30th days of experiment. The implantation of the OK-015 material was accompanied by the aggravation of the alterations up to 30th days, but the restoration of the structure of the epiphyseal cartilage was faster after 30 days. The width of the osteogenic zone was greater than the values of the group B from 15th to 60th days by 6.08%, 9.24% and 4.57%, the primary spongiosa amount by 15th and 30th days - by 4.83% and 6.49%, and the osteoblasts amount by 30th day - by 5.50% in group with intragastric administration of "Biomim MK". **Conclusion.** The administration of "Biomim MK" after implantation of the OK-015 material into the tibia is accompanied by the restoration of the bone formation activity of the proximal epiphyseal cartilage of the humeral bone mainly from 15th to 30th days after the fracture development.

Keywords: rats, bone defect, hydroxylapatite, epiphyseal cartilage, calcium drugs.

Введение. Среди множества причин развития остеопороза переломы костей занимают весьма важное место. Нарушение целостности кости, даже незначительное, вызывает множество адаптивных реакций, в которых задействованы нервная и сердечно-сосудистая системы, иммунная система и непосредственно система скелета. Комплекс мета-

болических процессов, называемый «синдромом перелома», нацелен на высвобождение солей кальция и фосфора из их единственного депо – скелета. Кальций и фосфор жизненно важны для процессов остеорепарации, а, следовательно, и для заживления перелома. Доказано, что любой перелом приводит к потере массы костного минерала в пределах 2-15%, в

сравнении с аналогичными показателями у сопоставимых по возрасту лиц без переломов [6,10]. Этим объясняется и высокий риск развития вторичных переломов в месте формирования первичной костной мозоли [4,11]. Зачастую переломы костей в данном случае требуют и костно-пластического оперативного вмешательства.

Все это подразумевает клинически обоснованную необходимость коррекции кальциево-фосфорного обмена после переломов, особенно при наличии остеопороза. Лекарственные средства, содержащие кальций и фосфор, давно и широко используются травматологами и ортопедами для лечения остеопении и остеопороза, однако оценка их эффективности ограничивается преимущественно результатами профилактики развития остеопороза при реабилитации, а не лечения непосредственно перелома. Немногочисленные экспериментальные работы сообщают о положительном влиянии препаратов кальция на состояние зубного ряда при моделировании перелома большеберцовой кости, а также на прочность плечевой кости в идентичных экспериментальных условиях [3,7,8]. Комплексные же исследования эффективности препаратов кальция в условиях имплантации гидроксилapatитной керамики в одну из костей до сих пор не проводились.

Цель исследования – изучение структуры проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс после пластики дефекта большеберцовых костей материалом ОК-015 и обосновать возможности коррекции «Биомином МК» нарушений его функции.

Материалы и методы исследования. Эксперимент поставлен на 168 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г, с формированием 4-х групп: А-группа – контроль, в Б-группе крысам перфорировали большеберцовые кости на границе проксимального метафиза и диафиза, в группе В – проводили пластику дефекта гидроксилapatитом биологического происхождения «Остеоapatит керамический» в виде блоков диаметром 2,0 мм (материал ОК-015) (производитель – ООО «ТЕРЕН» (Украина, г. Киев. Патент Украины № 43042, приоритет от 27.07.2009 г.). В Г-группе животные после пластики дефекта ТВ получали «Биомин МК» (разработчик – ООО НПП «КЕРГАП», Украина, г. Киев. Патент Украины № 47362 от 17.06.2002 г.) в дозе 90 мг/кг/сутки. Одна капсула «Биомин МК» содержала 200 мг кальция и 92 мг фосфора, что соответствует 500 мг гидроксилapatита, 10 мкг (400 МЕ) холекальциферола, а также 10 мг аскорбиновой кислоты.

В течение эксперимента животные содержались согласно правилам, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Strasbourg, 1986 г.) [9]. Сроки наблюдения примерно соответствовали стадиям регенерации и составляли 7, 15, 30, 60, 90 и 180 суток после операции. В соответствующий срок необходимое количе-

ство животных подвергалось эвтаназии в виде декапитации под общей анестезией. Исследуемые кости немедленно выделялись, после чего подвергались рутинным для данных органов процедурам: фиксации в 10% нейтральном растворе формалина, декальцинации в 5% растворе муравьиной кислоты, обезвоживанию в изопропиловом спирте, проводке и заливке в парафин. Срезы во фронтальной плоскости выполнялись на санном микротоме МС-2; толщина срезов составляла 4-6 мкм. Окраска срезов выполнялась гематоксилином и эозином. Гистопрепараты фотографировались цифровой камерой Olympus C-5050, установленной на микроскопе Olympus BX 41 при помощи специального адаптера. Гистоморфометрические данные изображений, полученных камерой, регистрировали при помощи программы «Morpholog» («Свидетство про регистрацию авторского права № 9604», авторы: В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004), модифицированной для изучения реактивных отделов костей скелета. Морфометрическую оценку структуры проксимального эпифизарного хряща проводили согласно морфофункциональной классификации В.Г. Ковешникова [12].

Данные гистоморфометрии обрабатывались при помощи статистических функций программы Microsoft Office Excel и программы Biostat. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднюю ошибку средней арифметической (m) и t -критерий Стьюдента. Статистически значимой принималась вероятность различия $p > 95,0\%$ ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Цифровые данные, полученные при обработке результатов гистоморфометрического исследования в обязательном порядке сопоставлялись со значениями одновозрастных животных группы сравнения; ниже в тексте приведены лишь статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$).

Перфорация большеберцовых костей сопровождалась нарушением костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости: его общая ширина была меньше, чем в А-группе, с 7 до 90 суток на 4,61%, 6,17%, 7,84%, 7,97% и 4,12% (табл.). Наиболее значительно уменьшались следующие показатели: ширина зоны пролиферации (меньше, чем в А-группе на 5,95%, 4,69%, 8,58%, 6,76% и 5,20% с 7 по 90 сутки после перелома), и ширина зоны остеогенеза – она уменьшилась на 5,37%, 8,36%, 9,69% и 9,59% с 7 по 60 сутки. Соотношение основных структурных компонентов проксимального эпифизарного хряща характеризовалось уменьшением площади, занятой первичной спонгиозой и числа остеобластов в сравнении с А-группой от 15 до 60 суток на 5,83%, 7,93% и 7,82% и на 4,11%, 8,50% и 7,04%.

После имплантации в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 до 30 суток с момента операции угнетение костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости было сильнее, чем в группе с незаполненным дефектом. Это проявлялось в сужении относительно

Б-группы зоны остеогенеза от 7 до 30 суток на 7,50%, 3,97% и 5,18%. Площадь, занятая первичной спонгиозой к 30 суткам после пластики была меньше таковой у Б-группы на 4,03%. После этого структура проксимального эпифизарного хряща плечевой кости восстанавливалась быстрее, чем в Б-группе, и его общая ширина была больше от 60 до 180 суток после пластики на 2,73%, 3,00% и 2,47%. При этом площадь грубоволокнистой костной ткани спонгиозы и количество остеобластов в зоне остеогенеза к 60 и 90 суткам превосходили значения Б-группы на 4,10% и 3,92 % и на 8,43% и 5,82%.

с полученными ранее результатами и подтверждают реакцию дистантно удаленных отделов скелета на «синдром перелома» [3].

Имплантация в костный дефект материала ОК-015 сопровождается до 30 суток усугублением угнетения морфофункционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, что связано с увеличением активности резорбтивных процессов в месте имплантации. Это связано с повышением уровня активности резорбтивных процессов, направленных на перестройку имплантированного материала [1,5]. После 30 суток эксперимен-

та восстановление структуры проксимального эпифизарного хряща плечевой кости происходит быстрее. Следует полагать, что при биологической резорбции костно-пластического материала в области перфорации большеберцовых костей высвобождаются ионы кальция и фосфора, которые задействуются в формировании костного регенерата. Поэтому необходимость высвобождения минеральных костей из депо отпадает [8].

Внутрижелудочное введение «Биомин МК» при имплантировании в большеберцовые кости материала ОК-015 в сравнении с группой без коррекции, сопровождалось более быстрым восстановлением структурного состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, преимущественно, с 15 по 30 сутки эксперимента. Следует полагать, что пероральное использование «Биомин МК» при пластике большеберцовых костей материалом ОК-015 приводит к повышению уровня кальция в крови. При этом, активность гормонов, регулирующих кальциево-фосфорный обмен также изменяется: секреция ПТГ снижается, а секреция кальцитонина по-

вышается; резорбция неповрежденных отделов скелета при этом приостанавливается [10].

Заключение. Сквозная перфорация большеберцовых костей между проксимальным метафизом и диафизом у половозрелых белых крыс сопровождалась изменениями структуры проксимального эпифизарного хряща в плечевых костях в период от 7 до 90 суток наблюдения с преимущественным сужением зоны остеогенеза, а также уменьшением площади, занятой первичной спонгиозой, и числа остеобластов в зоне остеогенеза. Максимальные проявления выявленных отклонений регистрировались к 30 суткам после операции. Имплантация в дефект большеберцовой кости костно-пластического гидроксилатапата ОК-015 до 30 суток после вмешательства сопровождалась усугублением выявленных

Показатели гистоморфометрии проксимального эпифизарного хряща плечевых костей после имплантации блока ОК-015 в большеберцовые кости и применения «Биомин МК» ($M \pm m$)

Группа	Сроки, сутки	Ширина эпифизарного хряща и его зон, мкм			Доля первичной спонгиозы, %	Количество остеобластов, шт/мм ²
		общая	пролиф. хряща	остеогенеза		
1	7	515,72±3,26	177,28±2,10	67,75±0,93	67,31±0,91	58,83±0,75
	15	505,00±3,26	174,00±2,34	66,47±0,98	66,22±0,91	58,61±0,73
	30	490,67±2,99	170,31±2,21	65,33±0,78	65,86±0,77	57,17±0,77
	60	473,11±2,42	164,69±2,18	63,44±0,90	64,64±0,91	55,28±0,71
	90	456,81±2,27	157,56±1,97	62,58±0,87	63,64±0,80	53,19±0,66
2	180	442,72±2,54	153,81±1,97	61,06±0,77	62,44±0,94	51,89±0,59
	7	491,97±3,50*	166,72±2,28*	64,11±0,84*	65,44±0,75	56,86±0,71
	15	473,83±2,49*	165,83±2,10*	60,92±0,78*	62,36±0,72*	56,08±0,68*
	30	452,19±2,98*	155,69±1,87*	59,00±0,71*	60,64±0,79*	52,31±0,63*
	60	435,42±3,16*	153,56±1,78*	57,36±0,69*	59,58±0,73*	51,39±0,60*
3	90	438,00±2,97*	149,36±1,80*	60,67±0,79	61,61±0,78	51,42±0,63
	180	438,00±2,97	149,36±1,80	60,67±0,79	61,61±0,78	51,42±0,63
	7	478,11±2,09*^	163,94±1,95*	59,31±0,74*^	63,25±0,84*	56,42±0,73*
	15	463,92±2,76*	162,67±1,97*	58,50±0,77*^	60,31±0,77*	54,25±0,75*
	30	448,83±2,55*	158,94±1,83*	55,94±0,62*^	58,19±0,75*^	52,53±0,64*
4	60	447,31±3,02*^	155,61±2,04*	59,00±0,85*	62,03±0,85^	55,72±0,69^
	90	451,14±3,10^	154,75±2,08	62,11±0,78	64,03±0,77^	54,31±0,70^
	180	448,83±2,56^	154,92±2,06	61,78±0,75	61,17±0,75	51,72±0,64
	7	478,69±2,57*	162,67±1,87*	60,97±0,77*	64,03±0,84*	56,81±0,74
	15	479,61±3,46*#	166,08±2,06*	62,06±0,77*#	63,28±0,87*#	56,11±0,76*
5	30	468,75±2,91*#	164,33±2,07	61,11±0,78*#	61,97±0,77*#	55,42±0,65*
	60	460,25±2,65*#	161,36±1,99	61,69±0,74#	63,86±0,87	54,97±0,70
	90	459,00±2,28	158,75±0,77	63,22±0,77	63,92±0,75	53,64±0,61
	180	442,36±2,56	152,31±1,86	61,44±0,73	62,25±0,73	51,67±0,63

Примечание: * – означает достоверное отличие от А-группы ($p < 0,05$);

^ – означает достоверное отличие от Б-группы ($p < 0,05$);

– означает достоверное отличие от Г-группы ($p < 0,05$)

Применение «Биомин МК» после пластики большеберцовых костей материалом ОК-015 сопровождалось более быстрым восстановлением структурно-функционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости от 15 по 60 суток. В этот интервал общая ширина проксимального эпифизарного хряща и зоны остеогенеза превосходили значения группы В – на 3,38%, 4,44% и 2,89%, и на 6,08%, 9,24% и 4,57%, площадь, занятая первичной спонгиозой к 15 и 30 суткам – на 4,83% и 6,49%, а число остеобластов в зоне остеогенеза к 30 суткам – на 5,50%.

Представленные нами данные свидетельствуют, что перфорирование большеберцовых костей сопровождается угнетением структурно-функционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости с максимальными проявлениями к 30 суткам после операции. Наши данные совпадают

отклонений, после 30 суток восстановление структуры эпифизарного хряща происходит интенсивнее. Использование кальцийсодержащего препарата «Биомин МК» при костной пластике дефекта в большеберцовых костях материалом ОК-015 сопровождается восстановлением активности проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, преимущественно, с 15 по 30 сутки после операции.

Литература / References

1. Астраханцев Д.А., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения нижней челюсти // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, №3. С. 99–102 / Astrakhansev DA, Luzin VI. Otsenka vliyaniya kontsentratsii margantsa v materiale OK-015, implantirovannom v bol'shebertsovuyu kost', na izmeneniye pokazateley gistologicheskogo stroeniya nizhney chelyusti [Assessment of the effect of the concentration of manganese in the material OC-015 implanted in the tibia on the change in the parameters of the histological structure of the lower jaw]. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019;17(3):99-102. Russian.
2. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, №6. С. 643–649. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-643-649> / Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. Epidemiologicheskoye issledovaniye osteoporoticheskikh perelomov u zhiteley Srednego Urals starshikh vrazrastnykh grupp [An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals]. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):643-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-643-649>. Russian.
3. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015 // Травма. 2007. Т. 8, № 4. С. 387–389 / Luzin VI, Ivchenko VK, Ivchenko DV, Skorobogatov AN, Lubenets AA Prochnost' plechevoy kosti pri implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' gidroksiapatitnogo materiala OK-015 [Strength of the humerus during implantation of hydroxyapatite material OC-015 into the tibia]. Trauma. 2007;8(4):387-9. Russian.
4. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.Ру. 2019. № 2. С. 55–60. DOI: [10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60) / Luneva SN, Matveeva EL, Gasanova AG, Boichuk SP, Sazonova NV Rol' kal'tsiya i vitamina D3 v vosstanovlenii tselostnosti kostey posle perelomov [The Role of Calcium and Vitamin D₃ in the Repair of Fractured Bones]. Doctor.Ru. 2019;2:55-60. DOI: [10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60). Russian.
5. Мериуц О.В., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации селена в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения формирующегося регенерата // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, №2. С. 11–15 / Meriuts OV, Luzin VI Otsenka vliyaniya kontsentratsii selena v materiale OK-015, implantirovannom v bol'shebertsovuyu kost', na izmeneniye pokazateley gistologicheskogo stroeniya formiruyushchegosya regenerata [Assessment of the effect of selenium concentration in OC-015 material implanted in the tibia on the change in the parameters of the histological structure of the forming regenerate]. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019;17(2):11-5. Russian.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В. Кальций и витамин D в профи-

лактике и лечении остеопороза. Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, №2. С. 70–76. DOI: [10.32756/0869-5490-2019-2-70-76](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-70-76) / Novikov PI, Moiseev SV. Kal'tsiy i vitamin D v profilaktike i lechenii osteoporoza [Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis]. Clin. Pharmacol. Ther. 2019;28(2):70-6. DOI: [10.32756/0869-5490-2019-2-70-76](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-70-76). Russian.

7. Северина-Смирнова А.С. Влияние перорального применения «Биомина» и имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита на структурно-функциональное состояние мышелкового хряща нижней челюсти крыс // Украинский морфологический альманах. 2012. Т. 10, № 2. С. 199–201 / Severina-Smirnova AS Vliyaniye peroral'nogo primeneniya «Biomina» i implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' biogennogo gidroksilapatita na strukturno-funktsional'noye sostoyaniye myshchelkovogo khryashcha nizhney chelyusti krysa [The effect of oral administration of "Biomin" and implantation of biogenic hydroxylapatite into the tibia on the structural and functional state of the condylar cartilage of the rat mandible]. Ukrainian Morphological Almanac. 2012;10(2):199-201. Russian.

8. Северина-Смирнова А.С., Пляскова Ю.С. Особенности гистоморфометрии резца нижней челюсти белых крыс, подвергавшихся имплантации блока ОК-015 и применению «Биомина МК» // Украинский морфологический альманах. 2014. Т. 12, № 2. С. 82–85 / Severina-Smirnova AS, Plyaskova YuS Osobennosti gistomorfometrii reztsa nizhney chelyusti belykh krysa, podvergovshikhsya implantatsii bloka OK-015 i primeneniyu «Biomina MK» [Peculiarities of histomorphometry of the lower jaw incisor in white rats subjected to implantation of the OC-015 block and the use of "Biomin MK"]. Ukrainian Morphological Almanac. 2014;12(2):82-5. Russian.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p. / European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986.

10. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Amling M., Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover // Eur. Cell Mater. 2018. Vol. 35. P. 365–385. DOI: [10.22203/eCM.v035a25](https://doi.org/10.22203/eCM.v035a25) / Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. Eur. Cell Mater. 2018;35:365-85. DOI: [10.22203/eCM.v035a25](https://doi.org/10.22203/eCM.v035a25).

11. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V., Johansson H., McCloskey E., Kanis J.A. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model // Arch. Osteoporosis. 2012. N7. P. 67–73. DOI: [10.1007/s11657-012-0082-3](https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3) / Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitina O, Ganert O, Romanova M, Khodirev V, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model. Arch. Osteoporosis. 2012;7:67-73. DOI: [10.1007/s11657-012-0082-3](https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3).

12. Meriuts O., Luzin V., Prihodchenko I., Venidiktova Yu. Histological structure of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia after implantation of selenium enhanced hydroxyapatite into it // Osteoporosis International. 2019. Vol. 30 (Supplement 1). P. 822 / Meriuts O, Luzin V, Prihodchenko I, Venidiktova Yu Histological structure of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia after implantation of selenium enhanced hydroxyapatite into it. Osteoporosis International. 2019;30(Suppl. 1):822.

13. Yao P., Bennett D., Mafham M., Lin X., Chen Zh., Armitage J., Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw. Open. 2019. N2. P. e1917789. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.17789](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789) / Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Zh, Armitage J, Clarke R Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2019;2(12):e1917789. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.17789](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789).

Библиографическая ссылка:

Кочьян А.Л., Лузин В.И., Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилапатита и перорального введения препаратов кальция на структурное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевой кости (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 65–68. DOI: [10.24411/1609-2163-2020-16731](https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16731).

Bibliographic reference:

Kochyan AL, Luzin VI, Morozov VN, Morozova EN. Ilyanie implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' gidroksilapatita i peroral'nogo vvedeniya preparatov kal'tsiya na strukturnoe sostoyaniye proksimal'nogo epifizarnogo khryashcha plechevoy kosti (eksperimental'noe issledovanie) [Effect of implantation of hydroxylapatite into the tibia and oral administration of calcium drugs on the structural state of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:65-68. DOI: [10.24411/1609-2163-2020-16731](https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16731). Russian.

УДК: 616.718.41-002.4-08

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16724

СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

А.Н. МЕЖОВ, В.Ф. КАЗАКОВ, С.Н. КОЛБАХОВА

ФГБУ Государственный научный центр федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, ул. Живописная, д. 46, стр. 8, г. Москва, 123098, Россия

Аннотация. Асептический некроз головки бедренной кости одна из наиболее сложных для лечения форм остеоартроза, поражающая преимущественно людей трудоспособного возраста. При отсутствии лечения в 70-80% случаев заболевание прогрессирует и приводит к инвалидизации. Ранняя диагностика и лечение являются ключом к сохранению сустава. В статье представлены литературные данные о наиболее актуальных на сегодняшний день органосохраняющих методах хирургического и нехирургического лечения асептического некроза головки бедренной кости и их эффективности. Было проанализировано 27 публикаций из отечественных и зарубежных изданий. Поиск проводился в электронных библиотеках: *e-library* и *PubMed*, *cyberleninka*. Были выявлены следующие закономерности. Безоперационные методы показаны при I и II рентгенологических стадиях асептического некроза. На поздних стадиях применение тотального эндопротезирования остается практически безальтернативным методом. Исследования, описывающие эффективность обоих подходов (хирургический и нехирургический) сопоставимы по уровню доказательности. Высокая стоимость и техническая сложность ограничивает применение хирургического лечения. Ни один из используемых в настоящее время методов безоперационного лечения не является универсальным. Большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости комплексного подхода.

Ключевые слова: асептический некроз, тазобедренный сустав, методы лечения.

MODERN ORGAN-PRESERVING METHODS IN TREATMENT OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

A.N. MEZHOV, V.F. KAZAKOV, S.N. KOLBAKHOVA

State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Pictorial street, 46, p. 8, Moscow, 123098, Russia

Abstract. Aseptic necrosis of the femoral head is one of the most difficult forms of osteoarthritis to treat, affecting mainly people of working age. If untreated, in 70-80% of cases, the disease progresses and leads to disability. Early diagnosis and treatment are keys to maintaining the joint. The article presents literature data on the most relevant organ-preserving methods of surgical and non-surgical treatment of aseptic necrosis of the femoral head and their effectiveness. 26 publications from domestic and foreign publications were analyzed. The search was conducted in electronic libraries: *e-library*, *PubMed*, *cyberleninka*. We have identified the following patterns. Non-surgical methods are indicated for stages I and II of aseptic necrosis. In the later stages, the use of total arthroplasty remains a virtually non-alternative method. Studies describing the effectiveness of both approaches (surgical and non-surgical) are comparable in level of evidence. The high cost and technical complexity limits the use of surgical treatment. None of the currently used methods of non-surgical treatment is universal. Most researchers agree on the need for an integrated approach.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head; hip joint; treatment.

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), представляет собой – сложное многофакторное заболевание, которое в США ежегодно выявляется от 10 000 до 20 000 случаев [5]. В России АНГБК составляет 0,5-1,7% от всех остеохондропатий и 15-25% от заболеваний суставов у детей в возрасте 5-12 лет. Средний возраст пациентов составляет 38 лет [11]. В зарубежной и отечественной литературе среди наиболее частых причин АНГБК выделяются длительное употребление глюкокортикостероидов, травма и хроническое употребление алкоголя. В 30% случаев асептический некроз является идиопатическим [21]. Исходом АНГБК является частичная или полная инвалидизация. Этот факт определяет высокую социальную значимость разработки алгоритмов ведения данной группы пациентов.

Принято выделять следующие направления лечебных мероприятий – так называемые консервативные и оперативные. Консервативное лечение АНГБК в классическом представлении подразумевает нехирургические методы, в первую очередь ле-

карственные и нелекарственные. Оперативное лечение предполагает различные хирургические вмешательства в зоне патологического процесса. Благодаря совершенствованию материалов и хирургической техники, отсутствия у большинства врачей информации об альтернативных методах – тотальное эндопротезирование *тазобедренного сустава* (ТБС) в настоящее время является наиболее распространенным методом лечения АНГБК. По данным ФГУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена российской практике присуща постановка эндопротезов в значительно более молодом, по сравнению с европейской практикой, возрасте и применяется подобная тактика уже на ранних стадиях заболевания [15]. При этом отдаленные результаты эндопротезирования ТБС у молодых пациентов хуже, чем у пациентов старшей возрастной группы [14]. В 2011 году учеными ЦИТО им Н.Н. Приорова был представлен труд, обобщающий 20 летний опыт по применению данного метода хирургического лечения [4]. В статье представлена динамика развития данного направления травматоло-

ги и ортопедии, пути совершенствования самих эндопротезов и оперативной техники. Помимо прочего, авторами были отмечены характерные трудности и осложнения, в том числе специфичными для таких операций: нестабильность и разрушение компонентов эндопротеза. Не менее сложным остаётся вопрос отбора пациентов, а также поиск путей повышения выживаемости эндопротеза у конкретного больного. Учитывая, что асептический некроз развивается преимущественно у лиц трудоспособного возраста, особое внимание следует уделить органосохраняющим мероприятиям, в состав которых входят, как консервативные, так и некоторые хирургические вмешательства, позволяющие уменьшить риск инвалидизации и потери трудоспособности.

Все виды органосохраняющих хирургических вмешательств на начальных стадиях данного заболевания можно разделить на три группы:

1. декомпрессионные (туннелизация);
2. костно-пластические (свободная невазуляризованная остеопластика; ревазуляризованная остеопластика на питающей мышечной ножке и др.);
3. комбинированные.

Туннелизация, или множественное бурение, является относительно простым и безопасным методом хирургического лечения. Это в большей степени определяет популярность данной операции, в том числе при лечении асептического некроза у детей и подростков. Тем не менее, при сравнении исходов после классической декомпрессии и туннелизации – достоверных различий в эффективности данных методов не обнаружено [19,20].

Как в российской, так и зарубежной литературе описаны методики повышения эффективности туннелизации путем сочетания его с криовоздействием [9] или инъекциями мезенхимальных стволовых клеток, в том числе в сочетании с факторами роста [22]. Однако окончательные выводы о состоятельности этих подходов можно будет делать только, основываясь на данных ретроспективного анализа.

Идеальная хирургическая тактика, по мнению Р.Н. Мустафина [11] при АНГБК состоит в удалении некротизированной костной ткани из головки бедренной кости с замещением жизнеспособной и крепкой костью. С этой целью применяется бессосудистая и сосудистая костная трансплантация. Достоинствами костно-пластических операций являются уменьшение болевого синдрома; восстановление плотности костной ткани и стимуляция остеогенеза и ангиогенеза [6]. В качестве невазуляризованного трансплантата чаще всего используется больше- или малоберцовый, ауто- или аллотрансплантат). Использование бессосудистых трансплантатов максимально оправдано на стадии предколлапса и постколлапса при очаге не более 2 мм. Вазуляризованные трансплантаты более эффективны при восстановлении субхондральной поверхности в стадии коллапса [29]. Однако малый объём выборки в ис-

следованиях все же не позволяет достоверно утверждать о степени эффективности предложенного лечения. При III стадии АНГБК достаточно эффективным решением является использование вазуляризованного трансплантата из подвздошного гребня или малоберцовой кости. Но и эта хирургическая тактика имеет свои недостатки. Величина очага некроза более 50% значительно ограничивает применение данной методики, так же, как и наличие в анамнезе факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, заболевание периферических сосудов. Основным же недостатком этого метода заключается в его технической сложности [27] и высоким риске развития инфекционных осложнений.

Представленный обзор демонстрирует, что, несмотря на имеющееся множество органосохраняющих операций у пациентов с АНГБК, в научной литературе нет единства в отношении наилучшего подхода. Анализ публикаций за 1998-2010 годы, посвящённых вопросу применения органосохраняющих операции на ранних стадиях остеонекроза (преколлапса и коллапса) – не выявил превосходства ни одной из предложенных лечебных процедур. Ретроспективный анализ исходов лечения показал, что максимальный эффект оперативного вмешательства, независимо от выбранной методики, достигается лишь при небольшой величине очага некроза (не более 15%) [25]. Всё это, в сочетании с технической сложностью и длительным послеоперационным периодом, ограничивает применение органосохраняющих операции в тактике лечения АНГБК.

При обсуждении оперативных и консервативных методов лечения АНГБК нельзя не упомянуть о необходимости создания охранительного ортопедического режима для поражённого сустава. Использование костылей, трости, ходунков обеспечивает уменьшение осевой нагрузки на головку бедренной кости и поддержание собственных регенераторных возможностей костной ткани. Ряд авторов рассматривают этот аспект лечения в качестве одного из важнейших, наряду с прочими хирургическими и нехирургическими лечебными мероприятиями [1,11]. Тем не менее, разгрузка сустава не является решающим фактором в замедлении прогрессирования разрушения кости. Обязательными условиями для достижения максимальной эффективности разгрузочной терапии являются начальная стадия процесса, малый размер очага и его медиальное расположение.

Как известно ведущим звеном в патогенезе АНГБК являются различные варианты нарушения микроциркуляции, в том числе обусловленные системной гиперкоагуляцией. Этот факт определяет первостепенную роль микроциркуляторных нарушений, как точки приложения терапевтических стратегий при лечении остеохондропатий, в том числе АНГБК. В литературе приводятся данные, позволяющие заключить, что эффективная коррекция нарушений микроциркуляторного русла позволяет в значительной степени уменьшить медицинские и

социальные последствия асептического некроза [5].

Во многих публикациях рассматриваются как медикаментозные (статины, антикоагулянты, вазо-активные препараты) так и немедикаментозные (электромагнитное воздействие и гипербарическая оксигенация) средства коррекции микроциркуляторных нарушений. При описании методов лечения целесообразно дифференцировать терапевтические подходы в зависимости от коморбидных состояний.

Так нарушение венозного оттока при ряде сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваниях системы крови, приводит к тромбозу, который может лежать в основе АНГБК. Применение системной антикоагулянтной терапии за счёт предотвращения распространения тромбов может замедлить или вовсе остановить процесс развития ишемии или в ряде случаев добиться регресса очага поражения кости [18,23]. Однако крупных рандомизированных исследований с применением этой группы препаратов не проводилось, что так же ограничивает применение антикоагулянтов.

Имеются данные о снижении риска развития асептического некроза у пациентов, длительно получающих высокие дозы глюкокортикостероидных гормонов при совместном приёме статинов [6], что обусловлено их гиполипидемическим действием. Это следует учитывать при лечении АНГБК в группе пациентов, имеющих атеросклероз в качестве сопутствующего заболевания. В связи с ограниченностью данных о применении статинов детально оценить их преимущество в терапии асептического некроза, ассоциированного с приёмом глюкокортикоидов, на данный момент представляется затруднительным.

Эффект перфторана (плазмозамещающего средства на основе перфторорганических соединений) реализуется за счёт того, что препарат обладает выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях. Однако исследования его в качестве препарата для лечения асептического некроза проводились исключительно в России. Полученные результаты показали, что внутрисуставное введение перфторана под УЗИ контролем позволяет в 89.2% случаев ($n=108$, пациентов, курс лечения 36 месяцев) стабилизировать процесс, а в 45% случаев добиться регрессии очага поражения на МРТ картине [17]. Среди недостатков метода автор статьи выделяет отсутствие должного анальгетического эффекта, что требует сопутствующего приёма нестероидных противовоспалительных препаратов.

Один из самых обсуждаемых в российских и зарубежных публикациях – вопрос применения бисфосфонатов [11,28]. Эта группа препаратов может быть крайне полезна при лечении АНГБК сочетающегося с остеопорозом, в отношении которого эффективность бисфосфонатов доказана большим количеством исследований. Основным механизмом действия бисфосфонатов является ингибирование активности остеокластов, что приводит к уменьшению отека костного мозга и стимуляции регенеративных

процессов. Как следствие, это приводит к повышению минеральной плотности костной ткани, задерживает прогрессирование распада кости и способствует сохранению конфигурации головки ТБС. Наиболее изучен эффект алендроната, который применялся при лечении ранних стадий АНГБК. Результаты исследований показали, что применение алендроната приводит к уменьшению клинических проявлений, риска развития коллапса головки бедренной кости и снижению потребности в полной замене ТБС. Лечение особенно эффективно на I-II стадиях. У пациентов с III стадией предложенное лечение позволяет отсрочить необходимость полной замены ТБС.

Имеются данные о применении метода комбинированной антирезорбтивной фармакотерапии, разработанного в ФГБУ «ЦИТО» имени Н.Н. Приорова [10]. Предложенный комплекс представляет собой комбинацию ибандроната, альфакальцидола гидрохлорида (остеогенон), дипиридамол и НПВС. Особенностью применения бисфосфонатов в данном случае определяется внутривенным введением препарата. Несмотря на полученный эффект и отсутствие рисков, связанных с внутрисуставным введением, эффективность инъекционной терапии бисфосфонатами также ограничивается площадью поражения кости и полностью не исключает потребность в эндопротезировании на краткосрочную перспективу (в период 1.5-3 года с момента развития заболевания).

Опубликованы противоречивые данные об эффективности этой группы препаратов в лечении АНГБК. В частности, длительное применение алендроната (3 года и более) в ряде случаев приводит к развитию неблагоприятных реакций костной ткани [24]. Не существует среди исследователей и однозначной позиции относительно дозировки препарата и длительности курса лечения.

Применение *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) позволяет предотвращать прогрессирование АНГБК. Эффект гормона реализуется за счёт стимуляции активности остеобластов и экспрессии сосудистого *эндотелиального фактора роста* (VEGF) [12,13,16,28]. Аналогичных исследований на людях не проводилось, что не позволяет в настоящее время говорить о перспективах применения АКТГ в клинической практике.

Среди нелекарственных методов лечения начальных стадий асептического некроза, наибольшее предпочтение отдаётся воздействию различными физическими факторами. Преимуществом такого лечения является отсутствие системного эффекта (воздействие ограничивается областью пораженного сустава), что значительно расширяет возможности ведения пациентов с АНГБК, имеющих неблагоприятный коморбидный фон.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) как метод коррекции микроциркуляторных нарушений при АНГБК довольно часто упоминается как в отечественной, так и в зарубежной литературе [5,11]. Однако, из-за недостатка исследований с высокой степенью до-

казательности, вопрос применения ГБО в терапии асептического некроза остаётся дискуссионным.

Среди всех методов физиотерапии наиболее обсуждаемыми являются ударно-волновая терапия (УВТ), ультразвуковая терапия (УЗТ), применение лекарственного электрофореза и высокочастотной электромагнитной стимуляции.

Точный механизм действия УВТ при лечении асептического некроза остаётся неизвестным. Исследователи полагают, что он усиливает неоваскуляризацию, стимулируя экспрессию ангиогенных факторов роста [28]. В исследовании [26] представлены результаты лечения 22 (10 женщин и 12 мужчин) пациентов с некрозом головки методом УВТ. Оценки, полученные по визуальной аналоговой шкале боли, на фоне терапии снизились с 8,5 до лечения до 1,2 через 1 год. Одновременно, суммарный балл по шкале Харриса увеличился с 43,3 до 92 баллов. Тем не менее, короткий период катамнестического наблюдения и небольшие размеры выборки в представленных исследованиях являются основными ограничениями для использования метода УВТ.

Ультразвуковая терапия при асептическом некрозе оказывает противовоспалительный, дефиброзирующий, анальгетический, репаративно-регенеративный эффекты. Для усиления лечебного действия ультразвуковую терапию не редко комбинируют с введением лекарственных веществ, среди них чаще всего используются глюкокортикостероиды (ГКС) и анальгетики. В последнее время на смену этим группам препаратов все чаще приходят фитосборы. Их применение позволяет с одной стороны получить выраженный терапевтический эффект, а с другой минимизировать риск развития нежелательных лекарственных реакций и уменьшить фармаконагрузку у пациентов с коморбидностью. Ряд исследований описывает положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани однокомпонентных и комплексных фитопрепаратов. Так в эксперименте на крысах при использовании гастродина – одного из компонентов травы *Gastrodia elata* Bl, обладающего выраженным антиапоптозным действием наблюдалось значительное снижение частоты ГКС-индуцированного АНГБК [30]. Описана методика безоперационного лечения АНГБК с применением фитоаппликаций комплексных препаратов и приёма внутрь препарата традиционной китайской медицины «Чэнцзай», состоящего из 22 компонентов растительного и животного происхождения. По данным авторов [2,3] предложенная комбинация усиливает тканевое кровообращение, оказывает цитопротективное и антиоксидантное действие, активирует регенеративные процессы, повышает минерализацию и плотность костной ткани. Аналогичные эффекты воздействия на патологически изменённую костную ткань были получены при сочетании различных методов физиотерапии и авторских фитосборов у пациентов с остеоартрозом коленного сустава [7,8]. В настоящее время это направление ак-

тивно развивается. Предлагаемые сочетания позволяют индивидуализировать лечение в зависимости от преобладания клинической симптоматики и степени некроза кости.

По данным зарубежных исследований применение высокочастотной электромагнитной стимуляции на ранних стадиях АНГБК самостоятельно или в сочетании с органосохраняющими хирургическими операциями позволяет избежать тотального эндопротезирования [11]. Эффект высокочастотного воздействия интересен не только с точки зрения противовоспалительного и обезболивающего эффекта. Гораздо важнее перспективы использования его хондропротекторного действия и положительного влияния на процессы ремоделирования костной ткани. В частности, имеются работы, демонстрирующие, что электромагнитная стимуляция способна ингибировать катаболические эффекты воспалительных цитокинов в суставном хряще и стимулировать синтез протеогликанов. При изучении влияния биофизических факторов на выживаемость аллотрансплантатов у овец было установлено, что воздействие высокочастотного электромагнитного поля усиливает остеоинтеграцию аутогенных костных трансплантатов, стимулирует местное производство факторов роста, и способствует повышению остеогенной активности остеобластов, восстанавливающих кость [24]. Отсутствие многоцентровых исследований с высокой степенью доказательности ограничивает применение электромагнитной терапии в лечении АНГБК.

Заключение. Приведенный обзор литературы демонстрирует отсутствие однозначной позиции о тактике ведения больных с АНГБК. Она является достаточно актуальной проблемой, которую необходимо корректировать при анализе любых лечебных методов. Общая стратегия ведения данных пациентов, согласно рассмотренным публикациям, предполагает консервативное лечение (ортопедический режим, физиотерапия и фармакотерапия) на ранних стадиях I–II ст., на более поздних стадиях – хирургическое лечение, а точнее – тотальное эндопротезирование, которое является практически безальтернативным. Безусловно, операции в большинстве случаев дают быстрый и ощутимый клинический эффект, трудно сравнимый с эффектами консервативных методов, что определяет предпочтения, как специалистов, так и пациентов. Однако отдалённые результаты хирургического лечения в значительной степени вариабельны. На первый взгляд, очевидно, что органосохраняющие оперативные вмешательства в сочетании с использованием аллотрансплантатов и стволовых клеток более перспективны. Тем не менее, они остаются достаточно дорогостоящими, технически сложными и не имеют статистически достоверных преимуществ в долгосрочной перспективе перед консервативными методами лечения как фармакологическими, так и нефармакологическими. Физиотерапевтические методы, напротив, по спектру оказываемого терапевтического действия объек-

тивно превосходят применяемые оперативные и фармакологические органосохраняющие подходы к лечению асептического некроза. Таким образом, вопрос выбора оптимальной тактики лечения не теряет своей актуальности. Первостепенной задачей в этой связи является разработка новых комплексных подходов к ведению пациентов с АНГБК, основанных на принципах комлементарной и доказательной медицины.

Литература / References

1. Волков Е.Е. Безоперационный метод лечения асептического некроза головки бедренной кости // Медицинская газета. 2013. №83, конспект врача, выпуск №74 / Volkov EE. Bezoperatsionnyy metod lecheniya asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti [Non-surgical treatment of aseptic necrosis of the femoral head]. Meditsinskaya gazeta. 2013;83(konspekt vracha, vypusk №74). Russian.
2. Волков Е.Е., Извольская М.С., Воронова С.Н., Василенко А.М., Волков А.Е. Новая фитотерапевтическая композиция для восстановления костной и хрящевой тканей // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, №4. С. 30–34 / Volkov EE, Izvol'skaya MS, Voronova SN, Vasilenko AM, Volkov AE. Novaya fitoterapevticheskaya kompozitsiya dlya vosstanovleniya kostnoy i khryashchevoy tkaney [New phytotherapy composition for restoring bone and cartilage tissues]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2015;59(4):30–4. Russian.
3. Гордеев М.В., Волков Е.Е., Извольская М.С., Воронова С.Н., Василенко А.М. Экспериментальное исследование протективного влияния экстракта фитотерапевтической композиции с циклодекстрином на развитие остеопороза // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. Т. 94, №5. С. 18–24. DOI: 10.17116/kurort201794518-24 / Gordееv MV, Volkov EE, Izvol'skaya MS, Voronova SN, Vasilenko AM. Eksperimental'noe issledovanie protektivnogo vliyaniya ekstrakta fitoterapevticheskoy kompozitsii s tsiklodekstrinom na razvitie osteoporoza [Experimental study of the protective effect of phytotherapy composition extract with cyclodextrin on the development of osteoporosis]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2017;94(5):18–24. DOI: 10.17116/kurort201794518-24. Russian.
4. Загородний Н.В., Нуждин В.И. 20-летний опыт эндопротезирования крупных суставов в специализированном отделении цито им. Н.Н. Приорова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011. №2. С. 52–58 / Zagorodniy NV, Nuzhdin VI. 20-letniy opyt endoprotezirovaniya krupnykh sustavov v spetsializirovannom otdelenii tsito im. N.N. Priorova [20 years of experience in large joint replacement in the specialized Department of the N. N. Priorov CITO]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2011;2:52–8. Russian.
5. Иванов А.Н., Федонников А.С., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента остеоартрита и остеохондропатий // Российский медицинский журнал. 2015. №1. С. 18–23 / Ivanov AN, Fedonnikov AS, Norkin IA, Puchin'yan DM. Korrektsiya mikrotsirkulyatornykh narusheniy v strategiyakh menedzhmenta osteoartrita i osteokhondropatii [Correction of microcirculatory disorders in management strategies for osteoarthritis and osteochondropathies]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;1:18–23. Russian.
6. Качанов Д.А., Усов С.А., Вострилов И.М. Возможности лечения асептического некроза головки бедренной кости. Обзор // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. №12. С. 201–203 / Kachanov DA, Usov SA, Vostrirov IM. Vozmozhnosti lecheniya asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Obzor [Treatment options for aseptic necrosis of the femoral head. Review]. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2019;12:201–3. Russian.
7. Котенко К.В., Бабаскин Д.В. Оценка эффективности ультрафонофореза фитоконцентра в реабилитации больных остеоартрозом коленного сустава // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 942–946 / Kotenko KV, Babaskin DV. Otsenka effektivnosti ul'trafonoforeza fitokompleksa v reabilitatsii bol'nykh osteoartrozom kolennogo sustava [Evaluation of the effectiveness of phytocomplex ultraphonophoresis in rehabilitation

of patients with knee osteoarthritis]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2013;9(4):942–6. Russian.

8. Котенко К.В., Бабаскин Д.В. Современные технологии фито-физиотерапии в лечении больных остеоартрозом коленного сустава // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2–171. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4638.pdf> (дата обращения 25.11.2013) / Kotenko KV, Babaskin DV. Sovremennyye tekhnologii fito-fizioterapii v lechenii bol'nykh osteoartrozom kolennogo sustava [The fito-fizioterapii modern technologies in treatment of patients by osteoarthritis of the knee joint]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Nov 25];1[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4638.pdf>.

9. Кужеливский И.И., Слизовский Г.В., Ситко Л.А., Иванов С.Д., Ким Л.В. Регенеративное криовоздействие на костную ткань в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. №5. С. 8–11 / Kuzhelivskiy II, Slizovskiy GV, Sitko LA, Ivanov SD, Kim LV. Regenerativnoe kriovozdeystvie na kostnuyu tkan' v eksperimente [Regenerative effect on bone tissue in the experiment]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2016;5:8–11. Russian.

10. Миронов С.П., Родионова С.С., Шумский А.А. Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости // Медицинская технология ФС №2011/250 22.08.2011 ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова 11 с. / Mironov SP, Rodionova SS, Shumskiy AA. Farmakologicheskaya terapiya rannikh stadiy asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti [Pharmacological therapy of early stages of aseptic necrosis of the femoral head]. Meditsinskaya tekhnologiya FS №2011/250 22.08.2011 FGU TsITO im. N.N. Priorova. Russian.

11. Мустафин Р.Н. Асептический некроз головки бедренной кости // Лечебное дело. 2015. №4. / Mustafin RN. Asepticheskiy nekroz golovki bedrennoy kosti [Aseptic necrosis of the femoral head]. Lechebnoe delo. 2015;4. Russian.

12. Сермяжко Г.К. Опыт стимуляции остеогенеза методом пьезоэлектрической экстракорпоральной ударно-волновой терапии при диафизарных переломах плечевой кости (описание клинического случая) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2–85. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/srm.pdf> (дата обращения 31.07.2013) / Sermiyazhko GK. Opyt stimulyatsii osteogeneza metodom p'ezoelektricheskoy ekstrakorporal'noy udarno-volnovoy terapii pri diafizarnykh perelomakh plechevoy kosti (opisanie klinicheskogo sluchaya) [Experience of stimulation of osteogenesis by piezoelectric extracorporeal shock wave therapy for diaphyseal fractures of the humerus (clinical case description)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2013[cited 2013 Jul 31];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/srm.pdf>.

13. Сермяжко Г.К. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия у больных дорсопатиями в условиях реабилитационного отделения поликлиники // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. С. 48–52 / Sermiyazhko GK. Ekstrakorporal'naya udarno-volnovaya terapiya u bol'nykh dorsopatiyami v usloviyakh reabilitatsionnogo otdeleniya polikliniki [Extracorporeal shock wave therapy in patients with dorsopathies in the conditions of the rehabilitation Department of the polyclinic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;1:48–52. Russian.

14. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Мясоедов А.А. Сравнительная характеристика результатов лечения ранних стадий остеоартроза головки бедренной кости различными методами декомпрессии // Травматология и ортопедия России. 2016. № 22(3). С. 7–21 / Tikhilov RM, Shubnyakov II, Myasoedov AA. Sravnitel'naya kharakteristika rezul'tatov lecheniya rannikh stadiy osteonekroza golovki bedrennoy kosti razlichnymi metodami dekompressii [Comparative characteristics of the results of treatment of early stages of osteonecrosis of the femoral head by various decompression methods]. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2016;22(3):7–21. Russian.

15. Тихилов Р.М. Актуальные проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава // [Интернет-сайт ФГБУ “Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования МЗСР РФ” (г. Чебоксары)] URL: <http://www.orthoscheb.com/Page.aspx?page=/28209/28221/28237/29228/46041/46142> (дата обращения: 02/11/2012) / Tikhilov RM. Current problems of hip replacement // [Website of the Federal center for traumatology, orthopedics and endoprosthesis of the

Ministry of health of the Russian Federation (Cheboksary) URL: <http://www.orthoscheb.com/Page.aspx?page=-/28209/28221/28237/29228/46041/46142> (accessed 02/11/2012. Russian.

16. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602 / Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatij (obzor literatury) [Non-medicinal treatment of dorsopathies (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 06];1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602.

17. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. Асептический некроз головки бедренной кости: варианты консервативного лечения и результаты // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. / Shusharin AG, Polovinka MP, Prokhorenko VM. Asepticheskiy nekroz golovki bedrennoy kosti: varianty konservativnogo lecheniya i rezul'taty [Aseptic necrosis of the femoral head: conservative treatment options and results]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10. Russian.

18. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. Опыт применения бисфосфонатов в комплексной методике лечения асептического некроза головки бедренной кости // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 / Shusharin AG, Polovinka MP, Prokhorenko VM. Opyt primeneniya bisfosfonatov v kompleksnoy metodike lecheniya asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti [Experience in the use of bisphosphonates in the complex treatment of aseptic necrosis of the femoral head]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10. Russian.

19. Al Omran A. Multiple drilling compared with standard core decompression for avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients // Arch Orthop Trauma Surg. 2013. Vol. 133. P. 609–613 / Al Omran A. Multiple drilling compared with standard core decompression for avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. Arch Orthop Trauma Surg. 2013;133:609-13.

20. Al-Jabri T., Tan J.Y.Q., Tong G.Y., Shenoy R. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review // BMC Musculoskelet Disord. 2017. Vol. 18, N1. P. 319. Doi: 10.1186/s12891-017-1663-5 / Al-Jabri T, Tan JYQ, Tong GY, Shenoy R. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):319. DOI: 10.1186/s12891-017-1663-5.

21. Arbab D., König D.P. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults: Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment // Deutsches Ärzteblatt International. 2016. Vol. 113, N3. P. 31–38 / Arbab D, König DP. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults: Epidemiology, Etiology,

Diagnosis and Treatment. Deutsches Ärzteblatt International. 2016;113(3):31-8.

22. Banerjee S., Issa K., Pivec R., Kapadia B.H., Khanuja H.S., Mont M.A. Osteonecrosis of the hip: Treatment options and outcomes // Orthop Clin North Am. 2013. Vol. 44. P. 463–476 / Banerjee S, Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Khanuja HS, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: Treatment options and outcomes. Orthop Clin North Am. 2013;44:463-76.

23. Chotaphuti T., Thongprasert S., Laorungthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip // J Med Assoc Thai. 2013. Vol. 96. P. 1326–1330 / Chotaphuti T, Thongprasert S, Laorungthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip. J Med Assoc Thai. 2013;96:1326-30.

24. Kehoe T., Benson G., Whitaker M. Bisphosphonates for Osteoporosis - Where Do We Go from Here? // N Engl J Med. 2012. P. 2048–2051 / Kehoe T, Benson G, Whitaker M. Bisphosphonates for Osteoporosis - Where Do We Go from Here? N Engl J Med;2012:2048-51.

25. Lieberman J.R., Engstrom S.M., Meneghini R.M., SooHoo N.F. Which factors influence preservation of the osteonecrotic femoral head? // Clin Orthop Relat Res. 2012. Vol. 470, N2. P. 525–534 / Lieberman JR, Engstrom SM, Meneghini RM, SooHoo NF // Which factors influence preservation of the osteonecrotic femoral head? Clin Orthop Relat Res. 2012;470(2):525-34.

26. Ludwig J., Lauber S. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults // Clin Orthop Relat Res. 2013. Vol. 87. P. 119–126 / Ludwig J, Lauber S. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. Clin Orthop Relat Res. 2013;87:119-26.

27. Mishra P.K., Gupta A., Gaur S.C. Results of triple muscle (sartorius, tensor fascia latae and part of gluteus medius) pedicle bone grafting in neglected femoral neck fracture in physiologically active patients // Indian J. Orthop. 2014. Vol. 48. P. 470–475 / Mishra PK, Gupta A, Gaur SC. Results of triple muscle (sartorius, tensor fascia latae and part of gluteus medius) pedicle bone grafting in neglected femoral neck fracture in physiologically active patients. Indian J. Orthop. 2014;48:470-5.

28. Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8. P. 700–706 / Wang C, Peng J, Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review. Exp. Ther. Med. 2014;8:700-6.

29. Yoo M.C., Kim K.I., Hahn C.S., Parvizi J. Long term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis // Clin Orthop Relat Res. 2008. Vol. 466. P. 1133–1140 / Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, Parvizi J. Long term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1133-40.

30. Zheng H., Yang E., Peng H. Gastrodin prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis // Chin. Med J. 2014. Vol. 127. P. 3926–3931 / Zheng H, Yang E, Peng H. Gastrodin prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis. Chin. Med J. 2014;127:3926-31.

Библиографическая ссылка:

Межов А.Н., Казаков В.Ф., Колбахова С.Н. Современные органосохраняющие методы лечения асептического некроза головки бедренной кости // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 69–74. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16724.

Bibliographic reference:

Mezhov AN, Kazakov VF, Kolbakhova SN. Sovremennye organosokhranyayushchie metody lecheniya asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti [Modern organ-preserving methods in treatment of aseptic necrosis of the femoral head]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:69-74. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16724. Russian.

УДК: 577.17+577.171.6

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16740

**ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЭНДОРФИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
ПРИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ
(обзор литературы)**

Е.В. ГОЛОБОРОДЬКО

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
(ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), ул. Маршала Новикова, д. 23, г. Москва, 123098, Россия,
e-mail: Fmbc.noo@gmail.com*

Аннотация. В последнее время большое внимание уделяется немедикаментозным способам восстановления функциональных резервов организма спортсменов, в том числе после интенсивных физических нагрузок, а также в межсоревновательный период. Одним из рекомендуемых методов является транскраниальная электростимуляция глубоких структур головного мозга. Предполагают, что одним из механизмов действия транскраниальной электростимуляции является ее способность активировать структуры мозга, ответственные за выработку эндогенных опиоидных пептидов, которые затем попадают в кровь и оказывают нормализующее действие на нарушенные процессы. Вместе с тем, в последних работах делается вывод, что конкретный механизм действия данной методики остается неизвестным. По данным литературы однозначно не доказано, что применение транскраниальной электростимуляции приводит к повышению уровня эндогенных опиоидов в крови, так как имеются сведения, что они не проходят через гематоэнцефалический барьер. Вероятно, транскраниальная электростимуляция действует на эмоциональное и психическое состояние. При действии экстремальных факторов (физической природы, например, в криосауне), при психологическом воздействии, а также в результате интенсивной физической нагрузки, но без перетренированности, помимо эмоционального реализуется общий ответ, связанный с реакцией диффузно расположенных клеток эндокринной системы, секретирующих эндорфины, которые затем попадают в кровоток.

Ключевые слова: спорт высших достижений, оценка эффективности, транскраниальная электростимуляция, эндорфины.

**PROBABLE MECHANISMS FOR ALTERING BLOOD PLASMA ENDORPHINS WITH ELECTROMAGNETIC
THERAPEUTIC EFFECTS ON THE BRAIN
(literature review)**

E.V. GOLOBORODKO

*Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center
named after A.I. Burnazyan" (FSBI HSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia), 23 Marshala Novikova str.,
Moscow, 123098, Russia, e-mail: Fmbc.noo@gmail.com*

Abstract. Recently, much attention has been paid to non-medicamentous methods of restoring the functional reserves of the body of athletes, including after intense physical exertion, as well as in the inter-competition period. One of the recommended methods is transcranial electrical stimulation of deep brain structures. It is suggested that one of the mechanisms of action of transcranial electrical stimulation is its ability to activate the brain structures responsible for the production of endogenous opioid peptides, which then enter the blood and have a normalizing effect on disrupted processes. However, in recent works it is concluded that the specific mechanism of action of this technique remains unknown. According to the literature, it has not been unequivocally proved that the use of transcranial electrical stimulation leads to an increase in the level of endogenous opioids in the blood, since there is evidence that they do not pass through the blood-brain barrier. Transcranial electrical stimulation probably affects the emotional and mental state. Under the action of extreme factors (of a physical nature, for example, in a cryosauna), under psychological influence, as well as as a result of intense physical activity, but without overtraining, in addition to the emotional one, a general response is realized associated with the reaction of diffusely located cells of the endocrine system that secrete endorphins, which then enter the bloodstream.

Keywords: sport of the highest achievements, efficiency assessment, transcranial electrical stimulation, endorphins

В последнее время большое внимание уделяется немедикаментозным способам восстановления функциональных резервов организма спортсменов, в том числе после интенсивных физических нагрузок, а также в межсоревновательный период [4,7].

Одним из рекомендуемых методов является транскраниальная электростимуляция (ТЭС) глубоких структур головного мозга [1,9-11,12]. Предполагают, что одним из механизмов действия ТЭС является ее способность активировать структуры мозга, ответственные за выработку эндогенных опиоидных пептидов, которые затем попадают в кровь и оказывают

нормализующее действие на нарушенные процессы [6,8]. В подтверждение этого приводятся результаты эксперимента, что анальгетические эффекты ТЭС на модели хронической боли в спине устранялись антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, антагонистами серотониновых рецепторов 5,7-дигидро-триптамином, метерголином и отсутствовали на фоне толерантности к морфину. Применение ингибиторов энкефалиназы, прекурсоров 5-НТ, ингибиторов моноаминоксидазы и триптофанпирролазы усиливало анальгетические эффекты ТЭС [5].

Вместе с тем, в последних работах делается вывод, что все же конкретный механизм действия ТЭС остается неизвестным [2,24]. Нельзя однозначно связывать действие ТЭС с уровнем эндорфинов в крови, так как:

1. Эндорфины, вырабатываемые гипофизом, не проникают через гематоэнцефалический барьер. Считается, что они мигрируют в цереброспинальную жидкость [23,26,27].

2. Эндорфины могут продуцироваться и вне нервной системы клетками, так называемой «диффузной эндокринной системы». Эпителиальные ткани слизистых оболочек желудочно-кишечного канала, воздухоносных путей, легких и других полых органов, контактирующих с внешней средой, в своем составе содержат диффузно расположенные клетки, выделяющие гормоны, происходящие из нервного гребешка, которые оказывают как местные (паракринные), так и отдаленные (дистантные) влияния на различные структуры организма (апудоциты желудочно-кишечного тракта, А-клетки поджелудочной железы, половые клетки) [13,14]. Также эндогенные опиоиды высвобождаются инфильтрирующими клетками иммунной системы в зоне воспаления и нейронами центральной нервной системы [16].

3. Рецепторы к эндорфинам, на которые действовали указанными выше веществами, представлены не только в центральной нервной системе, но также и в других органах, включая желудочно-кишечный тракт [20].

4. Следует различать составляющие анальгетического действия эндорфинов: снижение порога чувствительности на уровне чувствительных нейронов спинного мозга (периферическое действие) и влияние на психоэмоциональное состояние (центральное действие) [20].

Также существуют методические сложности с определением концентрации эндорфина в крови, которые влияют на полученные результаты. Существующие методы имеют кроссреактивность с пептидами, образующимися из ряда прогормонов, гомологичными по терминальной последовательности *NH Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met или Leu)*. К ним относятся, в первую очередь, проэнкефалины, которые вырабатываются в надпочечниках, в желудочно-кишечном тракте и в других органах и тканях [25].

Таким образом, по данным литературы однозначно не доказано, что применение ТЭС приводит к повышению уровня эндогенных опиоидов в крови.

Применительно к спортивной медицине следует осторожно подходить к оценке механизма действия ТЭС, так как эндорфины неспецифически вырабатываются и в ответ на экстремальные воздействия. Общие эффекты бета-эндорфина заключаются в анальгезии, увеличении лактатного порога, удовольствии от тренировки. Многократные тренировки вначале приводят к повышению, а затем к снижению уровня бета-эндорфина в крови и к отмене его эффектов [17].

Доказано, что уровень бета-эндорфина в крови возрастает при интенсивной физической нагрузке. Это связано с явлением, которое называют «второе дыхание» [21]. Уровень бета-эндорфина в крови изменяется и при стрессорных воздействиях [22]. Эффект от психологического воздействия может быть выше, чем от физической нагрузки [3,18]. При этом в крови бета-эндорфин может определяться довольно долго, так как он устойчив к действию протеаз [28].

Косвенным доказательством отсутствия связи между эффектами ТЭС и уровнем эндорфина в крови является рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое изучение эффекта транскраниальной электростимуляции при лечении больных с болевым синдромом в области поясницы. Уровень боли и бета-эндорфина сыворотки крови определяли до и после лечения. Изначально средний уровень бета-эндорфина в крови у пациентов из основной группы был выше, чем у пациентов контрольной группы. После сеанса ТЭС боль снижалась у 8 пациентов из 10 в основной группе и у 7 пациентов из 10 в контроле [19]. Дело в том, что на модели хронической боли действие ТЭС связано с изменением только эмоционального компонента ноцицепции [15].

Заключение. ТЭС может воздействовать на центральное звено боли, на эмоциональное и психическое состояние. При этом происходит выработка внутримозговых эндорфинов и дофамина, взаимодействующих с рецепторами центрального серого вещества головного мозга и приводящих к улучшению эмоционального фона [24].

При действии экстремальных факторов (физической природы, например, в криосауне), при психологическом воздействии, а также в результате интенсивной физической нагрузки, но без перетренированности, помимо эмоционального, реализуется общий ответ, связанный с реакцией диффузно расположенных клеток эндокринной системы, секретирующих эндорфины, которые затем попадают в кровоток.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Литература / References

1. Ажаев А.Н., Афанасьев М.В., Дворников М.В. Клинико-функциональная диагностика, профилактика и реабилитация профессионально обусловленных нарушений и субклинических форм заболеваний у летного состава: практическое руководство по авиационной клинической медицине. Международная академия проблем человека в авиации и космонавтике, 2011. 528 с. / Azhaev AN, Afanas'ev MV, Dvornikov MV. Kliniko-funkcional'naja diagnostika, profilaktika i rehabilitacija professional'no obuslovlennyh narushenij i subklinicheskikh form zabolevanij u letnogo sostava: prakticheskoe rukovodstvo po aviacionnoj klinicheskoj medicine [Clinical-functional diagnosis, prevention and rehabilitation of professionally induced disorders and subclinical forms of diseases in flight personnel: a practical guide to aviation clinical medicine]. Mezhdunarodnaja akademija problem čeloveka v aviacii i kosmonavtike; 2011. Russian.
2. Бадтиева В.А., Разинкин С.М., Кузнецова И.С., Уделев Д.А. Электроимпульсная терапия больных артериальной гипертензией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2006. № 6. С. 7–11 / Badtieva VA, Razinkin SM, Kuznecova IS, Udelev DA. Jelektroimpul'snaja terapija bol'nyh arterial'noj gipertoniej

[Electropulse therapy for patients with arterial hypertension]. *Voprosy kurtologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2006;6:7–11. Russian.

3. Берзин И.А., Разинкин С.М., Петрова В.В., Самойлов А.С., Фомкин П.А. Физиолого-гигиеническое обоснование оптимизации процессов адаптации спортсменов к условиям Рио-де-Жанейро (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 4. С. 22–32 / Berzin IA, Razinkin SM, Petrova VV, Samojlov AS, Fomkin PA. Fiziologo-gigienicheskoe obosnovanie optimizacii processov adaptacii sportsmenov k uslovijam Rio-de-Zhaneiro (obzor literatury) [Physiological and hygienic rationale for optimizing the processes of adaptation of athletes to the conditions of Rio de Janeiro (literature review)]. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. 2015;4:22–32. Russian.

4. Котенко К.В., Разинкин С.М., Котенко Н.В., Иванова И.И. Современные методы скрининг-диагностики психофизиологического состояния, функциональных и адаптивных резервов организма // Физиотерапевт. 2013. № 4. С. 11–19 / Kotenko KV, Razinkin SM, Kotenko NV, Ivanova II. Sovremennye metody skрининг—diagnostiki psihofiziologicheskogo sostojaniya, funkcional'nyh i adaptivnyh rezervov organizma [Modern screening methods - diagnostics of psychophysiological state, functional and adaptive body reserves]. *Fizioterapevt*. 2013;4:11–9. Russian.

5. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход (экспериментально-клиническое обоснование и подход) // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб., 2005. С. 22–38 / Lebedev VP. Transkrani-al'naja jelektrostimuljacija: novyj podhod (jeksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie i podhod) [Transcranial electrical stimulation: new approach (experimental-clinical rationale and approach)]. *Transkrani-al'naja jelektrostimuljacija: jeksperimental'no-klinicheskie issledovaniya*. SPb.; 2005. Russian.

6. Малигин А.В. Физиотерапия центрального действия - неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций // Поликлиника. 2018. № 1-3. С. 35–36 / Malygin AV. Fizioterapija central'nogo dejstvija - neot'emlemaja chast' osnashheniya sovremennyh medicinskih organizacij [Central physical therapy is an integral part of the equipment of modern medical organizations]. *Poliklinika*. 2018;1-3:35–6. Russian.

7. Переборов А.А., Разинкин С.М., Котенко Н.В. Система оценки эффективности лечения. Восстановительная медицина и реабилитация, 2009. С. 166–167 / Pereborov AA, Razinkin SM, Kotenko NV. Sistema ocenki jeffektivnosti lechenija [Treatment effectiveness assessment system]. *Vosstanovitel'naja medicina i reabilitacija*; 2009. Russian.

8. Рогулева Л.Г. Автореферат дисс.канд.мед. наук. Томск. 2016. 23 с. / Roguleva LG. Avtoreferat diss.kand.med. nauk. Tomsk; 2016. Russian.

9. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения 12.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719 / Ivanov DV, Khadartsev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkrani-al'naya elektrosti-mulyatsiya v sporte [Cell technologies and transcranial electrostimulation in sports]. *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2017[cited 2017 Dec 14];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

10. Хадарцев А.А., Фудин Н.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, № 1. С. 37–42 / Khadartsev AA, Fudin NA, Moskvina SV. Transkrani-al'naya elektro-stimulyatsiya i lazeroforez serotonina u sportsmenov pri soche-tanii utomleniya i psikhoemotsional'nogo stressa [Transcranial electrical stimulation and laser therapy of serotonin in athletes when combined with fatigue and emotional stress]. *Voprosy kurtologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2019;96(1):37–42. Russian.

11. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромущин В.А., Иванов Д.В. Способ лечения профессионального стресса. Патент на изобретение RU 2703328 C1, 16.10.2019. Заявка № 2018137881 от 26.10.2018 / Khadartsev AA, Tokarev AR, Tokareva SV, Khromushin VA, Ivanov DV; inventors. Sposob lecheniya professional'nogo stressa [A method for the treatment of occupational stress]. Russian Federation patent RU 2703328; 2019. Russian.

12. Шестопалов А.Е., Гришина Ж.В., Ермола В.В., Жолинский А.В., Королев А.В. Методические рекомендации по применению метода мезодизэнцефальной модуляции для восстановления вы-

сококвалифицированных спортсменов после интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок. М., ФГБУ ФНКИ СМ ФМБА России, 2019. 30 с. / Shestopalov AE, Grishina ZhV, Ermola VV, Zholinskij AV, Korolev AV. Metodicheskie rekomendacii po primeneniju metoda mezodizencefal'noj moduljacji dlja vosstanovleniya vysokokvalificirovannyh sportsmenov posle intensivnyh fizicheskikh i psihojemotsional'nyh nagruzok [Methodological recommendations on application of mesodiencephalic modulation method for recovery of highly qualified athletes after intensive physical and psychoemotional loads]. Moscow: FGBU FNKS SM FMBA Rossii; 2019. Russian.

13. Яглов В.В., Яглова Н.В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы её изучения // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. №4. С. 74–81 / Jaglov VV, Jaglova NV. Novye koncepcii biologii diffuznoj jendokrinnoj sistemy: itogi i perspektivy ejo izuchenija [New concepts of the biology of the diffuse endocrine system: results and prospects for its study]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012. №4. P. 74–81. Russian.

14. Ambinder R., Schuster M. Endorphins: New Gut Peptides with a Familiar Face // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. P. 1132–1140 / Ambinder R, Schuster M. Endorphins: New Gut Peptides with a Familiar Face. *Gastroenterology*. 1979;77:1132–40.

15. Cioni B., Meglio M. Motor cortex stimulation for chronic non-malignant pain: current state and future prospects // *Acta Neurochir Suppl*. 2007. Vol. 97, N. Pt 2. P. 45–49 / Cioni B, Meglio M. Motor cortex stimulation for chronic non-malignant pain: current state and future prospects. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 2):45–9.

16. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain // *Annu Rev Neurosci*. 2018. Vol. 41, N. 8. P. 453–473. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522 / Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41(8):453–73. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522.

17. Cunha G.S., Ribeiro J.L., Oliveira A.R. Levels of beta-endorphin in response to exercise and overtraining // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008. Vol. 52, N. 4. P. 589–598 / Cunha GS, Ribeiro JL, Oliveira AR. Levels of beta-endorphin in response to exercise and overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(4):589–98.

18. Esterina F., Pietro M., Vincenzo A., Loredana G., Adriana F. Circulating β -endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before and after short road transport: stress effect of different distances // *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2008. Vol. 50. P. 10–11 / Esterina F, Pietro M, Vincenzo A, Loredana G, Adriana F. Circulating β -endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before and after short road transport: stress effect of different distances. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2008;50:10–1.

19. Gabis L., Shklar B., Geva D. Immediate influence of transcranial electrostimulation on pain and beta-endorphin blood levels: an active placebo-controlled study // *Am J Phys Med Rehabil*. 2003. Vol. 82, N. 2. P. 81–85. DOI: 10.1097/00002060-200302000-00001 / Gabis L, Shklar B, Geva D. Immediate influence of transcranial electrostimulation on pain and beta-endorphin blood levels: an active placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82(2):81–5. DOI: 10.1097/00002060-200302000-00001.

20. Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Bianchi E. The pharmacological basis of opioids // *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015. Vol. 12, N. 3. P. 219–221. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.219 / Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):219–21. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.219.

21. Harber V., Sutton J. Endorphins and exercise // *Sports Medicine*. 1984. Vol. 1, N. 2. P. 154–171. DOI: 10.2165/00007256-198401020-00004 / Harber V, Sutton J. Endorphins and exercise. *Sports Medicine*. 1984;1(2):154–71. DOI: 10.2165/00007256-198401020-00004.

22. Merenlender-Wagner A., Dikstein Y., Yadid G. The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders // *Curr Drug Targets*. 2009. № 10. С. 1096–1108 / Merenlender-Wagner A, Dikstein Y, Yadid G. The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Curr Drug Targets*. 2009;10:1096–108.

23. Merin M., Holtt V., Przewlocki R., Herz A. Low permeation of systematically administered human β -endorphin into rabbit brain measured by radio-immunoassays differentiating human and rabbit β -endorphin // *Life Sci*. 1980. Vol. 27. P. 281–289 / Merin M, Holtt V, Przewlocki R, Herz A. Low permeation of systematically administered human β -endorphin into rabbit brain measured by radio-immunoassays differentiating human and rabbit β -endorphin. *Life Sci*. 1980;27:281–9.

24. Mo J., Hu W., Zhang C., Wang X., Liu C., Zhao B.T., Zhou J., Zhang K. Motor cortex stimulation: a systematic literature-based analysis of effectiveness and case series experience // BMC Neurol. 2019. Vol. 29, N19. P. 48. DOI: 10.1186/s12883-019-1273-y / Mo J, Hu W, Zhang C, Wang X, Liu C, Zhao BT, Zhou J, Zhang K. Motor cortex stimulation: a systematic literature-based analysis of effectiveness and case series experience. BMC Neurol. 2019;29(19):48. DOI: 10.1186/s12883-019-1273-y.

25. Nyberg F., Christensson-Nylander I., Terenius L. Measurement of Opioid Peptides in Biologic Fluids by Radioimmunoassay. In: Patrono C., Peskar B.A. (eds) Radioimmunoassay in Basic and Clinical Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 82. 1987. Springer, Berlin, Heidelberg / Nyberg F, Christensson-Nylander I, Terenius L. Measurement of Opioid Peptides in Biologic Fluids by Radioimmunoassay. In: Patrono C., Peskar B.A. (eds) Radioimmunoassay in Basic and Clinical Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, v. 82; 1987. Springer, Berlin, Heidelberg.

26. Perlikowska R., Janecka A. Bioavailability of endomorphins and the blood-brain barrier-a review // Med Chem. 2014. Vol. 10, N. 1. P. 2–17 / Perlikowska R, Janecka A. Bioavailability of endomorphins and the blood-brain barrier-a review. Med Chem. 2014;10(1):2–17.

27. Veening J.G., Gerrits P.O., Barendregt H.P. Volume transmission of beta-endorphin via the cerebrospinal fluid; a review // Fluids and Barriers of the CNS. 2012. Vol. 9, N. 1. P. 16 / Veening JG, Gerrits PO, Barendregt HP. Volume transmission of beta-endorphin via the cerebrospinal fluid; a review. Fluids and Barriers of the CNS. 2012;9(1):16.

28. Young E.A., Houghten R.A., Akil H. Degradation of 3H β endorphin in rat plasma is increased with chronic stress // Eur. J. Pharmacol. 1989. Vol. 167, N. 2. P. 229–236 / Young EA, Houghten RA, Akil H. Degradation of 3H β endorphin in rat plasma is increased with chronic stress. Eur. J. Pharmacol. 1989;167(2):229–36.

Библиографическая ссылка:

Голобородько Е.В. Вероятные механизмы изменения уровня эндорфинов в плазме крови при электромагнитном терапевтическом воздействии на головной мозг (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 75–78. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16740.

Bibliographic reference:

Goloborodko EV. Veroyatnye mekhanizmy izmeneniya urovnya endorfinov v plazme krovi pri elektromagnitnom terapevticheskom vozdeystvii na golovnoy mozg (obzor literatury) [Probable mechanisms for altering blood plasma endorphins with electromagnetic therapeutic effects on the brain (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:75-78. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16740. Russian.

УДК: 616.61-002.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16742

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ АЛКОГОЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС

В.М. ЗЕМЛЯНОЙ, В.Б. БРИН, Э.М. ГАГЛОЕВА, Н.В. СОКОЛОВСКИЙ

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение особенностей влияния хронической алкогольной интоксикации на функции почек на фоне экспериментального ингибирования алкогольдегидрогеназы. **Материалы и методы исследования.** В работе были исследованы особенности изменения электролитно- и водовыделительной функции почек, проведено морфологическое исследование тканей почки и печени у белых крыс линии Вистар с хронической алкогольной интоксикацией. Экспериментальную хроническую алкогольную интоксикацию у крыс получали ежедневным внутрижелудочным введением через атравматичный зонд 40%-ного раствора этанола в дозе 3,0 г/кг веса животного и введением раствора амида изовалериановой кислоты из расчета 500 мг/кг в течение 30 дней. **Результаты и их обсуждение.** Нефротоксический эффект этанола на фоне усиления его действия неконкурентным ингибитором алкогольдегидрогеназы проявляется уменьшением объема 6-часового спонтанного диуреза, связанного со снижением скорости клубочковой фильтрации, возрастанием выведения с мочой электролитов и протеинурией. Морфологические изменения почек при хронической алкогольной интоксикации показали следующие изменения: множественные мелкоточечные кровоизлияния в строму, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, расширение мезангия. Также отмечались гиалиново-капельная дистрофия и частичный некроз эпителия проксимальных канальцев. Морфологические изменения в печени при хронической алкогольной интоксикации также носили выраженный характер, что проявлялось центрлобулярным полнокровием, определялись жировые вакуоли и тельца Мэллори в цитоплазме гепатоцитов, выявлены признаки холестаза в печеночных протоках. **Заключение.** Предлагаемая экспериментальная модель алкогольной нефропатии при воспроизведении хронической алкогольной интоксикации позволяет подробно изучить патофизиологические механизмы развития нефропатии при хронической алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, амид изовалериановой кислоты, нефротоксичность, гепатотоксичность.

EXPERIMENTAL MODEL OF ALCOHOLIC NEPHROPATHY IN RATS

V.M. ZEMLYANOV, V.B. BRIN, E.M. GAGLOEVA, N.V. SOKOLOVSKY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladikavkaz, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362019, Russia

Abstract. The research purpose was to study the features of the effect of chronic alcohol intoxication on renal function against the background of experimental inhibition of alcohol dehydrogenase. **Materials and research methods.** In this work, the features of changes in the electrolyte and water excretory functions of the kidneys were investigated. A morphological study of the kidney and liver tissues in white Wistar rats with chronic alcohol intoxication was carried out. Experimental chronic alcohol intoxication in rats was obtained by daily intragastric administration through an atraumatic tube of 40% ethanol solution at a dose of 3.0 g / kg of animal weight and administration of isovaleric acid amide solution at a rate of 500 mg / kg for 30 days. **Results and its discussion.** The nephrotoxic effect of ethanol against the background of an increase in its action with a non-competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase is manifested by a decrease in the volume of 6-hour spontaneous diuresis associated with a decrease in the glomerular filtration rate, an increase in urinary excretion of electrolytes and proteinuria. Morphological changes in the kidneys in chronic alcohol intoxication showed the following changes: multiple small-point hemorrhages in the stroma, proliferation and hypertrophy of mesangial cells, expansion of the mesangium. Hyaline droplet degeneration and partial necrosis of the proximal tubule epithelium were also noted. Morphological changes in the liver during chronic alcohol intoxication were also pronounced, which was manifested by centrilobular plethora, fat vacuoles and Mallory's bodies in the cytoplasm of hepatocytes were determined, signs of cholestasis in the hepatic ducts were revealed. **Conclusion.** The proposed experimental model of alcoholic nephropathy during the reproduction of chronic alcohol intoxication makes it possible to study in detail the pathophysiological mechanisms of the development of nephropathy in chronic alcohol intoxication.

Keywords: chronic alcohol intoxication, isovaleric acid amide, nephrotoxicity, hepatotoxicity.

Введение. Алкоголизм по-прежнему является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем в России и по всему миру. По статистике от алкоголя ежегодно происходит около 3-х миллионов смертей, что составляет 5,3% всей смертности населения на планете [1,2]. Механизм токсического действия экзогенного этанола на организм чрезвычайно сложен и многообразен. Окисление этанола осуществляется преимущественно в печени, где метаболизируется до 90% введенного в организм алкоголя, что приводит к дегенеративным изменениям органа [6], почки также относятся к органам мишеням, которые участвуют в обезвреживании остальных 10% этанола [7].

Способам воспроизведения алкогольных полиорганных поражений и их лечения в современных экспериментальных исследованиях уделено мало внимания. Актуальным является создание моделей хронической алкогольной интоксикации, позволяющее воссоздать за относительно короткий промежуток времени все изменения, связанные с длительной алкогольной интоксикацией. Описан способ моделирования алкогольной висцеропатии путем внутрижелудочного введения через зонд 48%-ного этанола на протяжении 60 дней в дозе 1 мл на 100 г. веса животного, каждые 4 дня дополнительно вводили суспензию тетрама на 48% -ном растворе этанола в дозе 25 мг/кг, но длительность реализации модели значительно увеличивает срок получения результата [3].

Известен способ моделирования алкогольной кардиомиопатии, заключающийся в принудительной алкоголизации животных 10%-ным водным раствором этанола в течение 13-ти недель и последующем отборе животных с высоким предпочтением к алкоголю и продолжении алкоголизации до конца 24 недели от начала алкоголизации [4]. К концу 24-й недели формируется дилатационная алкогольная кардиомиопатия, но недостатком способа является длительность реализации модели, а также преимущественное поражение сердечной ткани и невозможность адекватно оценить повреждение других внутренних органов, в частности почек. Предлагаемая нами модель за счет неконкурентного ингибитора алкогольдегидрогеназы – амида изовалериановой кислоты характеризуется усилением действия этанола благодаря увеличению времени обезвреживания алкоголя и позволяет воссоздать картину хронической алкогольной интоксикации в более короткие сроки.

Цель исследования – изучение особенностей влияния хронической алкогольной интоксикации на функции почек на фоне экспериментального ингибирования алкогольдегидрогеназы.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на белых крысах самцах линии Вистар массой 200–300 г., разделенных на 4 группы ($n=40$): 1) фоновые (интактные) животные; 2) группа с интрагастральным введением 40%-го этанола в дозе 3,0 г/кг в течение месяца; 3) группа с интрагастральным введением раствора амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг в течение месяца; 4) группа с интрагастральным введением раствора амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг совместно с 40%-ым этанолом в дозе 3,0 г/кг каждый день в течение 30 дней.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Функциональное состояние почек оценивалось с применением общепринятых методов исследования, с использованием биохимических наборов реагентов для исследования мочи и плазмы крови фирмы «Ольвекс» и «Агат-Мед» и дальнейшей обработки на спектрофотометре «Solar» (Беларусь) [5].

Исследовали электролито- и водовыделительную функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительную канальцевую реабсорбцию воды, уровень экскреции катионов (калия, натрия, кальция), определяли содержание белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре.

Эксперименты осуществляли в соответствии с «Международные рекомендации по проведению медикобиологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). По истечении

срока эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы. Для оценки выраженности алкогольной интоксикации исследовали гистологическую картину печени – основного органа мишени при алкоголизации. Для проведения гистологических исследований образцы тканей почки и печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего подвергали заливке в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 4–5 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение срезов проводили в проходящем свете при помощи микроскопа Zeiss Primo Star под увеличением $40\times 100\times 400$. Полученные результаты обрабатывались статистически с учетом распределения признаков в группах с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения изучаемых данных применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что в контрольных группах №2 с изолированным введением этанола и №3 с введением только ингибитора алкогольдегидрогеназы в течение тридцати дней достоверных изменений морфофункционального состояния почек не выявлялось. Морфологическое исследование тканей печени также не выявило признаков алкогольного повреждения в эти сроки.

Сочетанное введение 40%-го этанола в дозе 3,0 г/кг с раствором амида изовалериановой кислоты через атравматичный зонд в желудок в дозе 500 мг/кг каждый день в течение 30 дней приводит к развитию токсической алкогольной нефропатии. Выявлялось уменьшение объема 6-часового спонтанного диуреза ($p\leq 0,01$), связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации ($p\leq 0,01$), при отсутствии достоверных изменений канальцевой реабсорбции воды. Наблюдалось увеличение концентрации белка в моче ($p\leq 0,01$) (табл. 1).

Изучение электролитовыделительной функции почек выявило увеличение экскреции натрия ($p\leq 0,01$) и калия ($p\leq 0,001$) с мочой. Токсическое воздействие этанола вызывало изменения в электролитном составе плазмы крови (табл. 2). Снижение уровня натрия ($p<0,05$), видимо, было связано с высокими потерями натрия с мочой вследствие поражения канальцевого аппарата почек и снижения канальцевой реабсорбции катиона ($p\leq 0,001$), (табл. 2), невзирая на достоверное уменьшение фильтрационного заряда катиона. Фильтрационный заряд калия имел тенденцию к снижению вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации воды ($p\leq 0,01$), однако экскреция катиона все же была выше контроля ($p\leq 0,001$), вероятно вследствие изменения канальцевой обработки катиона в условиях гиперкалиемии ($p\leq 0,05$).

Морфологические изменения почек при хронической алкогольной интоксикации подтверждались данными гистологических исследований, выявивших

картину мезангиопролиферативного гломерулонефрита, характерного для токсической алкогольной нефропатии.

Таблица 1

Показатели основных процессов мочеобразования и содержания белка в моче у крыс в условиях спонтанного диуреза при хронической алкогольной интоксикации

Условия опыта	Группы животных	
	Интактные животные	Этанол и амид изовалериановой кислоты
Объем диуреза, (мл/час/100 г)	0,092 [0,086–0,099]	0,073** [0,059–0,083]
Скорость клубочковой фильтрации, (мл/час/100 г)	19,8 [18,3–21,4]	14,3** [13,4–15,6]
Относительная канальцевая реабсорбция воды (%)	99,53 [99,49–99,60]	99,50 [99,42–99,55]
Содержание белка в моче (мг/мл)	0,137 [0,101–0,15]	0,401*** [0,30–0,47]

Примечание (здесь и далее): результаты представлены в виде медианы, 25-й и 75-й перцентилей, p – уровень значимости по результатам непараметрического анализа между сериями эксперимента; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля

Таблица 2

Показатели почечной обработки электролитов (натрия, калия, кальция) и их концентрации в плазме крови у крыс при хронической алкогольной интоксикации

Условия опыта	Группы животных	
	Интактные животные	Этанол и амид изовалериановой кислоты
Экскреция натрия (ммоль/час/100 г)	7,8 [7,4–8,6]	9,2** [8,67–9,76]
Фильтрационный заряд натрия (ммоль/час/100 г)	2696 [2528–2945]	1891*** [1769–2112]
Канальцевая реабсорбция натрия (%)	99,70 [99,67–99,74]	99,53*** [99,49–99,59]
Концентрация натрия в крови (ммоль/л)	145 [141–147]	140* [137–140]
Экскреция калия (ммоль/час/100 г)	4,4 [4,0–5,1]	6,4*** [5,71–6,81]
Фильтрационный заряд калия (ммоль/час/100 г)	85,7 [77,4–93,6]	66,8 [58,18–79,3]
Концентрация калия в крови (ммоль/л)	4,45 [4,23–4,75]	5,44* [4,67–5,8]

При этом в тканях почек определялись следующие изменения (рис. 1*): множественные мелкоочечные кровоизлияния в строму, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, расширение мезангия. Также отмечались гиалиново-капельная дистрофия и частичный некроз эпителия проксимальных канальцев. Имели место зоны с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией стромы.

Библиографическая ссылка:

Земляной В.М., Брин В.Б., Глаголева Э.М., Соколовский Н.В. Экспериментальная модель алкогольной нефропатии у крыс // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 79–81. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16742.

Bibliographic reference:

Zemlyanoy VM, Brin VB, Gagloeva EM, Sokolovsky NV. Eksperimental'naya model' alkohol'noy nefropatii u krys [Experimental model of alcoholic nephropathy in rats]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:79-81. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16742. Russian.

Морфологические изменения в печени при хронической алкогольной интоксикации также носили выраженный характер (рис. 2). Отмечались центролобулярное полнокровие, в цитоплазме гепатоцитов определялись жировые вакуоли и тельца Мэллори. В печеночных протоках выявлялись признаки холестаза.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что внутрижелудочное 30-дневное введение этанола на фоне ингибирования алкогольдегидрогеназы амидом изовалериановой кислоты вызывает развитие алкогольной нефропатии, что проявляется: 1) уменьшением диуреза, за счет снижения скорости клубочковой фильтрации; 2) повышенным натрий- и калийурезом; 3) протеинурией; 4) множественными мелкоочечными кровоизлияниями в строму почек; 5) расширением мезангия почек, пролиферацией и гипертрофией мезангиальных клеток. Создаваемая вышеописанным способом алкогольная интоксикация вызывает появление жировых вакуолей, телец Мэллори в цитоплазме гепатоцитов, признаков холестаза в печеночных протоках.

Литература / References

1. Всемирная Организация Здравоохранения [Электронный ресурс] // Алкоголь, 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> / Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya [World Health Organization] [internet]. Alkohol'; 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>. Russian.
2. Гальчиков Ю.И. Хронический алкоголизм: висцеропатология и причины смерти // Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 24, №1. С. 16–19 / Gal'chikov YuI. Khronicheskiy alkoholizm: vistseropatologiya i prichiny smerti [Chronic alcoholism: visceropathy and causes of death]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;24(1):16-9. Russian.
3. Патент SU №1628077. СССР, МПК G09B 23/28. Способ моделирования алкогольных висцеропатий: № 4644029/14: заявл. 13.12.1988: опубл. 15.02.1991 Бюл. №6/Ю. Л. Сутулов, Л. В. Логунова, В. В. Попов. 2 с. / Patent SU №1628077. USSR, IPC G09B 23/28. Method for modeling alcoholic visceropathies: no. 4644029/14: application 13.12.1988: publ. 15.02.1991 Byul. no. 6. Yu.L. Sutulov, L.V. Logunova, V.V. Popov. Russian.
4. Патент RU №2646454. Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования алкогольной кардиомиопатии: № 2013150298: заявл. 12.11.2013: опубл. 05.03.2018 / С.Б. Середенин, С.А. Крыжановский, Л.Г. Колик. 17 с. / Patent RU No. 2646454. Russian Federation, IPC G09B 23/28. Method for modeling alcoholic cardiomyopathy: no. 2013150298: application 12.11.2013: publ. 05.03.2018. S.B. Seredenin, S.A. Kryzhanovsky, L.G. Kolik. Russian.
5. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: «Наука», 1974. 56 с. / Natochin YuV. Fiziologiya pochki: for-muly i raschety [Kidney physiology: formulas and calculations]. L.: «Nauka»; 1974. Russian.
6. Рослий И.М. Алкоголизм. Крах белкового обмена. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 128 с. / Roslyy IM. Alkoholizm. Krakh belkovogo obmena [Alcoholism. Collapse of protein metabolism]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. Russian.
7. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами. М.: Геотар-медиа, 2011. 624 с. / Severin SE. Biologicheskaya khimiya s uprazhneniyami i zadachami [Biological chemistry with exercises and tasks]. Moscow: Geotar-media; 2011. Russian.

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

УДК: 61

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16751

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ГЕКСАНОВОГО ЭКСТРАКТА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО
(*ACHILLEA MILLEFOLIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ - *ASTERACE*)
(Сообщение I)

В.В. ПЛАТОНОВ*, В.А. ДУНАЕВ**, Г.Т. СУХИХ***, М.В. ВОЛОЧАЕВА***, В.Е. ФРАНКЕВИЧ***, Ф.С. ДАТИЕВА****

*ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5б, г. Тула, 300045, Россия

** Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

***ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова, ул. Опарина, д. 4, г. Москва, 117198, Россия

**** ИМБИ Владикавказского научного центра РАН,
Пушкинская ул., д. 47, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования. Приведены результаты изучения химического состава органического вещества тысячелистника обыкновенного на примере н-гексанового экстракта с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 110 индивидуальных соединений, определить их количественное содержание, получить масс-спектры и структурные формулы, рассчитать структурно-групповой состав экстракта. **Материалы и методы исследования.** Химический состав н-гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного изучался методом хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях. Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11. Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин. **Результаты и их обсуждение.** Распределение групп соединений следующее (масс. % от экстракта): углеводороды (32,06), сложные эфиры (16,53), стерины (14,00), спирты (9,83), кремнийорганические соединения (9,91), карбоновые кислоты (6,89), альдегиды (5,68), кетоны (1,62), гликозиды (1,47), фенолы (0,19). Следует отметить отсутствие в составе н-гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного производных фурана и пирана, азоторганических соединений; сера представлена только – (2,3 – *Diphenylcyclopropyl methyl phenyl sulfoside, trans*). **Заключение.** В соответствии с данными количественного содержания различных групп соединений направленность фармакологического действия н-гексанового экстракта, в основном, будет определяться терпеновыми углеводородами, спиртами, стеринами, кремнийорганическими соединениями, карбоновыми кислотами, альдегидами, характеризующимися значительным содержанием непредельных представителей.

Ключевые слова: тысячелистник, хромато-масс-спектрометрия, н-гексановый экстракт.

CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY OF HEXANE EXTRACT OF COMMON YARROW
(*ACHILLEA MILLEFOLIUM L.*, *ASTERACEAE* FAMILY - *ASTERACE*)
(Message I)

V.V. PLATONOV*, V.A. DUNAIEV**, G.T. SUKHICH***, M.V. VOLOCHAEVA***, V.E. FRANKOVICH***, F.S. DATIEVA****

* LLC "Terraprominvest", Perekopskaya Str., 5B, Tula, 300045, Russia

** Tula State University, 92 Lenin Ave., Tula, 300012, Russia

*** Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Oparin Str., 4, Moscow, 117198, Russia

**** IMBI of the Vladikavkaz scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, Rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. Research purpose. The results of studying the chemical composition of organic matter of common yarrow on the example of n-hexane extract with the use of chromat-mass spectrometry, which allowed identifying 110 individual compounds, determining their quantitative content, obtaining mass spectra and structural formulas, and calculating the structural and group composition of the extract. **Materials and research methods.** The chemical composition of the n-hexane extract of common yarrow was studied by chromat-mass spectrometry under the following conditions. GC-2010 gas chromatograph connected to a triple quadrupole mass spectrometer GCMS-TQ-8030 under the control of GCMS Solution 4.11 software. The identification and quantitative determination of the content compounds were performed under the following chromatography conditions: sample input with flow division (1:10), ZB-5MS column (30 m×0.25 mm×0.25 mm), injector temperature 280°C, carrier gas-helium, the gas velocity through the column is 29 ml/min. **Results and discussion.** The distribution of compound groups is as follows (mass. % of the extract): hydrocarbons (32.06), esters (16.53), sterols (14.00), alcohols (9.83), organosilicon compounds (9.91), carboxylic acids (6.89), aldehydes (5.68), ketones (1.62), glycosides (1.47), phenols (0.19). It should be noted that the composition of the n-hexane extract of yarrow contains no furan and PYRAN derivatives, organo-nitrogen compounds; sulfur is represented only by – (2,3-Diphenylcyclopropyl methyl phenyl sulfoside, trans). **Conclusion.** In accordance with the data on the quantitative content of various groups of compounds, the direction of the pharmacological action of n-hexane extract will mainly be determined by terpene carbons, alcohols, sterols, organosilicon compounds, carboxylic acids, and aldehydes, which are characterized by a significant content of unsaturated representatives.

Keyword: yarrow, chromat-mass spectrometry, n-hexane extract.

Введение. Лекарственным сырьём служат – от-дельно цветки (соцветия) тысячелистника (лат. *Flores*

Millefolii) и трава (*Herba Millefolii*). Траву собирают в начальную фазу цветения (июнь – первая половина

августа), срезая верхушки стеблей длиной до 15 см и 1-3 стеблевыми листьями. Соцветия срезают отдельными цветочными корзинками или цветки со стеблем не длиннее 4 см. Сушат сырьё под навесом или в сушилках при 50 °С. Хранят сырьё в хорошо укупоре- ной таре, вдали от пахучих веществ.

Химический состав. Надземная часть в период цветения содержит флавоны, алкалоид ахиллеин, ку- марины, аконитовую кислоту, горькие и дубильные вещества, смолы, органические кислоты, инулин, ас- парагин, аскорбиновую кислоту, филлохинон, каро- тин, холин, минералы и соли. В семенах содержится до 21% жирного масла. В листьях и соцветиях содержится эфирное масло (до 0,85%), в состав которого входят монотерпеноиды (цинеол (8-10%), камфора, туйол), сесквитерпеноиды – ахиллин, миллефин, ацетилбал- хинолид, кариофиллен, лейкомизим, аустрицин, арти- лезин, проазулены, цинеол, азулены, сложные эфиры, *L*-борнеол, β -пинен, *L*-лимонен, туйон, борнилацетат. Кроме перечисленных соединений в эфирном масле содержатся салициловая, муравьиная, уксусная и изо- валериановая кислоты, витамин К, 0,5% метилбетаина (ахиллеины), смолы, кверцетин, лютеолин и другие ве- щества [2-4,6,9-11,13].

Тысячелистник обыкновенный широко исполь- зуется в медицине различных стран в виде настоев, отваров, экстрактов как кровоостанавливающее (при носовых, маточных, лёгочных, геморроидальных и других кровотечениях), при колите, различных забо- леваниях желудочно-кишечного тракта, язвенной бо- лезни желудка и двенадцатиперстной кишки, воспа- лительных заболеваниях мочевыводящих путей, как вяжущее при желудочно-кишечных расстройствах, обладает противовоспалительными и бактерицид- ными свойствами. В народной медицине тысячели- стник обыкновенный применяют при белых, маля- рии, бессоннице, мочекаменной болезни, некоторых заболеваниях печени, при недержании мочи, как ранозаживляющее и кровоостанавливающее при обильных менструациях [1].

В ветеринарии используют как противоглистное и при желудочно-кишечных заболеваниях у телят. Примесь растения к сену способствует его перевари- ваемости [7].

Препараты тысячелистника влияют на показа- тели тканевого иммунитета, увеличивая число тром- боцитов в крови (действие ахиллина) и укорачивая время кровотечения, усиливают сокращения муску- латуры матки, нормализуют секреторно-моторные процессы в организме [5,8,9].

По данным тибетской медицины, тысячелист- ник обыкновенный подавляет развитие опухолей; азулены, содержащиеся в нём, проявляют высокую эффективность при лечении лучевых поражений и опухолей [12,13].

Цель исследования – значительно расширить набор соединений различных классов, определяю- щих состав органического вещества тысячелистника обыкновенного, и тем самым, углубить наши знания

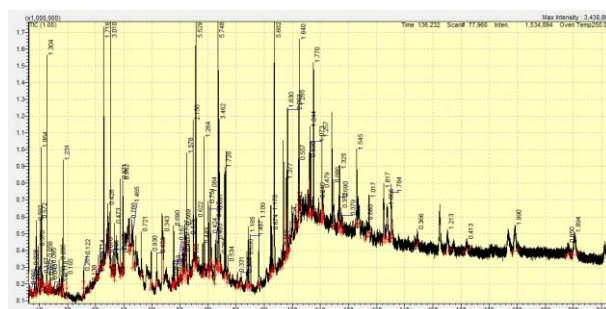
об основных биохимических процессах, формирую- щих состав последнего, определить группы соедине- ний, отвечающих за специфичность и направлен- ность фармакологического действия *n*-гексанового экстракта при наличии сведений не только количе- ственного содержания соединений, а самое главное, структуре их молекул, природе функциональных групп, что позволяет объяснить целесообразность применения хромато-масс-спектрометрии, в реше- нии таких сложных задач.

Материалы и методы исследования. Высу- шенные соцветия и трава, собранные в июле – первой половине августа, тщательно размалывались в фар- форовой лабораторной мельнице и полученный по- рошок подвергался экстракции при температуре ки- пения *n*-гексана в аппарате Сокслета. Экстракция за- канчивалась при достижении коэффициента прелом- ления экстрагента (*n*-гексана) его исходного значе- ния, что достигалось через 25-30 часов. Затем *n*-гек- сан отгонялся в вакуумном роторном испарителе с получением желтовато-зелёного с синим оттенком масла, которое дополнительно выдерживалось в ва- куумном сушильном шкафу, с целью полного удале- ния *n*-гексана. Остаток охлаждался до постоянной массы, взвешивался.

Химический состав *n*-гексанового экстракта ты- сячелистника обыкновенного изучался методом хро- мато-масс-спектрометрии при следующих условиях. Газовый хроматограф GC-2010, соединённый с трой- ным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ- 8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11. Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществля- лись при следующих условиях хроматографирова- ния: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжек- тора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводи- лась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма *n*-гексанового экстракта дана на рис.



количественное содержание в экстракте приведены в табл., которая была использована для расчёта структурно-группового состава экстракта.

Продолжение табл.

Таблица

Список соединений

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	6.577	0.07	Butanoic acid, 2-methyl-
2	7.331	0.03	1-Nonene
3	8.180	0.16	2-Butenoic acid, 2-methyl-, (Z)-
4	8.893	0.59	(1R)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene
5	9.532	0.37	Camphene
6	10.442	0.57	.alpha.-Pinene
7	10.605	1.06	Bicyclo[3.1.1]heptane, 6,6-dimethyl-2-methylene-, (1S)-
8	11.113	0.16	Silanol, tris(1-methylethyl)-
9	12.451	0.06	p-Cymene
10	12.577	0.09	Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-, (S)-
11	12.688	1.30	Eucalyptol
12	13.290	0.08	2-Butanol, 3-benzoyloxy-
13	13.663	0.09	.gamma.-Terpinene
14	14.173	0.04	2-Cyclohexen-1-ol, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-, cis-
15	15.285	0.08	Cyclohexanol, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-
16	17.045	0.20	(+)-2-Bornanone
17	17.913	0.12	(+/-)-Lavandulol, methyl ether
18	18.366	1.23	endo-Borneol
19	19.634	0.16	.alpha.-Terpineol
20	25.637	0.26	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)-
21	25.755	0.12	.beta.-Myrcene
22	28.024	0.14	2-Methoxy-4-vinylphenol
23	30.175	0.05	Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate
24	30.985	0.11	.alfa.-Copaene
25	32.084	0.07	Decanoic acid, ethyl ester
26	32.900	1.72	Caryophyllene
27	34.325	0.43	Humulene
28	35.295	3.01	1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]-
29	35.836	0.17	17-Methyl-3,17-bis(trimethylsilyloxy)androstane, (3.beta.,5.alpha.,17.beta.)-
30	36.386	0.13	Docosahexaenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester
31	36.743	0.47	cubedol
32	38.787	0.87	Nerolidyl acetate
33	39.552	0.21	2,6,10,10-Tetramethylbicyclo[7.2.0]undeca-2,6-diene
34	39.690	0.96	Caryophyllene oxide
35	42.051	0.77	n-Decanoic acid
36	43.277	1.47	Alpha-l-rhamnopyranose
37	46.187	0.72	Alloaromadendrene oxide-(1)
38	49.778	0.93	Chamazulene
39	51.732	0.60	3,5-Dimethylcyclohex-1-ene-4-carboxaldehyde
40	54.075	0.34	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-
41	57.136	0.09	Ledene oxide-(II)
42	57.551	0.24	Farnesol, acetate
43	57.782	0.69	9-Eicosyne
44	58.136	0.14	2-Hexadecanol
45	59.209	0.17	2-Octylcyclopropene-1-heptanol
46	60.174	0.20	7-Octadecyne, 2-methyl-
47	60.980	0.73	Cyclohexane, [6-cyclopentyl-3-(3-cyclopentylpropyl)hexyl]-
48	61.319	0.46	2-methylhexacosane
49	61.674	0.67	7-Hexadecenal, (Z)-
50	62.434	1.58	Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-
51	63.328	0.48	Aromadendrene oxide-(2)
52	64.415	0.16	Z-9-Tetradecen-1-ol formate
53	64.714	2.15	n-Hexadecanoic acid
54	65.657	5.53	Hexadecanoic acid, ethyl ester
55	65.892	0.62	Nonane, 1-iodo-
56	68.083	0.45	1H-Indene, 2-butyl-3-hexyl-
57	68.629	1.26	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
58	70.110	0.75	9-Eicosene, (E)-
59	70.406	0.89	Heptadecane, 7-methyl-
60	70.875	1.08	Phytol

61	71.111	0.42	17-Octadecyonic acid
62	72.493	0.62	Z,Z-10,12-Hexadecadienal
63	72.821	0.40	cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal
64	73.575	5.76	Bicyclo[10.1.0]tridec-1-ene
65	73.916	3.46	Ethyl 9,12,15-octadecatrienoate
66	74.451	0.28	Ethyl iso-allochololate
67	75.914	1.73	9-Tricosene, (Z)-
68	77.020	0.53	1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenyl-10,14-dimethylene-pentadec-4-enyl)cyclohexane
69	80.441	0.33	geranyl-.alpha.-terpinene
70	81.798	0.30	Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-
71	83.797	0.64	Z-5-Nonadecene
72	84.360	1.19	2-methyloctacosane
73	85.022	1.49	Palmitoleic acid
74	88.095	1.11	Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-
75	92.347	1.18	10-Heneicosene (c,t)
76	92.726	0.67	Octacosane
77	93.629	5.68	(2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfoxide, trans-
78	96.573	0.42	3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene
79	97.885	1.38	1-Eicosanol
80	98.142	1.83	Heneicosane
81	98.321	2.06	13-Octadecenal, (Z)-
82	99.192	0.25	Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester
83	101.217	0.24	Dotriacontane
84	102.136	1.30	9-Hexacosene
85	102.331	0.56	Tetratetracontane
86	102.473	1.64	Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-
87	105.981	0.83	n-Nonadecanol-1
88	106.171	1.24	Pentadecane, 8-hexyl-
89	106.505	1.07	Cyclopentadecanone, 2-hydroxy-
90	107.545	1.77	Heptasiloxane, hexadecamethyl-
91	109.370	0.25	Triacontane, 1-bromo-
92	110.533	1.26	1-Nonadecene
93	110.968	0.48	2,2,4-Trimethyl-3-(3,8,12,16-tetramethyl-heptadeca-3,7,11,15-tetraenyl)-cyclohexanol
94	114.614	0.89	13,15-Octacosadiyne
95	116.450	0.69	Hexadecane, 1-iodo-
96	116.825	1.33	9-Octadecenal, (Z)-
97	117.356	0.35	3-Heptyn-2-one, 5-cyclopentyl-6-hydroxy-6-methyl-5-(1-methylethyl)-
98	117.775	0.38	1,1':3',1''-Terphenyl, 5'-phenyl-
99	122.924	1.54	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
100	126.462	0.86	.gamma.-Tocopherol
101	127.304	1.02	.beta.-Sitosterol acetate
102	132.521	1.82	Erucic acid
103	133.749	1.90	Vitamin E
104	135.197	1.78	Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane
105	144.557	0.37	cis-1-Chloro-9-octadecene
106	155.220	1.21	.alpha.-Amyrin
107	162.070	0.41	(1S,6R,9S)-5,5,9,10-Tetramethyltricyclo[7.3.0.0(1,6)]dodec-10(11)-ene
108	179.209	1.99	1-Heptatriacontanol
109	198.211	0.85	Ethyl iso-allochololate
110	200.439	1.89	Betulin

Химический состав н-гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного характеризуется значительным содержанием углеводов, на долю которых приходится 32,06 (масс.% от экстракта) со следующим распределением (масс.% от суммы углеводов): циклоалканы (42,40), н- и изоалканы (27,70), алкены (19,20), алкины (5,65), терпены (5,05). Терпены представлены: Camphen, α-Pinen, n-Cymen, γ-Terpinen, α-Copaen, geranyl-α-terpinen, Chamazulen, Caryophyllen; алкены (C₉, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₃): 1-Nonen, 2-5-Nonadecen, 1-Nonadecen, 9-Eicosen (E), 10-Henlicosen (c, t); алкины (C₁₉, C₂₀, C₂₁): 7-Octadecyn, 2-methyl, 9-Eicosyn, 13, 15-

Octacosadiyn, н-и изоалкены (от C_9 до C_{44}), присутствуют моно-, би- и трициклические углеводороды.

Основу стеринов определяют (масс.% от суммы стеринов): *Betylin* (13.50), *Vitamin E* (13.57), α -*Amyrin* (8.64), β -*Sitosterol acetat* (7.28), γ -*Tocopherol* (6.14), *Nerolidyl acetat* (6.21), *Caryophyllin* (5.74), *Aromadendrene oxid* (3.43), проявляющие высокую антиоксидантную активность, предохраняя от перекисидного окисления (ПОЛ), присутствующие в н-гексановом экстракте непредельные карбоновые кислоты: 17-*Octadecynoic* (C_{18}) – (6.10), *Erucic* (C_{18}) – (26.45), 2-*Butenoic*, 2-*methyl acid* (2.33); альдегиды: 13-*Octadecenal*, (2) – (36.27), 9-*Octadecenal* (C_{18}) – (23.42), 2,2-,10-,12- *Hexadecadienal* (C_{16}) – (10.92), *cis-,cis-,cis-7,10,13-Hexadecatrienal* (C_{16}) – (7.04); алкены, алкины (24.87) и терпены (5.05), (масс.% от суммы соединений), отдельные из которых расходуются на образование арахидоновой кислоты важной для живого организма. Роль антиокислителей – «гашение» активных органических свободных радикалов, наряду с α - и γ -*Tocopherolom*, *Betylinom*, принадлежит фенолам: 2-*Methoxy-4-Vinylphenol* (73.70), (масс.% от суммы фенолов); *Phenol*, 2-*methoxy-4-(2-propenyl)*, -*acetat*.

Из кетонов в экстракте присутствует терпеновое производное: (+)-2-*Bornanon*, а также *Cyclopentadecanon*, 2-*hydroxy* (66.05) – (масс.% от кетонов) и 3-*Heptyn-2-on-5-cyclopentyl-6-hydroxy-6-methyl-5-(1-methylethyl)*.

Гликозиды представлены: α -*l-ramnopyranose* (1.47) – (масс.% от экстракта).

Идентифицированные сложные эфиры представляют собой сложную смесь, в образовании которой участвовали различные по структуре спирты и кислоты: (+/-) – *Lavandulol*, *methyl ether* (простой эфир); *Norolidyl acetat*, *Bicyclic* [2.2.1] *heptan-2-ol*, 1,7,7-*trimethyl-,acetat*, (19-endo) и др.

В составе н-гексанового экстракта присутствуют в количестве 9,91 (масс.% от экстракта) кремнийорганические соединения, которые образуют в живом организме кремнёвую кислоту, обладающую мочегонным свойством, особенно при наличии в растительном препарате флавоноидов кремниевая кислота и её соли проявляют кровоостанавливающее действие при геморроидальных и маточных кровотечениях, эффективны при воспалительных процессах мочевого пузыря и мочевыводящих путей, лучевых дерматитах у онкологических больных.

Диоксид кремния (SiO_2), образующийся при гидролизе кремнийорганических соединений, является сорбентом широкой гаммы соединений растительного препарата, обладая высокой селективностью к определенной группе соединений, доставляя их к необходимому органу, повышая эффективность использования лечебного действия последних. Кроме того, выполняет механическую абразивную роль в очищении кровеносных и других путей.

Заключение. Впервые подробно изучен химический состав гексанового экстракта – продукта по-

следовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 110 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчёт структурно-группового состава экстракта.

Согласно данным структурно-группового состава, а также особенностей структуры основных соединений, направленность фармакологического действия н-гексанового экстракта, в основном, определяется значительным содержанием в последнем терпенов, стероидными и кремнийорганическими соединениями, карбоновыми кислотами и альдегидами.

Литература / References

1. Асланова Д., Кароматов И.Д. Тысячелистник обыкновенный в народной и научной фитотерапии // Биология и интегративная медицина. 2018. № 1 (18). С. 167–186 / Aslanova D, Karomatov ID. Tyssachelistnik obyknovenny v narodnoy i nauchnoy fitoterapii [Yarrow in folk and scientific herbal medicine]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2018;1(18):167–86. Russian.
2. Варданян Л.П., Атабекян Л.В., Айрапетян С.А., Варданян Р.Л. Антиоксидантная активность этилацетатного экстракта разных видов тысячелистника (*achillea* L.) // Химия растительного сырья. 2018. № 3. С. 61–68 / Vardanyan LR, Atabekyan LV, Ayrapetyan SA, Vardanyan RL. Antioksidantnaya aktivnost' etilatsetatnogo ekstrakta raznykh vidov tyssachelistnika (*achillea* L.) [Antioxidant activity of ethyl acetate extract of different types of yarrow (*achillea* L.)]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2018;3:61–8. Russian.
3. Васькова А.И. Люминесцентный анализ травы тысячелистника обыкновенного. В книге: Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. Сборник материалов, 2018. С. 75 / Vas'kova AI. Lyuminescentnyy analiz travy tysyachelistnika obyknovennogo. V knige: Studencheskaya nauka i meditsina XXI veka: traditsii, innovatsii i priority. Sbornik materialov [Vaskova AI. Luminescent analysis of yarrow grass. In the book: Student science and medicine of the XXI century: traditions, innovations and priorities. Collection of materials]; 2018. Russian.
4. Верниковская Н.А., Темердашев З.А. Идентификация и хроматографическое определение фенольных соединений в тысячелистнике обыкновенном // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16, № 2. С. 188–195 / Vernikovskaya NA, Temerdashev ZA. Identifikatsiya i khromatograficheskoe opredelenie fenol'nykh soedineniy v tysyachelistnike obyknovennom [Identification and chromatographic determination of phenolic compounds in yarrow]. *Analitika i kontrol'*. 2012;16(2):188–95. Russian.
5. Дьякова Н.А., Великанова Л.А., Шишорина Л.А., Бобина Е.А. Особенности накопления флавоноидов травой тысячелистника обыкновенного синантропной флоры центрального Черноземья. В книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, 2020. С. 248–249 / D'yakova NA, Velikanova LA, Shishorina LA, Bobina EA. Osobennosti nakopleniya flavonoidov travoy tysyachelistnika obyknovennogo sinantropnoy flory tsentral'nogo Chernozem'ya. V knige: Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina - chelovek i ego zdorov'e. XXIII Mezhdunarodnaya mediko-biologicheskaya konferentsiya molodykh issledovateley, posvyashchennaya 25-letiyu meditsinskogo fakul'teta SPbGU. Materialy nauchnoy konferentsii [Features of flavonoid accumulation by yarrow grass of the synanthropic flora of the Central Chernozem region. In the book: Fundamental science and clinical medicine - man and his health. XXIII inter-national medical and biological conference of young researchers dedicated to the 25th anniversary of the faculty of medicine of St. Petersburg state University. Materials of the scientific conference]; 2020. Russian.
6. Комаров Б.А. Элементный состав тысячелистника обыкновенного // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3 (24). С. 158–161 / Komarov BA. Elementnyy sostav tysyachelistnika obyknovennogo [Elemental composition of yarrow]. *Razrabotka i registratsiya le-karstvennykh sredstv*. 2018;3(24):158–61. Russian.

7. Кузьмина Н.В., Платонов Т.А., Ньюканов А.Н. Применение тысячелистника обыкновенного при лечении желудочно-кишечных заболеваний телят. В сборнике: Современные вопросы ветеринарии Республики Саха (Якутия). Сборник материалов научно-методической конференции факультета ветеринарной медицины, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне. Под редакцией М.Ф. Сидорова, 2020. С. 187–188 / Kuz'mina NV, Platonov TA, Nyukkanov AN. *Primenenie tysyachelistnika obyknovennogo pri lechenii zheludочно-kishechnykh zabolevaniy telyat. V sbornike: Sovremennyye voprosy veterinarii Respubliki Sakha (Yakutiya). Sbornik materialov nauchno-metodicheskoy konferentsii fakul'teta veterinarnoy meditsiny, posvyashchennoy 75-letiyu Pobedy v Velikoy Otechestvennoy voyne. Pod redaktsiyey M.F. Sidorova* [The use of yarrow in the treatment of gastrointestinal diseases of calves. In the collection: Modern issues of veterinary medicine of the Republic of Sakha (Yakutia). Collection of materials of the scientific and methodological conference of the faculty of veterinary medicine dedicated to the 75th anniversary of Victory in the great Patriotic war. Edited by M. F. Sidorov]; 2020. Russian.

8. Курченко В.П., Сушинская Н.В., Чубарова А.С., Тарун Е.И., Курпьянов А.Н., Хрусталева И.А., Бондарук А.М., Цыганков В.Г., Журихина Л.Н., Филонюк В.А., Шабуня П.Г. Состав биологически активных веществ экстрактов цветов тысячелистников аборигенной флоры Беларуси, Казахстана и России, их антиоксидантные свойства и токсичность // Экобиотех. 2019. Т. 2, № 3. С. 286–292 / Kurchenko VP, Sushinskaya NV, Chubarova AS, Tarun EI, Kupriyanov AN, Khrustaleva IA, Bondaruk AM, Tsygankov VG, Zhurikhina LN, Filonyuk VA, Shabunya PG. *Sostav biologicheskii aktivnykh veshchestv ekstraktov tsvetov tysyachelistnikov aborigennoy flory Belaru-si, Kazakhstana i Rossii, ikh antioksidantnye svoystva i toksich-nost'* [Composition of biologically active substances of yarrow flower extracts of native flora of Belarus, Kazakhstan and Russia, their antioxidant properties and toxicity]. *Ekobiotekh.* 2019;2(3):286–92. Russian.

9. Мицконас А., Корсун В.Ф., Трескунов К.А., Корсун К.А. Лекарственные растения в онкологии. Ред. В.Ф. Корсун. 2-е изд. испр.

и доп. СПб.: ЭКО-Вектор, 2017. 432 с. / Mitskonas A, Korsun VF, Treskunov KA, Korsun KA. *Lekarstvennye rasteniya v onkologii.* Red. VF Korsun. 2-e izd. ispr. i dop [Medicinal plants in Oncology. Ed. By VF Korsun. 2nd ed. ISPR. and extra]. SPb.: EKO-Vektor; 2017. Russian.

10. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии, 2005: ОАО «Издательство «Медицина». 520 с. / Nikonov GK, Manuylov BM. *Osnovy sovremennoy fitoterapii* [Basics of modern herbal medicine]; 2005: ОАО «Izdatel'stvo «Meditsina». Russian.

11. Соловьева Н.А., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Исследование качественного состава и антиоксидантной активности фенольных соединений тысячелистника обыкновенного в условиях промышленного загрязнения города Твери // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2015. № 4. С. 102–111 / Solov'eva NA, Khizhnyak SD, Pakhomov PM. *Issledovanie kachestvennogo sostava i antioksidantnoy aktivnosti fenol'nykh soedineniy tysyachelistnika obyknovennogo v usloviyakh promysh-lennogo zagryazneniya goroda Tveri* [Study of the qualitative composition and antioxidant activity of common yarrow phenolic compounds in the conditions of industrial pollution in the city of Tver]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya.* 2015;4:102–11. Russian.

12. Тысячелистник. Лечебные свойства и применение отвара, настоя и настойки тысячелистника. URL: https://www.ayzdorov.ru/tvtravnik_tisyachelistnik.php (дата обращения: 12.10.2020) / Yarrow. Medicinal properties and application of decoction, infusion and tincture of yarrow. URL: https://www.ayzdorov.ru/tvtravnik_tisyachelistnik.php (accessed 12.10.2020). Russian.

13. Чусовитина К.А., Карпукhin М.Ю. Фармакологические особенности тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L.) // Аграрное образование и наука. 2019. № 4. С. 31 / Chusovitina KA, Karpukhin MYu. *Farmakologicheskie osobennosti tysyachelistnika obyknovennogo (achillea millefolium L.)* [Pharmacological features of common yarrow (*achillea millefolium* L.)]. *Agrarnoe obrazovanie i nauka.* 2019;4:31. Russian.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Дунаев В.А., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Франкевич В.Е., Дати́ева Ф.С. Хромато-масс-спектрометрия гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L., семейство астровые - *asterace*) (Сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 82–86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16751.

Bibliographic reference:

Platonov VV, Dunaev VA, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Frankevich VE, Datieva FS. *Khromato-mass-spektrometriya geksanovogo ekstrakta tysyachelistnika obyknovennogo (Achillea millefolium L., semeystvo astro-vye - asterace) (soobshchenie I)* [Chromato-mass-spectrometry of hexane extract of common yarrow (*achillea millefolium* L., asteraceae family - *asterace*) (message I)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2020;4:82–86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16751. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 616-71:612.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16726

БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАСИВНО-ДИНАМИЧЕСКОЙ ОРИЕНТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА В ПРОСТРАНСТВЕ

А.В. ШАБРОВ*, Т.В. СЕРГЕЕВ*, Н.Б. СУВОРОВ*, А.В. БЕЛОВ*, К.Г. КУЛЯБИН*, О.В. ТИХОНЕНКОВА**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), ул. академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия, e-mail: ecophys@iemsph.ru

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения» (ГУАП), ул. Большая Морская, д. 67, лит. А, г. Санкт-Петербург, 190000, Россия, e-mail: kafedra24guap@mail.ru

Аннотация. Интерес к изучению влияния динамических постуральных нагрузок на состояние гемодинамических параметров человека и механизмов их действия обусловлен, появлением технических средств, позволяющих исследовать физиологические процессы при вертикализации испытуемых, и возможностью оказывать с их помощью благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. **Цель исследования** – разработка биотехнической системы для моделирования пассивно-динамической ориентации/перемещения человека в трёхмерном пространстве с контролем его функционального состояния и положения в пространстве. **Материалы и методы исследования.** Основой биотехнической системы является стол с управляемым подвижным ложем, обеспечивающим движение с различной скоростью зафиксированного на нём человека относительно трёх ортогональных осей, и аппаратно-программный комплекс для контроля основных показателей сердечно-сосудистой системы. **Результаты и их обсуждение.** Биотехническая система обеспечивает непрерывный в режиме реального времени физиологический контроль функционального состояния испытуемого в зависимости от его положения в пространстве. Информация о состоянии сердечно-сосудистой системы имеет непрерывный характер и синхронизирована с координатами тела в пространстве. **Заключение.** Разработанная биотехническая система может быть использована для диагностики и коррекции функционального состояния человека, для тренировки вестибулярного аппарата и параметров гемодинамики, профессионального отбора и прогноза для лиц, находящихся в экстремальных условиях деятельности.

Ключевые слова: биотехническая система, пассивно-динамическая ориентация человека, функциональное состояние, профессиональный отбор, моделирование.

BIOENGINEERING SYSTEM FOR MODELING OF PASSIVE-DYNAMIC HUMAN ORIENTATION IN SPACE

A.V. SHABROV*, T.V. SERGEEV*, N.B. SUVOROV*, A.V. BELOV*, K.G. KULIABIN*, O.V. TIKHONENKOVA**

*Federal State Budget Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", Acad. Pavlov Str. 12, St. Petersburg, 197376, Russia, e-mail: ecophys@iemsph.ru

**Saint-Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Bolshaya Morskaya Str. 67, St. Petersburg, 190000, Russia, e-mail: kafedra24guap@mail.ru

Abstract. Researching the effect of dynamic postural loads on the state of a person's hemodynamic parameters and their mechanisms of action is practical. This is due to the advent of technical tools that allow us to research physiological processes during verticalization of the subjects, and the ability to exert a beneficial effect on the cardiovascular system with their help. **Purpose of the research.** Development of a bioengineering system for modeling passive-dynamic orientation / movement of a person in three-dimensional space with control of his functional state and position in space. **Materials and methods.** The basis of the bioengineering system is a table with a controlled movable bed, providing movement at different speeds of a person fixed on it relative to three orthogonal axes, and a hardware-software complex for monitoring the main indicators of the cardiovascular system. **Results.** A bioengineering system provides continuous real-time physiological monitoring of the functional state of the test subject, depending on its position in space. Information about the state of the cardiovascular system is continuous and synchronized with the coordinates of the body in space. **Conclusion.** The developed biotechnological system can be used to diagnose and correct the functional state of a person, to train the vestibular apparatus and hemodynamic parameters, professional selection and prognosis for people in extreme conditions of activity.

Keywords: bioengineering system, passive-dynamic human orientation, functional human state, professional selection, simulation.

Введение. Интерес к изучению влияния динамических постральных нагрузок на состояние гемодинамических параметров человека и механизмов их действия обусловлен, в том числе, тем, что появились технические средства, позволяющие исследовать процесс при вертикализации испытуемых (во фронтальной плоскости). Если при этом информация о состоянии основных систем организма имеет непрерывный характер, синхронизирована с координатами тела в пространстве, то процедура может оказывать благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему [2,3,10]. Интенсивность и продолжительность положительных эффектов от таких нагрузок сложным образом зависят от характеристик самого воздействия и от состояния организма. К настоящему времени проведены многочисленные исследования реакций человека на *постуральные воздействия* (ПВ) при перемещении тела во фронтальной плоскости [1,8,11].

Целью исследования является разработка аппаратно-программного комплекса, позволяющего моделировать некоторые виды пассивных, не зависящих от человека, орто-, антиортостатических и более сложных движений, которые имеют место в реальной профессиональной деятельности человека в кабине пилота, на борту корабля и т.д.

Материалы и методы исследования. В качестве электромеханической подвижной части рассматриваемой биотехнической системы (БТС) выбран программно-управляемый поворотный (механургический) стол (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12256, сертификат соответствия ГОСТ Р № РОСС RU.HM35H00067), обеспечивающий пассивно-динамическую ориентацию человека с различной скоростью относительно трёх ортогональных осей с центром в точке крепления ложа к неподвижной опоре поворотного стола [6]. Поворотный стол изготовлен АО «ГОЗ Обуховский завод» (Санкт-Петербург). Разработаны также узлы и блоки (рис. 1), реализующие непрерывный физиологический контроль функционального состояния человека в зависимости от его положения в пространстве, что обеспечивает безопасность процедуры путём:

- принятия решения об автоматическом прекращении процедуры пострального воздействия на испытуемого на основе сравнения текущих значений физиологических параметров с их нормативными значениями и положения его в пространстве;
- формирования и передаче сигнала о прекращении процедуры воздействия на испытуемого в систему управления стола с минимальной задержкой.

Узел регистрации физиологических параметров испытуемого и положения его в пространстве 4 расположен на головном торце ложа, на котором фиксирован специальными средствами крепления испытуемый. В узел 4 поступают электрокардиосигналы от испытуемого и от датчиков положения в пространстве – в блок акселерометра и угла наклона лежака к горизонтальной плоскости 6. Происходит

предварительная обработка этих сигналов для передачи в узел контроля функционального состояния испытуемого. Регистрация артериального давления производится с помощью стандартного тонометра в соответствии с протоколом испытаний.

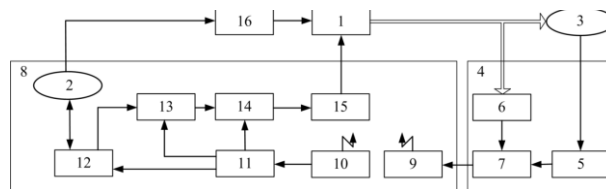


Рис. 1. Структурная схема БТС для моделирования пассивных перемещений человека в пространстве

Примечание: 1 – поворотный стол по патенту RU 2391084 [5]; 2 – исследователь;

- 3 – испытуемый; 4 – узел регистрации физиологических параметров испытуемого и положения его в пространстве, включающий: 5 – усилитель электрокардиосигналов (ЭКС) с соответствующими датчиками; 6 – блок акселерометра и контроля угла наклона ложа стола, на котором располагается испытуемый, к горизонтальной плоскости [4,8]; 7 – блок предварительной обработки ЭКС и данных о положении человека в пространстве и угле наклона ложа; 8 – узел контроля физиологического состояния испытуемого и принятия решения об остановке или прекращении процедуры постральных воздействий, включающий: 9 – блок передачи данных по радиоканалу; 10 – блок приёма сигнала радиоканала; 11 – блок анализа и формирования текущих параметров испытуемого [4, 7]; 12 – компьютер отображения результатов исследования; 13 – блок запоминающего устройства для хранения физиологических параметров испытуемого, динамической базы индивидуальных данных во время нагрузок и базы нормативных физиологических параметров; 14 – блок автоматического принятия решения о прекращении движения стола и возврата в исходное горизонтальное положение; 15 – блок формирования управляющих сигналов остановки стола; 16 – компьютер управления движениями и остановки стола

Нагрузка, вызываемая пассивно-динамической ориентацией организма, может индивидуально дозироваться путём изменения скоростей, ускорений и направлений (тангаж, рыскание, вращение, вертикализация) и сопоставляться с физиологической реакцией и координатами тела человека в пространстве [4]. Пример результата синхронной записи сигнала положения испытуемого при изменении угла наклона ложа к горизонтальной плоскости и его *кардиоритмограммы* (КРГ) представлен на рис. 2, период колебаний ложа 75 с (0,8 колебаний в 1 мин).

Обработка зарегистрированных ЭКС, КРГ, расчет параметров *вариабельности сердечного ритма* (BCP) [9], построение гистограмм распределения, скатерограмм и других графиков осуществлялось с помощью программы «Кардиотренинг» [5,7].

Процедура проведенных испытаний соответствовала стандартам и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ». Каждый испытуемый дал соответствующее информированное согласие на участие в исследовании на всех этапах.

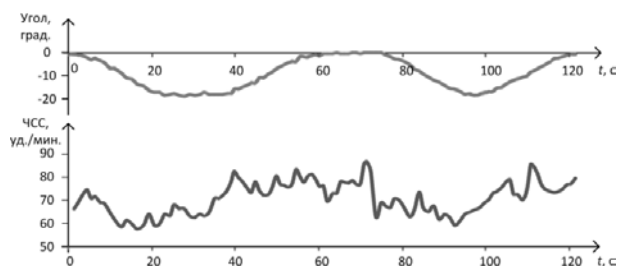


Рис. 2. Пример результата синхронной регистрации КРГ испытуемого (снизу) и его положения в пространстве (сверху) – это график колебаний стола (частота 0,8 колебаний в минуту), на ложе которого находится испытуемый, показывающий изменение угла наклона ложа, выраженного в градусах (град.), к горизонтальной плоскости

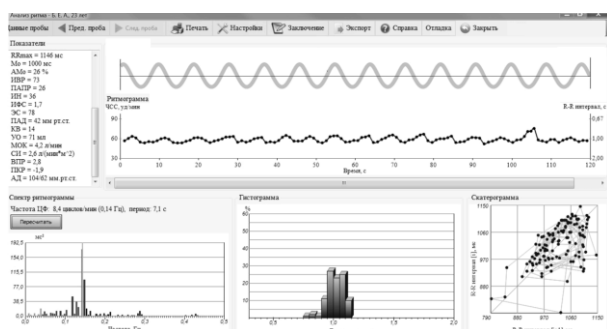


Рис. 3. Копия экрана программы «Кардиотренинг» – КРГ и таблица основных параметров ВСР, гемодинамики, вегетативного баланса, спектральных составляющих ритма сердца, регистрируемых комплексом, и график колебаний стола с частотой 6,6 колебаний в 1 мин в условных единицах

Примечание: принятые сокращения (в порядке упоминания): максимальное значение длительностей RR-интервалов (RRmax), мода (Mo), амплитуда моды (AMo), индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), индекс напряжения (ИН), индекс функционального состояния (ИФС), энергетика сердца (ЭС), пульсовое артериальное давление (ПАД), коэффициент выносливости (КВ), ударный объем кровообращения (УО), минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ), вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель качества реакции на нагрузку (ПКР), целевая функция (ЦФ)

Результаты и их обсуждение. Подобная БТС нужна для комплексного (в режиме реального времени) медицинского контроля физиологических параметров испытуемого, синхронизированных с положением его тела в пространстве. Контроль параметров сердечно-сосудистой системы в режиме реального времени повышает безопасность процедуры пассивно-динамической ориентации организма и даёт возможность формировать научно обоснованный подход к прогнозированию состояний и отбору лиц, устойчивых к длительным двигательным (постуральным) нагрузкам. Необходимо подчеркнуть, что траектории перемещения и положения испытуемого, в которых он оказывается при постуральных нагрузках, длительность нахождения в этих положениях и их сменяемость самостоятельно им не контролируются. При возникновении тревожных сигналов со стороны сердечно-сосудистой системы

БТС своевременно принимает автоматическое решение о временной остановке или прекращении процедуры с возвратом испытуемого в исходное горизонтальное положение.

На рис. 3 представлено окно программы «Кардиотренинг» на котором показаны кардиоритмограмма испытуемого, график колебаний стола $\pm 10^\circ$ и таблица основных параметров ВСР, гемодинамики, вегетативного баланса, спектральных составляющих ритма сердца, регистрируемых комплексом.

Испытуемый непроизвольно делает вдох во время движения ложа в ортостатическом направлении (частота сердечных сокращений растёт), выдыхает – при движении ложа в сторону антиортостатического положения (частота сердечных сокращений снижается). Рис. 4 представляет цифровые значения ряда выбранных физиологических показателей ВСР.

Из многочисленных данных литературы известно, что постуральные нагрузки целенаправленно влияют на центральную нервную систему, способствуют нормализации симпато-вагального баланса автономной нервной системы. Гемодинамические реакции на ортостатические и антиортостатические нагрузки связаны также со значительным перераспределением крови в организме. Смена пассивных орто- и антиортостатических воздействий приводит к поочерёднему депонированию крови в сосудах нижней и верхней частей тела, сопровождающемуся вазоконстрикторными и вазодилаторными сосудистыми реакциями. При дозированных постуральных нагрузках возникает эффект тренировки сосудистого тонуса.

Многофакторный характер влияния динамических ПВ на гемодинамику человека, возможность изменения интенсивности этого влияния за счёт варьирования углов, скорости, ускорений, длительности, порядка воздействий определили целесообразность исследования и практического применения комплекса в реабилитационной и, возможно, профилактической медицине.

Существуют профессии, деятельность которых связана с пребыванием человека в состоянии непрерывного пассивного перемещения в трёхмерном пространстве – сам он не может контролировать эти перемещения, но при этом должен выполнять свои профессиональные обязанности. В основном, это профессии повышенного риска, требующие динамического (в режиме реального времени) контроля состояния здоровья, прогноза состояния и отбора лиц по их устойчивости к экстремальным факторам (лётчики, космонавты, моряки, десантники и др.).

Заключение. Разработанная БТС наряду с широкими возможностями создания для человека множества вариантов сложных динамических постуральных воздействий в условиях моделируемой микрогравитации позволяет комплексно в режиме реального времени оценить функциональное состояние испытуемых (пациентов) и вовремя принять обоснованное решение об изменении траектории, снижении скоро-

сти, углов наклона, либо о прекращении воздействия. Такой индивидуализированный подход необходим для полного устранения риска при проведении процедуры. Решение может быть автоматизированным, принимаемым экспертной системой на основе нормативных параметров конкретного человека, имеющихся в базе данных. Помимо этого, врач может принять решение в «ручном режиме». Важной характеристикой биотехнической системы является наличие соединённого с ложем блока регистрации траектории движения испытуемого в трёхмерном пространстве (место расположения этого блока относительно тела человека зависит от задачи исследования и состояния испытуемого), что позволяет в любой момент времени сопоставить положение тела с комплексом гемодинамических и физиологических параметров, регистрируемых также в режиме реального времени: ударного систолического объёма крови, минутного объёма кровообращения, артериального давления, ударного индекса, сердечного индекса, частоты сердечных сокращений, осцилляций температуры симметричных точек тела относительно среднего значения, ритмов головного мозга (электроэнцефалограмма), сердца (кардиограмма, кардиоритмограмма, вариабельность сердечного ритма, спектральные характеристики) и дыхания (глубина, частота и др.) до, во время и после динамических постуральных воздействий.

Программа - "Кардиотренинг", ООО "ЭЛЭК", г. Санкт-Петербург

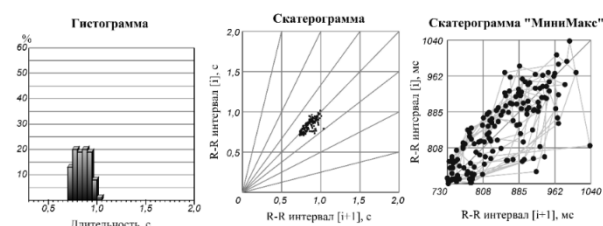
ФИО обследуемого: Б. Е. А.

Дата рождения: 20.10.1993

Дата обследования: 05.05.2017

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы

ЧСС = 71 уд/мин	n = 149	SDNN = 76 мс
STD ЧСС = 6,4 уд/мин	r = 0,66	dX = 308 мс
RRcp = 848 мс	D = 5779 мс	CV = 9 %
RMSSD = 53 мс	RRmin = 730 мс	RRmax = 1038 мс
Mo = 750 мс	AMo = 21 %	IBP = 70
ПАПР = 29	ИН = 46	ВПР = 4,3
ПКР = 5,2		



Автоматическое заключение
Частота сердечных сокращений нормальная.

Рис. 4. Копия экрана программы «Кардиотренинг» – значения физиологических показателей двухминутной колебательной постуральной нагрузки.

Примечание: Принятые сокращения (в порядке упоминания): стандартное отклонение поударных значений ЧСС (STD ЧСС), среднее значение длительностей RR-интервалов (RRcp), квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар RR-интервалов (RMSSD), количество RR-интервалов в записи (n), коэффициент корреляции между КРГ и траекторией перемещения головного торца ложа (r), минимальное значение длительностей RR-интервалов (RRmin), стандартное отклонение значений RR-интервалов (SDNN), вариационный размах в секундах (dX), коэффициент вариации полного массива RR-интервалов (CV)

Таким образом, одним из главных преимуществ разработанной системы является синхронная регистрация гемодинамических и физиологических показателей и положения ложа (координат) с испытуемым в трёхмерном пространстве, что обеспечивает надёжное принятие решения о возможности дальнейшего проведения процедуры в прежнем объёме.

Литература / References

1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / Пер. с англ. под ред. В.И. Кобрин. М.: Логосфера, 2008. 1296 с. / Gayton AK, Kholl DzhE. Meditsinskaya fiziologiya. Per. s angl. pod red. V.I. Kobrin [Medical physiology. under the editorship of V. I. Kobrin]. Moscow: Logosfera; 2008. Russian.
2. Пристром А.М., Олиферко Н.П., Волкова Е.В., Леоцкая И.В., Серегин С.В. Опыт клинического использования медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента» с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью // Медицинские новости. 2019. №11. С. 34–37 / Pristrom AM, Oliferko NP, Volkova EV, Levotskaya IV, Seregin SV. Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya meditsinskogo izdeliya «Stol inversionnyy dlya lechebnogo vozdeystviya na patsienta» s arterial'noy gipertenziei i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Experience in clinical use of the medical device "inversion Table for therapeutic effect on the patient" with arterial hypertension and chronic heart failure]. Meditsinskie novosti. 2019;11:34-7. Russian.
3. Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Белов А.В., Гараба М.И. Влияние постуральных нагрузок колебательного характера на параметры сердечного ритма // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 1. С. 79–85. DOI: 10.12737/18488. / Sergeev TV, Suvorov NB, Belov AV, Garaba MI. Vliyanie postural'nykh nagruzok kolebatel'nogo kharaktera na parametry serdechnogo ritma [Influence oscillatory postural impacts on heart rate parameters]. Journal of New Medical Technologies. 2016;1:79-85. DOI: 10.12737/18488. Russian.
4. Суворов Н.Б., Белов А.В., Сергеев Т.В., Анисимов А.А., Кулябин К.Г. Комплекс для регистрации физиологических параметров пациента и его положения в трёхмерном пространстве при сложных динамических постуральных воздействиях // Патент РФ № 2712017 Опубликовано 24.01.2020. Бюлл. №3. / Suvorov NB, Belov AV, Sergeev TV, Anisimov AA, Kulyabin KG; inventors. Kompleks dlya registratsii fiziolo-gicheskikh parametrov patsienta i ego polozheniya v trekhmernom prostranstve pri slozhnykh dinamicheskikh postural'nykh vozdeystviyakh [Complex for recording the physiological parameters of the patient and his position in three-dimensional space under complex dynamic postural effects]. Russian Federation patent RU № 2712017; 2020. Russian.
5. Семченков А.А., Ульяновский А.В., Суворов Н.Б., Сергеев Т.В. Кардиотренинг с функцией анализа вариабельности сердечного ритма // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2013661210 от 02.12.13 / Semchenkov AA, Ul'yanovskiy AV, Suvorov NB, Sergeev TV. Kardiotrening s funktsiey analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM 2013661210 [Cardio training with the function of analyzing heart rate variability. Certificate of state registration of a computer program 2013661210]; 2013. Russian.
6. Толкачев П.И., Пантелеев А.В., Подвызников М.Л. Механургический стол для массажа и мануальной терапии // Патент РФ 2391084, 2010 / Tolkachev PI, Panteleev AV, Podvyaznikov ML; inventors. Mekhanurgicheskiy stol dlya massazha i manu-al'noy terapii [Mechanogenesis table for massage and manual therapy]. Russian Federation patent RU 2391084; 2010. Russian.
7. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Есков В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51 / Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Avtomatizatsiya diagnostiki vozrastnykh izmeneniy parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Meditsinskaya tekhnika. 2018;3:48-51. Russian.
8. Kuliabin K.G., Belov A.V., Sergeev T.V., Suvorov N.B. Device for recording the physiological parameters of the patient and its position in three-dimensional space under complex dynamic postural loads // Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBERIT), 2018. P. 116–118 / Kuliabin KG, Be-

lov AV, Sergeev TV, Suvorov NB. Device for recording the physiological parameters of the patient and its position in three-dimensional space under complex dynamic postural loads. Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT); 2018.

9. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Europ. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381 / Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Europ. Heart J. 1996;17:354-81.

10. Teodorovich N., Swissa M. Tilt table test today – state of the art // World J Cardiol. 2016. Vol. 8, №3. P. 277–282 / Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today – state of the art. World J Cardiol. 2016;8(3):277-82.

11. Toska K., Walloe L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position // J. Appl. Physiol. 2002. Vol. 92. P. 1671–1676 / Toska K, Walloe L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position. J. Appl. Physiol. 2002;92:1671-6.

Библиографическая ссылка:

Шабров А.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Белов А.В., Кулябин К.Г., Тихоненкова О.В. Биотехническая система для моделирования пассивно-динамической ориентации человека в пространстве // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 87–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16726.

Bibliographic reference:

Shabrov AV, Sergeev TV, Suvorov NB, Belov AV, Kuliabin KG, Tikhonenkova OV. Biotekhnicheskaya sistema dlya modelirovaniya passivno-dinamicheskoy orientatsii cheloveka v prostranstve [Bioengineering system for modeling of passive-dynamic human orientation in space]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:87-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16726. Russian.

УДК: 004.8

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16720

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ МОНИТОРИНГА РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

М.Н. КОВЕЛЬКОВА

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Островитянова ул., д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Аннотация. Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных в мире и трудно диагностируемых на ранних стадиях заболеванием. Развитие ее может в свою очередь приводить к таким сердечно-сосудистым заболеваниям, как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность и другие. Риск развития артериальной гипертензии у каждого пациента индивидуален, в зависимости от набора характеристик. **Целью исследования** являлось выявление и последующий мониторинг факторов риска развития артериальной гипертензии с формированием персональных рекомендаций по здоровьесбережению на основе использования проблемно-ориентированной интеллектуальной системы. **Материалы и методы исследования.** Работа проводилась в три этапа: извлечение знаний, структуризация и формализация знаний. Извлечение знаний осуществлялось с помощью текстологических и коммуникативных методов. Из коммуникативных методов извлечения знаний был использован метод «Интервью», относящийся к активным индивидуальным методам. Структурирование информации в данной работе включало как использование атрибутов, предполагающее введение характеристик и значений каждого фактора, так и создание единой модели посредством построения концептуальной карты. Для формализации знаний была использована неоднородная семантическая сеть, на основе которой создана интеллектуальная система для выявления и мониторинга артериальной гипертензии. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа отечественной и зарубежной литературы по артериальной гипертензии, а также совместно с экспертом-кардиологом был сформирован пул понятий, относящийся к риску возникновения и развития артериальной гипертензии. Полученные понятия легли в основу узлов и связей для создания концептуальных карт. На этапе «Формализации знаний» была построена неоднородная семантическая сеть путем проработки каждого атрибута, его характеристик, отношений между атрибутами. **Заключение.** Артериальная гипертензия – один из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и инсульта, является заболеванием, которое сложно выявить при диспансерных осмотрах населения. Интеллектуальная система для выявления и контроля артериальной гипертензии, созданная на основе неоднородной семантической сети позволит выявлять пациентов с риском заболеваемости артериальной гипертензией и предоставлять им персональные рекомендации по изменению образа жизни.

Ключевые слова: семантическая сеть, инженерия знаний, интеллектуальная система, артериальная гипертензия, мониторинг риска, здоровьесбережение.

INTELLIGENT SYSTEM FOR MONITORING THE RISK OF HYPERTENSION

M.N. KOVELKOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract. Arterial hypertension is one of the most common in the world and difficult to diagnose in the early stages of the disease. The development of arterial hypertension can in turn lead to such cardiovascular diseases as heart attack, stroke, heart failure and others. The risk of developing arterial hypertension in each patient is individual, depending on a set of characteristics. **The research purpose** was to identify and monitor the risk factors for the development of arterial hypertension with the formation of personal recommendations for health conservation based on the use of a problem-oriented intellectual system. **Materials and methods.** The work was carried out in three stages: knowledge extraction, structuring and formalization of knowledge. Extraction of knowledge was carried out using textual and communicative methods. Interview" method was used as one of the communicative methods of extracting knowledge, it relates to active individual methods. The structuring of information in this work included both the use of attributes, implying the introduction of the characteristics and values of each factor, and the creation of a single model by constructing a conceptual map (K-map). For the formalization of knowledge, a heterogeneous semantic network was used, on the basis of which an intelligent system was created for the detection and monitoring of arterial hypertension. **Results and its discussion.** Based on the analysis of domestic and foreign literature on arterial hypertension, as well as in collaboration with an expert cardiologist, a pool of concepts was developed relating to the risk of the occurrence and development of arterial hypertension. The obtained concepts formed the basis of nodes and relationships for creating conceptual maps. At the stage of "Formalization of Knowledge" a heterogeneous semantic network was built by working out each attribute, its characteristics, relations between attributes. **Conclusion.** Arterial hypertension - one of the most important risk factors for coronary heart disease and stroke, is a disease that is difficult to detect during medical examinations of the population. An intelligent system for detecting and controlling arterial hypertension, created on the basis of a heterogeneous semantic network, will allow you to identify patients with a risk of incidence of arterial hypertension and provide them with personalized recommendations on lifestyle changes.

Key words: semantic network, knowledge engineering, intellectual system, arterial hypertension, risk monitoring, health saving.

Введение. В настоящее время около 70% всех смертей в мире являются результатом хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХНИЗ – это группа заболеваний длительной продолжительности, как правило, медленного прогрессирования, которые

являются основной причиной смертности и заболеваемости взрослых во всем мире. Как правило, к ХНИЗ относят 4 группы заболеваний: диабет, рак, сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания. Ежегодно от ХНИЗ умирает 41 миллион человек, примерно 15 миллионов человек составляют люди в возрасте от

30 до 69 лет [10,11]. Около 63 млрд. долларов США в год расходуются на больных с ХНИЗ в мире.

Факторами риска (ФР), способствующими развитию хронических неинфекционных сосудистых заболеваний, как правило, являются пол, возраст, высокий уровень *артериального давления* (АД) и триглицеридов в крови. Также выявлены психосоциальные факторы и факторы, связанные с образом жизни: курение, ожирение, низкий уровень физической активности, характер питания [1]. Обращает внимание, что повышение АД часто сочетается с другими факторами риска.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространённых в мире заболеваний. В современном обществе по данным зарубежных исследований среди взрослого населения около 30-45% составляют больные с АГ, что практически совпадает с данными российских исследований (около 40%). В России среди мужчин распространённость АГ несколько выше, в ряде регионов она достигает 47%, тогда как среди женщин распространённость АГ – около 40%.

Согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» АГ является синдромом повышения *систолического АД* (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или *диастолического АД* (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [9].

АГ встречается двух типов:

- первичная (эссенциальная) АГ – стабильное повышение артериального давления вследствие нарушения деятельности регуляторных систем, контролирующих нормальный уровень АД при отсутствии первичной причины для его повышения.

- вторичная АГ – возникает в связи с рядом заболеваний, приводящих к стабильному повышению артериального давления (заболевания почек, синдром Иценко-Кушинга и др.).

АГ является ведущим фактором риска развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), *цереброваскулярных болезней* (ЦВБ), болезней почек. 48% от общего количества смертей у взрослого населения составляют смерти вследствие ССЗ и ЦВБ [6]. Регулярный и эффективный контроль уровня АД признан одной из наиболее продуктивных профилактик возникновения ССЗ и ЦВБ как в медицинском смысле, так и в экономическом.

Выходом из сложившейся ситуации, по мнению ВОЗ, является профилактика неинфекционных заболеваний. Согласно Московской декларации Первой глобальной министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям – необходимо создать в первую очередь условия для ведения здорового образа жизни людей [5]. Меры по созданию таких условий должны включать законодательные, политические, экономические, медицинские мероприятия. Последние следует направлять на профилактику и выявление заболеваний на ранних стадиях.

Основной целью профилактики повышения АД,

согласно клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, является снижение воздействия факторов риска на пациента. Кроме поддерживающей медикаментозной терапии существует ряд немедикаментозных методов, способствующих изменению образа жизни, смене пищевых предпочтений.

К развитию АГ может приводить избыточное потребление соли. Пациентам рекомендуется снизить ее количество до 5 г в сутки. Ограничение соли может позволить уменьшить количество принимаемых антигипертензивных препаратов.

Пациентам рекомендуется снизить потребление алкогольных напитков и табачных изделий, изменить характер питания (при повышенном потреблении углеводов и жиров, пониженном потреблении фруктов и овощей согласно клиническим рекомендациям необходимо увеличить потребление растительной пищи, поступление калия, кальция, которые содержатся в овощах, фруктах, зерновых, и магния, содержащегося в молочных продуктах), а также уменьшить потребление животных жиров.

Тем пациентам, у которых имеется повышенная масса тела (индекс массы тела около 25 кг/м^2 и окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин) рекомендуется снижение массы тела и повышение физической активности.

Целью исследования являлось выявление и последующий мониторинг факторов риска развития артериальной гипертонии с формированием персональных рекомендаций по здоровьесбережению на основе использования проблемно ориентированной интеллектуальной системы.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов исследования послужили отечественные и зарубежные публикации, посвященные факторам риска артериальной гипертонии, а также рекомендации по снижению негативных воздействий многообразных предикторов развития этой патологии. В дальнейшем, с помощью методов, применяемых при создании систем искусственного интеллекта, называемых также системами, основанными на знаниях, первичная информация, полученная из литературных источников, была структурирована соответствующим образом и формализована.

Ряд этапов работы со знаниями принято называть инженерией знаний. «Инженерия знаний – это ветвь информатики, изучающая модели и методы извлечения, структурирования и формализации (представления) знаний для их обработки в интеллектуальных и информационных системах» [3,7].

Разработка систем, основанных на знаниях, в данном случае включала три фазы:

1. Получение знаний из источников (литература, эксперты и др.);
2. Структурирование информации в единую модель;
3. Формализация знаний при помощи специализированных языков представления знаний.

Извлечение знаний осуществлялось с помощью текстологических и коммуникативных методов. К текстологическим методам относятся методы извлечения знаний из монографий, статей и других профессиональных материалов, включая клинические рекомендации. Из коммуникативных методов извлечения знаний был использован метод «Интервью», относящийся к активным индивидуальным методам. В последовательных обсуждениях с экспертом-кардиологом были уточнены знания, предварительно извлеченные на этапе текстологического анализа. Наряду с уточнением различий, выявленных в опубликованных исследованиях и руководствах, осуществлялась оценка уровня риска для каждого из факторов.

Для структурирования информации удобно использовать ментальные модели, представляющие собой изображения, рисунки, схемы. Считается, что человеческую память нагляднее всего можно представить именно в виде сетевой структуры. Удобным для восприятия вариантом ментальной карты являются интеллектуальные карты (И-карты) и концептуальные карты (К-карты).

И-карты – это древовидная (иерархическая) структура, имеющая свои отличительные черты: объект изучения расположен в центре карты; основные понятия отходят от центрального в виде ветвей, вторичные понятия так же в виде ветвей отходят от предыдущего уровня. К-карты, в отличие от И-карт, состоят из отношений и понятий между ними, что позволяет глубже рассмотреть предметную область [2,3]. Центральным понятием структурирования знаний является «поле знаний». Под термином «Поле знаний» подразумевается условное неформальное описание основных понятий и взаимосвязей между понятиями предметной области.

Структурирование информации в данной работе включало как использование атрибутов, предполагающее введение характеристик и значений каждого фактора, так и создание единой модели посредством построения К-карты (рис.1).

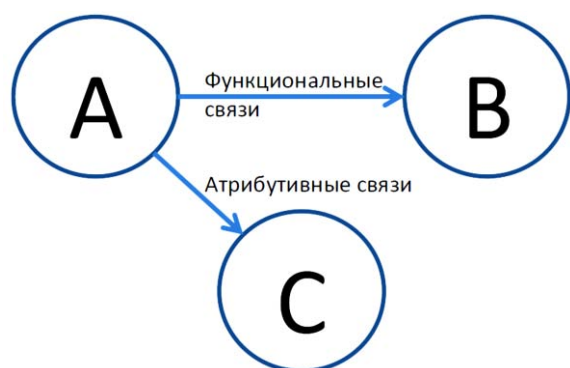


Рис. 1. Схема построения К-Карты.
А, В и С являются графами, соединенные отношениями

Для формализации знаний была использована неоднородная семантическая сеть. Семантическая сеть представляет собой ориентированный граф, где

вершины – это понятия предметной области, а дуги – отношения между понятиями. Каждая вершина может быть соединена с любым количеством других вершин с помощью дуг, но сами дуги всегда начинаются и заканчиваются на какой-либо вершине [8]. В качестве отношений между вершинами используют связи вида: определяющие тип объекта, функциональные, логические, количественные и другие. В настоящей работе использованы несколько видов отношений, поэтому была выбрана неоднородная семантическая сеть, продемонстрировавшая ранее эффективность при применении в системе здравоохранения [4].

Результаты и их обсуждение. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы по АГ был сформирован пул понятий, относящийся к риску возникновения и развития артериальной гипертонии. В пул вошли демографические характеристики, понятия связанные с образом жизни, лабораторные данные и ряд других.

Далее, на основе выделенного из литературных источников пула терминов, был сформулирован ряд вопросов для интервью с экспертом. Задачами интервьюирования были:

- уточнение перечня признаков, необходимых для дальнейшего анализа;
- согласование атрибутов (характеристик признаков);
- определение числовых значений количественных признаков;
- выявление закономерностей между значениями параметров и уровнями риска возникновения артериальной гипертонии.

Группы понятий и оценки их встречаемости представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общий пул понятий

Название группы понятий	Количество понятий в группе
Демографические	8
Семейный анамнез	7
Образ жизни	33
Заболевания в анамнезе	11
Лабораторные исследования	6

Обсуждению между когнитологом и экспертом была подвергнута следующая классификация риска развития артериальной гипертонии:

1. Низкий риск развития АГ,
2. Средний риск развития АГ,
3. Высокий риск развития АГ,
4. Очень высокий риск развития АГ.

В результате интервью были уточнены атрибуты, их характеристики и уровни риска заболевания артериальной гипертонией (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска развития артериальной гипертензии

Наименование фактора риска	Атрибут	Характеристика (значение) атрибута	Уровень риска заболевания
Дислипидемия	Общий холестерин	повышен >4,9	Средний риск развития АГ
		≤7,9 ммоль/л	Высокий риск развития АГ
	Холестерин-ЛПНП	повышен >3,0	Средний риск развития АГ
		≤4,9 ммоль/л	Высокий риск развития АГ
	Холестерин-ЛПВП	понижен <1,0 ммоль/л у мужчин понижен <1,2 ммоль/л у женщин	Высокий риск развития АГ
Гены-кандидаты	Триглицериды	повышены >1,7 ммоль/л	Средний риск развития АГ
	SCNN1B		Низкий риск АГ
	SCNN1G		Низкий риск АГ
	APNH		Низкий риск АГ
	REN		Низкий риск АГ

Следующим этапом было структурирование информации в рамках исследуемой предметной области. Оно заключалось в построении К-карт. Рассмотрим для примера атрибут «Возраст», который имеет несколько характеристик: «Возраст 40-44 года» и «Возраст 45-54 года», что приводит, в свою очередь, в сочетании с наличием заболевания «Сахарный диабет 1 типа» к высокому риску возникновения артериальной гипертензии. На основании информации вышеуказанных атрибутов была разработана К-карта (рис. 2). В результате проработки структуры были созданы следующие элементы К-карты:

1. Узлы

1.1. Явные узлы – понятия, которые можно было однозначно извлечь из полученной ранее информации.

1.1.1. «Риски» – угроза развития артериальной гипертензии.

1.1.2. «Факторы риска» – какое-либо свойство или особенность человека, или какое-либо воздействие на него, повышающие вероятность развития болезни.

1.1.3. «Рекомендации» – это профилактические действия (советы), препятствующие развитию заболевания артериальной гипертензией.

1.2. Скрытые узлы – узлы, отвечающие за логические операции.

1.2.1. «И» – указывает обязательное выполнение 2-х и более соединенных с ним явных узлов.

1.2.2. «ИЛИ» – указывает выполнение хотя бы одного соединенного с ним явного узла.

2. Связи

2.1. «RS» – тип связи между двумя узлами означает, что узел с входящей связью такого типа может наблюдаться, когда имеется узел с исходящей связью.

2.2. «TRA» – тип связи, указывающий на совместное наличие факторов риска или обязательное наличие риска определенного уровня.

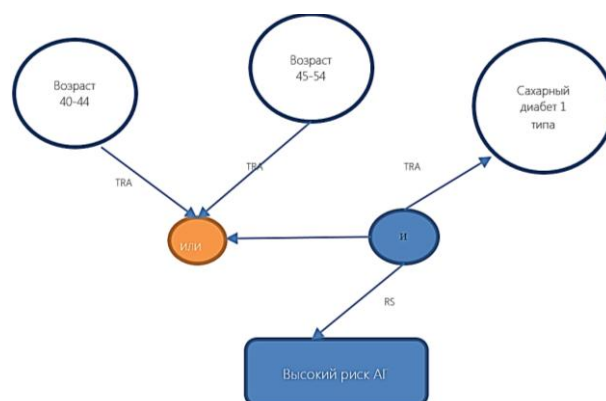


Рис. 2. К-карта для атрибутов «Возраст» и «Сахарный диабет 1 типа»

Формализация знаний подразумевает представление ранее структурированных знаний с использованием знаковых систем. Выше была представлена конструкция К-карт, отображающая всю сложность отношений атрибутов, общее количество которых составило 107 (рис. 3).

На этапе «Формализации знаний» была построена неоднородная семантическая сеть путем проработки каждого атрибута, его характеристик, отношений между атрибутами.



Рис. 3. Количество выделенных атрибутов в работе

В качестве примера в табл. 3 представлена закономерность между уровнем риска заболевания АГ и курением, полученная на этапе извлечения знаний, которую рассмотрим далее, как фрагмент семантической сети.

Согласно разработанной структуре можно выделить несколько явных узлов, например, – курение в настоящее время, бросил курить более 1 года назад; количество выкуриваемых сигарет в день менее 5 шт.; средний риск развития АГ и т.д. Можно заметить, что несколько характеристик атрибутов ведут к одному риску развития АГ, таким образом, добавляем несколько скрытых узлов, выполняющих логическую связку «И» / «ИЛИ». Между скрытыми и явными узлами возможно установить связи как RS, так и TRA. На рис. 4 – изображен фрагмент неоднородной семантической сети.

Таблица 3

Влияние курения на риск развития артериальной гипертонии

Наименование фактора риска	Атрибут	Характеристика (значение) атрибута	Уровень риска заболевания
Курение	В настоящее время	Количество выкуриваемых сигарет в день менее 5 шт.	средний
		Количество выкуриваемых сигарет в день от 5 до 10 шт.	высокий
		Количество выкуриваемых сигарет в день от 11 до 20 шт.	высокий
		Количество выкуриваемых сигарет в день более 20 шт.	высокий
	Бросил курить менее 1 года назад	Количество выкуриваемых сигарет в день менее 5 шт.	средний
		Количество выкуриваемых сигарет в день от 5 до 10 шт.	высокий
		Количество выкуриваемых сигарет в день от 11 до 20 шт.	высокий
		Количество выкуриваемых сигарет в день более 20 шт.	высокий
	Бросил курить более 1 года назад		низкий

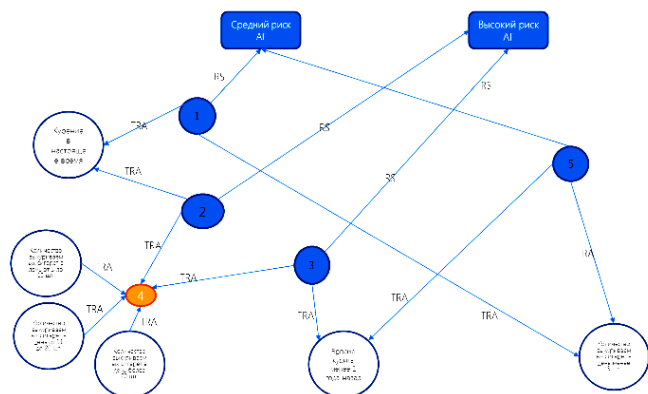


Рис. 4. Фрагмент базы знаний факторов риска артериальной гипертонии. Узлы «Средний риск АГ» и «Курение в настоящее время» являются явными узлами. Узлы «1», «2», «3», «4» и «5» являются скрытыми узлами и выполняют функцию логической связки («1», «2», «3», «4» – узлы «И»; «5» – узел «ИЛИ»)

На рис. 5 приведен фрагмент семантической сети, относящийся к рекомендациям по улучшению качества жизни пациента (физическая активность и питание). Все представленные узлы являются явными, а связи относятся к RS типу.

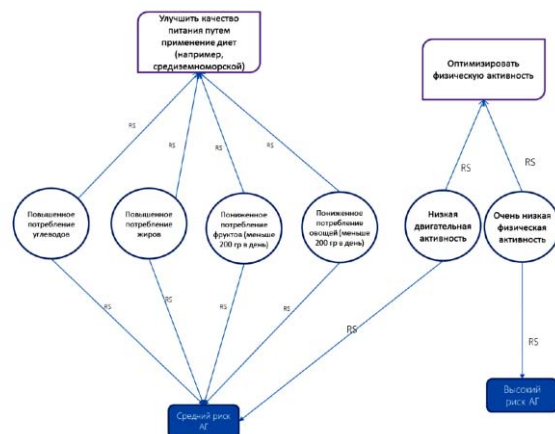


Рис. 5. Фрагмент базы знаний рекомендации для больных с артериальной гипертонией

Заключение. Артериальная гипертония – один из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и инсульта, является заболеванием, которое сложно выявить при диспансерных осмотрах населения. Поэтому оценка риска возникновения АГ у населения привлекает повышенное внимание.

С помощью извлечения знаний из мировой литературы и у эксперта-кардиолога был осуществлен всесторонний анализ факторов риска возникновения АГ. Дальнейшая структуризация и формализация полученной информации позволила построить базу знаний на неоднородной семантической сети, отражающую взаимоотношения факторов риска и позволяющую оценить уровни риска при различных сочетаниях атрибутов. Персональные характеристики факторов риска в их сочетаниях связаны с рекомендациями в базе знаний. Созданная на неоднородной семантической сети интеллектуальная система для выявления и контроля артериальной гипертонии является основой для выявления и профилактики пациентов с риском заболеваемости АГ и предоставления им персональных рекомендаций по изменению образа жизни.

Литература / References

- Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 5–13 / Boytsov SA, Deev AD, Shal'nova SA. Smertnost' i faktory riska neinfektsionnykh zabolevaniy v Rossii: osobennosti, dinamika, prognoz [Mortality and risk factors for noncommunicable diseases in Russia: features, dynamics, forecast]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017;89 (1):5-13. Russian.
- Гаврилова Т.А. Субъективная классификация предметных онтологий // Четырнадцатая национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием КИИ-2014 (24-27 сентября 2014 г., г. Казань, Россия): Тр. конференции. Т.3. Казань: Изд-во РИЦ "Школа", 2014. С. 93–99 / Gavrilova TA. Sub'ektivnaya klassifikatsiya predmetnykh ontologiy. Chetyrnadtsataya natsional'naya konferentsiya po iskusstvennomu intellektu s mezhdunarodnym uchastiem KII-2014 (24-27 sentyabrya 2014 g., g. Kazan', Rossiya): Tr. konferentsii. T.3. [Gavrilova TA. Subjective classification of subject ontologies. The fourteenth national conference on artificial intelligence with international participation CII-2014 (September 24-27, 2014, Kazan, Russia): Tr. conferences. Vol. 3.]. Kazan': Izd-vo RITs "Shkola"; 2014. Russian.
- Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. Инженерия знаний. Модели и методы. Учебник. СПб.: Издательство «Лань»,

2016. 324 с. / Gavrilova TA, Kudryavtsev DV, Muromtsev DI. Inzheneriya znaniy. Modeli i metody. Uchebnik [Knowledge engineering. Models and methods. Textbook]. SPb.: Izdatel'stvo «Lan»; 2016. Russian.

4. Григорьев О.Г., Молодченков А.И., Кобринский Б.А., Смирнов И.В., Благодослов Н.А. Принципы технологии управления персональным здоровьем с использованием средств искусственного интеллекта // XII мультиконференция по проблемам управления (МКПУ-2019), Дивноморск, Геленджик, 23–28 сентября 2019. Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2019. С. 55–59 / Grigor'ev OG, Molodchenkov AI, Kobrinskiy BA, Smirnov IV, Blagosklonov NA. Printsipy tekhnologii upravleniya personal'nym zdorov'em s ispol'zovaniem sredstv iskusstvennogo intellekta. XII mul'tikonferentsiya po problemam upravleniya (MKPU-2019), Divnomorsk, Gelendzhik, 23–28 sentyabrya 2019 [The principles of technology to the management of personal health by using artificial intelligence tools. XII multi-conference on management problems (icpu-2019), Divnomorsk, Gelendzhik, September 23–28, 2019]. Rostov-na-Donu; Taganrog: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2019. Russian.

5. Задворная О.Л., Борисов К.Н. Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019. № 1. С. 43–49 / Zadvornaya OL, Borisov KN. Razvitie strategiy profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy [Developing strategies for the prevention of noncommunicable diseases]. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. 2019;1:43–9. Russian.

6. Косова В.Ю., Медведев И.Н. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертензии // Вестник науки и образования. 2019. № 9. С. 87–90 / Kosova VYu, Medvedev IN. Sovremennyy vzglyad na epidemiologiyu, patogenezu i klassifikatsiyu arterial'noy gipertonii [Modern view on epidemiology, pathogenesis and classification of arterial hypertension]. Vestnik nauki i obrazovaniya. 2019;9:87–90. Russian.

7. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Ильяшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51 / Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Avtomatizatsiya diagnostiki vozrastnykh izmeneniy parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Meditsinskaya tekhnika. 2018;3:48–51. Russian.

8. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 1. 4–9 / Maslennikova GYa, Oganov RG. Vybora optimal'nykh podkhodov k profilaktike neinfektsionnykh zabolevaniy v ramkakh mezhdunarodnogo sotrudnichestva [Selection of optimal approaches to the prevention of noncommunicable diseases in the framework of international cooperation]. Kardiologiya i profilaktika. 2018;17(1):4–9. Russian.

9. Осипов Г.С. Методы искусственного интеллекта. 2-е изд. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2015. 296 с. / Osipov GS. Metody iskusstvennogo intellekta. 2-e izd [Methods of artificial intelligence. 2nd edition]. Moscow: FIZMATLIT; 2015. Russian.

10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 1. С. 6–31 / Chazova IE, Zhernakova YuV. Ot imeni ekspertov. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii [On behalf of the experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. Sistemnye gipertenzii. 2019;16(1):6–31. Russian.

11. Phillimore P., Sibai A.M., Rizk A., Maziak W., Unal B., Rmeileh N.A., Romdhane H.B., Fouad F.M., Khader Y., Bennett K., Zaman S., Mataria A., Ghandour R., Kiliç B., Mansour N.B., Fadhil I., O'Flaherty M., Capewell S., Critchley J.A. Context-led capacity building in time of crisis: fostering non-communicable diseases (NCD) research skills in the Mediterranean Middle East and North Africa // Global Health Action. 2019. Vol. 12. P. 1–9 / Phillimore P, Sibai AM, Rizk A, Maziak W, Unal B, Rmeileh NA, Romdhane HB, Fouad FM, Khader Y, Bennett K, Zaman S, Mataria A, Ghandour R, Kiliç B, Mansour NB, Fadhil I, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley JA. Context-led capacity building in time of crisis: fostering non-communicable diseases (NCD) research skills in the Mediterranean Middle East and North Africa. Global Health Action. 2019;12:1–9.

12. Nugent R., Bertram M.Y., Jan S., Niessen L.W., Sassi F., Jamison D.T., Pier E.G., Beaglehole R. Investing in non-communicable disease prevention and management to advance the Sustainable Development Goals // Lancet. 2018. Vol. 391. P. 2029–2035 / Nugent R, Bertram MY, Jan S, Niessen LW, Sassi F, Jamison DT, Pier EG, Beaglehole R. Investing in non-communicable disease prevention and management to advance the Sustainable Development Goals. Lancet. 2018;391:2029–35.

Библиографическая ссылка:

Ковелькова М.Н. Интеллектуальная система для мониторинга риска артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 92–97. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16720.

Bibliographic reference:

Kovolkova MN. Intellektual'naya sistema dlya monitoringa riska arterial'noy gipertonii [Intelligent system for monitoring the risk of hypertension]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:92–97. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16720. Russian.

УДК: 616-072.1: 616.34-005.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16741

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ЗНАНИЙ О ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

А.В. БУДЫКИНА*, Е.В. ТИХОМИРОВА*, К.В. КИСЕЛЕВ*, Т.В. ЗАРУБИНА*, С.Е. РАУЗИНА*,
Е.Д. ФЕДОРОВ*, О.И. ЮДИН**

*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия, e-mail: rsmu@rsmu.ru

**АО «Клиника К+31», ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4, г. Москва, 119415, Россия, e-mail: clinic@k31.ru

Аннотация. Актуальность. Проблема представления знаний о желудочно-кишечном кровотечении неясного генеза актуальна в связи с тем, что зачастую врачу трудно в короткие сроки определить необходимый и достаточный спектр диагностических методов для постановки диагноза конкретному пациенту. Желудочно-кишечное кровотечение неясной этиологии представляет трудности в диагностике его источника, что влияет на процесс постановки диагноза, своевременность в оказании медицинской помощи и на качество предоставляемых услуг. В данной статье приведены результаты систематизации знаний в рассматриваемой предметной области. **Цель исследования** – разработка валидированной базы медицинских знаний в области желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза. **Материалы и методы исследования.** Формализация текстовой информации из клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с тонкокишечным, желудочно-кишечным кровотечением, верификация выделенных знаний, согласование экспертных мнений с использованием *Microsoft Excel* и организация хранения в виде графа знаний с последующей валидацией в графовой системе управления базами данных *Neo4j*. **Результаты и их обсуждение.** Извлечено 605 уникальных понятий, разделенных на 8 групп. Понятия имеют между собой 1762 связи, классифицированные на 12 типов. **Заключение.** Валидированные знания данной предметной области могут стать основой экспертной системы поддержки принятия врачебных решений по диагностике и лечению желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза.

Ключевые слова: система поддержки принятия врачебных решений, системы поддержки принятия врачебных решений, структурирование знаний, онтология, база знаний, клинические рекомендации, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение.

FORMALIZATION OF KNOWLEDGE ABOUT GASTROINTESTINAL BLEEDING OF UNKNOWN ORIGIN FOR USE IN INTELLIGENT CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS

A.V. BUDYKINA*, E.V. TIKHOMIROVA*, K.V. KISELEV*, T.V. ZARUBINA*, S.E. RAUZINA*, E.D. FEDOROV*, O.I. YUDIN**

*Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Street, 1, 117997, Moscow, Russia,
e-mail: rsmu@rsmu.ru

**Clinic K+31, Lobachevsky Street, 42, 4, Moscow, 119415, Russia, e-mail: clinic@k31.ru

Abstract. Introduction. The problem of presenting knowledge about gastrointestinal bleeding of unknown origin is relevant due to the fact that it is often difficult for a doctor to make a quick determination of the necessary and sufficient range of diagnostic methods for making a diagnosis for a specific patient. Gastrointestinal bleeding of unknown etiology has difficulties in diagnosing its source, which affects the diagnosis process, timeliness in the provision of medical care and the quality of provided services. This article presents the results of the knowledge systematization in the subject area. **The research purpose** is a development of a validated medical knowledge database in the field of gastrointestinal bleeding of unknown origin. **Materials and methods.** Textual information formalization from clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with small intestine, gastrointestinal bleeding, verification of extracted knowledge, coordination of expert opinions using *Microsoft Excel* and organization of storage in the form of a knowledge graph with subsequent validation in the *Neo4j* graph database management system. **Results and its discussion.** 605 unique concepts were extracted and divided into 8 groups. These concepts have 1762 links among themselves, which are classified into 12 types. **Conclusion.** Validated knowledge of this subject area could become the basis of an expert system for supporting medical decision-making in the diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding of unknown origin.

Keywords: medical decision support system, medical decision support systems, knowledge structuring, ontology, knowledge base, clinical recommendations, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal bleeding.

Введение. Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является одним из видов осложнений заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На сегодняшний день в практике врача-эндоскописта имеются трудности в определении этиологии кровотечения из ЖКТ. Зачастую, после проведения эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии, источник кровотечения остается не найденным, а клиническая картина ЖКК сохраняется, то есть генез кровоте-

ния остается неясным. Подобные ситуации составляют 5% всех случаев ЖКК [12] и, как правило, источник локализуется в тощей или подвздошной кишке. В основном, такие кровотечения носят рецидивирующий характер [10,11]. Успех лечения ЖКК зависит от затраченного времени на оценку тяжести кровотечения и постановку диагноза. Поэтому важно свести к минимуму время поиска источника кровотечения и сократить ошибки диагностики. Анатомическое рас-

положение органа, отсутствие специфической симптоматики, а также доступность методов диагностики и лечения ЖКК в медицинской организации обуславливают трудности выбора тактики ведения пациентов с заболеваниями тонкой кишки [2].

Наличие широкого спектра диагностических исследований зачастую затрудняет исходный выбор правильных методов. Важно для каждого пациента аргументировать необходимый и достаточный перечень инструментальных исследований для быстрой верификации кровотечения и его адекватного лечения. В этом практикующему врачу могут помочь системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). В рамках исследования рассмотрена база знаний, извлеченных из клинических рекомендаций [5,8,13], валидированная экспертным методом [3], необходимая для создания автоматизированной экспертной СППВР.

Ученые ряда стран мира разрабатывают различные СППВР в изучаемой клинической области [9,14]. Особый интерес вызывает исследование, проведенное группой авторов из США, Бразилии, Канады и Греции, в рамках которого демонстрируется попытка разработки СППВР для улучшения ведения пациентов с острыми ЖКК [7]. Алгоритм решения основан на статистических методах обработки данных и, как указывают авторы, требует дополнительной проверки для внедрения в клиническую практику.

Поиск разработанной и внедренной экспертной системы для диагностики и лечения пациентов с желудочно-кишечным кровотечением неясного генеза в 4 биомедицинских базах данных (*MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Library*, *eLibrary*) за последние 5 лет не дал положительных результатов.

Цель исследования – разработка валидированной базы медицинских знаний в области желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза.

Задачи исследования:

1. Разработать логическую структуру базы медицинских знаний в области ЖКК неясного генеза.
2. Формализовать текстовую информацию клинических рекомендаций и заполнить базу знаний.
3. Валидировать знания предметной области экспертным методом.

Материалы и методы исследования. В качестве источников знаний использованы клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с тонкокишечным, желудочно-кишечным кровотечением [5,8,13] и знания экспертов кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Инженеры по знаниям представили текст в виде набора ключевых слов, что является методологической основой для проведения текстологических процедур извлечения знаний для передачи его смысла.

Первичное наполнение ключевых понятий о ди-

агностике и лечении пациентов с ЖКК неясного происхождения производилось в среде *Microsoft Office Excel*. Экспертам было предложено оценить правильность отнесения понятия к той или иной группе (анатомическая локализация, диагноз и др.), а также связь понятий друг с другом. Затем связанные знания переносились в пространство графовой системы управления базами данных с открытым исходным кодом – *Neo4j* [15].

Таблица 1

Фрагмент номенклатуры понятий

Идентификатор понятия	Наименование понятия	Синоним понятия	Группа
16.	Илеоцекальный клапан		Анатомическая локализация
17.		Баугиниева заслонка	Анатомическая локализация
18.		Илеоцекальный угол	Анатомическая локализация
235.	Гемоглобин		Лабораторное исследование
236.		Hb	Лабораторное исследование
347.	Меккелево сканирование		Лабораторное исследование
346.		Сцинтиграфия с использованием меченных технецием эритроцитов	Лабораторное исследование
395.	Общий анализ крови		Лабораторное исследование
396.		ОАК	Лабораторное исследование
414.	Аргоноплазменная коагуляция		Немедикаментозное лечение
415.		АПК	Немедикаментозное лечение
417.	Переливание крови		Немедикаментозное лечение
418.		Гемотрансфузия	Немедикаментозное лечение

Результаты и их обсуждение. Для решения задач при построении СППВР была разработана схема базы знаний, выбраны источники информации и извлечены из них понятия. Под понятием подразумевается совокупность признаков, которые все вместе достаточны, а каждый необходим для того, чтобы отделить эту совокупность от других [6]. Для сохранения смысла понятий извлечены не только лингвистические синонимы, например, «большой дуоденальный сосочек двенадцатиперстной кишки», «фатеров сосочек» и «сфинктер Одди», но и общепринятые варианты написания понятий, например, «аргоноплазменная коагуляция» и «АПК» [4]. Весь динамический тезаурус предметной области представлен в виде онтологии. С учетом сценариев использования онтологии в составе СППВР разработана база знаний диагностики и лечения желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза [1] в пространстве *Neo4j*. Среди

достоинств такой графовой системы управления базами данных можно выделить гибкость модели данных, простой поиск, язык запросов *Cypher*, команды которого представлены в удобочитаемом формате и просты в освоении. Важно отметить, что *Neo4j* работает с такими языками программирования, как *Java*, *Spring*, *Scala* и т.д., а это, в свою очередь, упрощает процесс реализации СППВР.

Таблица 2

Виды связей понятий			
№	Наименование связи	Количество связей в базе знаний	Пример
1.	Выявление	396	Нерегулярность поверхности слизистой оболочки кишки → Видеокапсульная эндоскопия
2.	Лечение	51	Целиакия → Безглютеновая диета
3.	Локализация	40	Ангиоэктазия → Тощая кишка
4.	Осложнение	108	Язва желудка → Рвота "кофейной гущей"
5.	Показание	183	Потеря сознания → Гемотрансфузия
6.	Признак	166	Дефицит фактора Виллебранда типа 2 → Болезнь фон Виллебранда
7.	Противопоказание	15	Агональное состояние → Пуш-энтероскопия
8.	Род-вид	178	Рвота кровью → Рвота темной кровью
9.	Синоним	527	Баугиниева заслонка ↔ Илеоцекальный клапан ↔ Илеоцекальный угол
10.	Сопутствие	11	Синдром голубых эластичных (резиновых) пузырчатых неувусов → Тонкокишечное кровоотечение
11.	Фактор риска	9	Аспирин → Язва
12.	Часть-целое	78	Эндоскопический индекс тяжести болезни Крона → Гематокрит
Всего			1762

В табл. 2 представлены виды связей понятий с примерами и количеством, включенные в разработанную базу знаний. Всего база знаний содержит 12 типов связей и 1762 отношения (понятие – связь – понятие).

На рис. представлен фрагмент базы знаний диагностики и лечения пациентов с желудочно-кишечным кровотечением неясного генеза в виде графа. Элементы представляют собой понятия, связи изображены линиями.

Архитектура базы знаний включает в себя восемь групп (анатомическая локализация, диагноз, диагностический признак, диагностическое исследование, клинический признак лабораторное исследование, медикаментозное лечение и немедикаментозное лечение). Группа представляет собой совокупность понятий, имеющих общее назначение, например, клинический или диагностический признак. Отношения между понятиями определяют типы связей (выявление, лечение, локализация, осложнение, показание, признак, противопоказание, род-вид, синоним, сопутствие, фактор риска, часть-целое), которые могут быть одно- и двусторонними.

Совместно с экспертами эндоскопистами и хирургами путем очных обсуждений удалось согласовать 605 уникальных понятий (263 из которых – синонимы), выделенных исходно из клинических рекомендаций (табл. 1).

В табл. 1 представлен фрагмент номенклатуры понятий. Каждому понятию, в том числе синониму, присвоен уникальный идентификатор. Анализ табл. 1

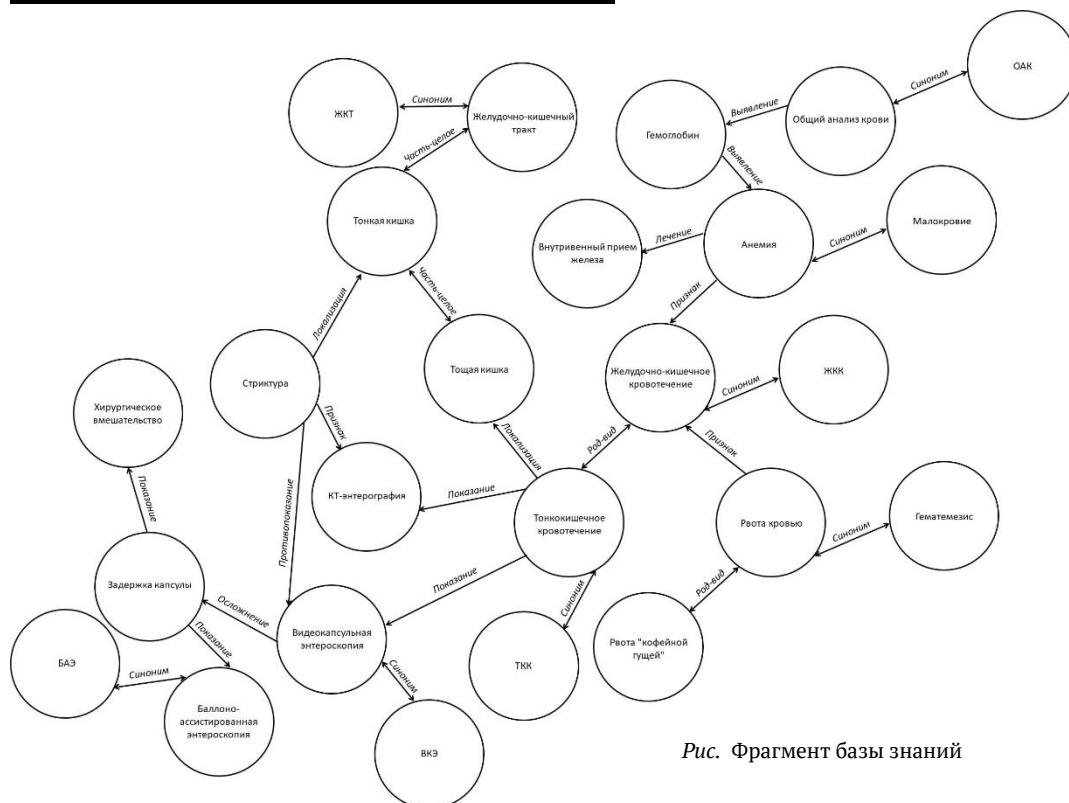


Рис. Фрагмент базы знаний

экспертами позволил расширить номенклатуру в части синонимов с 192 до 263. Каждое понятие отнесено к одной из 8 групп и имеет от одной до нескольких связей (табл. 2). Каждая связь согласована с экспертами на предмет верного соотношения.

Для снижения размерности графа часть информации вынесена в атрибуты, например, анемия, в зависимости от уровня гемоглобина, бывает легкой степени, средней и

тяжелой. Степени анемии указаны в атрибутах понятия «Анемия».

Выводы:

1. Разработана структура базы медицинских знаний в области желудочно-кишечных кровотечений неясного генеза, основанная на онтологической модели.
2. Из клинических рекомендаций выделены формализованные понятия.
3. Сформирована и валидирована база знаний диагностики и лечения пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями неясной этиологии, включающая в себя 605 уникальных понятий из 8 групп и 1762 связей.
4. В перспективе полученные данные могут быть использованы при построении алгоритма решений для диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений неясной этиологии, который ляжет в основу системы поддержки принятия врачебных решений.

Литература / References

1. Бudykina A.B., Kiselev K.B., Raizina S.E., Zarubina T.B., Fedorov E.D., Yudin O.I., Tikhomirova E.V. Онтология диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений с неустановленным источником. Материалы VII Международной конференции «Знания-Онтологии-Теории» (ЗОНТ-19), 7-11 октября 2019 г., Новосибирск, 2019. С. 88–95 / Budykina AV, Kiselev KV, Raizina SE, Zarubina TV, Fedorov ED, Yudin OI, Tikhomirova EV. Ontologiya diagnostiki i lecheniya zheludochno-kishechnykh krovotachenii s neustanovlennym istochnikom. Materialy VII Mezhdunarodnoy konferentsii «Znaniya-Ontologii-Teorii» (ZONT-19), 7-11 oktyabrya 2019 g. [Ontology of diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding with an unknown source. Proceedings of the VII International conference "Knowledge-Ontologies-Theories" (UMBRELLA-19), October 7-11, 2019]. Novosibirsk; 2019. Russian.
2. Домарев Л.В. Капсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки. Москва: ФГУ Институт Хирургии им. А.В. Вишневского, 2007 / Domarev LV. Kapsul'naya endoskopiya v diagnostike zabolevaniy tonkoy kishki [Capsule endoscopy in the diagnosis of small bowel diseases]. Moscow: FGU Insti-tut Khirurgii im. A.V. Vishnevskogo; 2007. Russian.
3. Зарубина Т.В., Кобринский Б.А. Медицинская информатика. Учебник. Москва: «ГЕОТАР-Медиа», 2016. 512 с. / Zarubina TV, Kobrinskiy BA. Meditsinskaya informatika. Uchebnik [Medical informatics. Textbook]. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2016. Russian.
4. Киселев К.В., Потехина А.В., Осяева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е. Разработка номенклатуры понятий для системы поддержки принятия врачебных решений в области диагностики стенокардии I-IV функциональных классов. Евразийский кардиологический журнал, 2018. №3. С. 14–19 / Kiselev KV, Potekhina AV, Osyayeva MK, Noeva EA, Vybo-rov ON, Zorin AV, Shvyrev SL, Martynyuk TV, Zarubi-na TV, Chazova IE. Razrabotka nomenklatury ponyatiy dlya sistemy podderzhki prinyatiya vrachebnykh resheniy v oblasti diagnostiki stenokardii I-IV funktsional'nykh klassov. Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Development of the nomenclature of concepts for the system of support of

medical decision-making in the field of diagnostics of angina of I-IV functional classes. Eurasian journal of cardiology]. 2018;3:14-9. Russian.

5. Руководство по скорой медицинской помощи при желудочно-кишечном кровотечении. Москва: Минздрав РФ, 2014 / Rukovodstvo po skoroy meditsinskoy pomoshchi pri zheludochno-kishechnom krovotechenii [Guidelines for emergency medical care for gastrointestinal bleeding]. Moscow: Minzdrav RF; 2014. Russian.

6. Стожок Е.В. Термин, понятие и значение // ОНБ. 2011. №1. С. 74–81 / Stozhok EV. Termin, ponyatie i znachenie [The term, the concept and importance of]. ONV. 2011;1:74-81. Russian.

7. Chu A., Ahn H., Halwan B., Kalmin B., Artifon E.L.A., Barkun A., Kumar A. A decision support system to facilitate management of patients with acute gastrointestinal bleeding // Artificial Intelligence in Medicine. 2008. Vol. 42, N3. P. 247–259. DOI: 10.1016/j.artmed.2007.10.003 / Chu A, Ahn H, Halwan B, Kalmin B, Artifon ELA, Barkun A, Kumar A. A decision support system to facilitate management of patients with acute gastrointestinal bleeding. Artificial Intelligence in Medicine. 2008;42(3):247-59. DOI: 10.1016/j.artmed.2007.10.003

8. Gerson L.B., Fidler J.L., Cave D.R., Leighton J.A. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding // The American Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 110, N9. P. 1265–1287. DOI: 10.1038/ajg.2015.246 / Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. The American Journal of Gastroenterology. 2015;110(9):1265-87. DOI: 10.1038/ajg.2015.246

9. Le Berre C., Sandborn W.J., Aridhi S., Devignes M.-D., Fournier L., Smail-Tabbone M., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058> / Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes M-D, Fournier L, Smail-Tabbone M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterology; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058>

10. Lewis B.S. Enteroscopy. Gastrointestinal Endoscopy Clin. Of NA, 2000. P. 101–113 / Lewis BS. Enteroscopy. Gastrointestinal Endoscopy Clin. Of NA; 2000.

11. Nawaz A. Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: diagnosis and management // Hospital Physician. 2001. P. 48–53 / Nawaz A. Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: diagnosis and management. Hospital Physician. 2001:48-53.

12. Pastor J., Adamek S. RozhlChir // Obscure gastrointestinal bleeding. 2013. Vol. 92, N. 8. P. 424–428 / Pastor J, Adamek S. RozhlChir. Obscure gastrointestinal bleeding. 2013;92(8):424-8.

13. Rondonotti E., Spada C., Adler S., May A., Despott E., Koulaouzidis A., Pennazio M. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review // Endoscopy. 2018. Vol. 50, N04. P. 423–446. DOI: 10.1055/a-0576-0566 / Rondonotti E, Spada C, Adler S, May A, Despott E, Koulaouzidis A, Pennazio M. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy. 2018;50(04):423-46. DOI: 10.1055/a-0576-0566.

14. Thomson M.A., Leton N., Belsha D. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Childhood // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015. Vol. 60, N 5. P. 632–636. DOI: 10.1097/mpg.0000000000000680 / Thomson MA, Leton N, Belsha D. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Childhood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015;60(5):632-6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000000680

15. Neo4j. Graph database management system [Electronic resource], [accessed may 03, 2020]. Available at: <https://neo4j.com/> / Neo4j. Graph database management system [Electronic resource], [accessed may 03, 2020]. Available at: <https://neo4j.com/>.

Библиографическая ссылка:

Будыкина А.В., Тихомирова Е.В., Киселев К.В., Зарубина Т.В., Раузина С.Е., Федоров Е.Д., Юдин О.И. Формализация знаний о желудочно-кишечном кровотечении неясного генеза для использования в интеллектуальных системах поддержки принятия врачебных решений // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 98–101. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16741.

Bibliographic reference:

Budykina AV, Tikhomirova EV, Kiselev KV, Zarubina TV, Raizina SE, Fedorov ED, Yudin OI. Formalizatsiya znaniy o zheludochno-kishechnom krovotechenii neyasnogo geneza dlya ispol'zovaniya v intellektual'nykh sistemakh podderzhki prinyatiya vrachebnykh resheniy [Formalization of knowledge about gastrointestinal bleeding of unknown origin for use in intelligent clinical decision support systems]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:98-101. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16741. Russian.

ЦИТОХРОМ C КАК ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ФЕРМЕНТ-ЛИПОПЕРОКСИДАЗА МИТОХОНДРИЙ

Л.А. РОМОДИН*, Ю.А. ВЛАДИМИРОВ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»,
ул. Академика Скрябина, д. 23, г. Москва, 109472, Россия, e-mail: rla2904@mail.ru

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: yuvlad@mail.ru

Аннотация. Ключевую роль при запуске апоптоза по митохондриальному пути играет цитохром C, который, образуя комплекс с фосфолипидами, приобретает пероксидазную активность. Вследствие катализируемой им пероксидазной реакции происходит разрушение мембран митохондрий. Это приводит к выходу различных проапоптотических факторов в цитоплазму клетки. **Цель работы** – изучение липопероксидазной активности комплекса цитохрома C с кардиолипином. **Материалы и методы исследования.** Использован метод активированной хемилюминесценции. **Результаты и их обсуждение.** До настоящего исследования никем не был оценен возможный вклад свободного негемового железа, которое может находиться в пробе, в хемилюминесценции системы комплекс цитохрома C с кардиолипином–перекись водорода. Нами установлено, что хемилюминесценция данной системы реально обусловлена именно активностью комплекса цитохрома C с кардиолипином, и метод активированной хемилюминесценции на самом деле подходит для его изучения. Также показана пероксидазная активность интактных митохондрий при сравнительном использовании двух активаторов хемилюминесценции: coumarin-334 и coumarin-525. Эти активаторы усиливают хемилюминесценцию, вызванную исключительно реакцией с участием липидных радикалов. Обнаруженная хемилюминесценция суспензии митохондрий в присутствии экзогенной перекиси водорода показывает, что живые митохондрии содержат компонент, обладающий липопероксидазной активностью. **Выводы.** Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что комплекс цитохрома C с кардиолипином проявляет свойства липопероксидазы не только в составе молекулярной модели *in vitro*, но и *in vivo*.

Ключевые слова: цитохром C, кардиолипин, комплекс цитохрома C с кардиолипином, хемилюминесценция, орто-фенантролин, этилендиаминтетраацетат пероксидазы хрена, апоптоз, перекись водорода, липопероксидазная реакция.

CYTOCHROME C AS A FACULTATIVE MITOCHONDRIA ENZYME-LIPOPEROXIDASE

L.A. ROMODIN*, Yu.A. VLADIMIROV**

*Federal state budgetary educational institution of higher education
Moscow state Academy of veterinary medicine and biotechnology-MBA named after K. I. Scriabin,
23, Academician Scriabin Str., Moscow, 109472, Russia, e-mail: rla2904@mail.ru

**Federal state budgetary educational institution of higher education "Lomonosov Moscow State University",
Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia, e-mail: yuvlad@mail.ru

Abstract. Many researchers consider a key role in initiation of apoptosis along the mitochondrial pathway to be enhanced by cytochrome c, one of the components of the mitochondrial respiratory chain, which acquires peroxidase activity by forming a complex with phospholipids. Mitochondrial membranes are destroyed affected by the peroxidase reaction catalyzed by this supra-molecular nanoparticle, resulting in the release of various pro-apoptotic factors into the cellular cytoplasm, ultimately leading to the development of an apoptosis pathway. The study of lipoperoxidase activity of the cytochrome c with cardiolipin complex is conducted via activated chemiluminescence. However, prior to this study, no assessment of the potential contribution of free non-heme iron, which can be inserted into the sample, into chemiluminescence of the system of cytochrome c complex with cardiolipin–hydrogen peroxide. It was found during the study process, that chemiluminescence of this system is indeed generated by the activity of the cytochrome c–cardiolipin complex, and the method of activated chemiluminescence is actually suitable for its study. We also showed peroxidase activity of intact mitochondria in the comparative application of two chemiluminescence activators: coumarin-334 and coumarin-525. These activators enhance chemiluminescence caused solely by a reaction involving lipid radicals. The detected chemiluminescence of a suspension of mitochondria in the presence of exogenous hydrogen peroxide shows that living mitochondria contain a component with lipoperoxidase activity. This suggests that the cytochrome c–cardiolipin complex exhibits lipoperoxidase properties not only in the molecular model *in vitro*, but also *in vivo*.

Keywords: cytochrome c, cardiolipin, cytochrome c-cardiolipin complex, chemiluminescence, ortho-phenanthroline, ethylenediaminetetraacetate, horseradish peroxidase apoptosis, hydrogen peroxide, lipoperoxidase reaction.

Введение. Комплекс цитохрома C с кардиолипином (ЦитС-КЛ) играет основополагающую роль при запуске апоптоза по внутреннему, митохондриальному типу, вследствие липопероксидазной активности цитохрома C (ЦитС), которую он приобретает вследствие изменения конформации под действием молекул кардиолипина [5]. Главная функция ЦитС –

перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий [14], кроме того, свободный ЦитС, оказавшись в цитозоле, запускает каспазный каскад реакций апоптоза [16]. Эти две функции ЦитС выполняет, не связываясь с фосфолипидами. Липопероксидазную активность молекула ЦитС приобретает исключительно после изменения конформации в результате

образования комплекса с фосфолипидами, прежде всего кардиолипином [5,7]. Поэтому ЦитС нельзя считать классической пероксидазой по типу *пероксидазы хрена* (ПХ), миелопероксидазы и т.п. ЦитС больше подойдёт термин «факультативная пероксидаза», обозначающий, что данный белок в нативном состоянии не обладает пероксидазной активностью, а приобретает её лишь при определенных условиях. В живой клетке этим условием является его связывание с кардиолипином.

Липопероксидазную активность ЦитС-КЛ изучают методом регистрации *хемилюминесценции* (ХЛ) – сверхслабого свечения в видимой области спектра, возникающего в результате протекания свободнорадикальных реакций [3,10]. Но заметим, что ХЛ-сигнал, фиксируемый при изучении свойств ЦитС-КЛ, ещё не говорит, строго говоря, о липопероксидазной активности ЦитС-КЛ: ведь в образце может протекать радикальное окисление липидов в результате реакции Фентона, катализируемой свободными ионами железа [8]. Этот процесс, к слову, является ключевым фактором при запуске ферроптоза – некрозоподобной запрограммированной гибели клеток [12], впервые описанной в 2012 году в работе [13]. Поэтому появляется необходимость проверки возможной роли свободного (не входящего в гем ЦитС) железа в ХЛ системы, в которой присутствует ЦитС-КЛ. Имеются данные, о разрушении ЦитС при действии перекиси водорода [6] и липидных гидроперекисей [2], что говорит о возможности участия вышедших из гема катионов Fe^{2+} в наблюдаемой ХЛ изучаемой системы. Поэтому нами было проведено исследование с целью оценки возможной роли негемового железа в ХЛ системы ЦитС-кардиолипин.

При решении данной задачи целесообразно также оценить липопероксидазную активность интактных митохондрий. Это нужно для того, чтобы удостовериться в том, что ЦитС-КЛ проявляет липопероксидазные свойства не только *in vitro*, в составе молекулярной модели, но и внутри живой митохондрии.

Экспериментальные методики исследования. Исследования по измерению ХЛ проводились на хемилюминометре «Lum-5773» фирмы ООО «ДИ-Софт» (Россия), подключённом к компьютеру с программным обеспечением «PowerGraph». Перед началом каждой серии измерений хемилюминометр калибровался по ураниловому стеклу.

Влияние о-фенантролина и ЭДТА на ХЛ в системе ионы Fe^{2+} – соевый лецитин. В пустую кювету мы добавляли 50 мкл 2 мМ железного купороса ($FeSO_4$) и 50 мкл раствора орто-фенантролина или ЭДТА различных концентраций и начинали регистрацию ХЛ. Через 30 секунд в кювету хемилюминометра мы добавляли 800 мкл раствора, содержащего 25 мкл 1 мМ метанольного раствора С-334 и 775 мкл 20 мМ фосфатного буфера. На 60-ой секунде регистрации ХЛ мы добавляли 200 мкл раствора соевого лецитина концентрацией 10 мг/мл. Далее регистрировали свечение в течение необходимого времени.

Влияние о-фенантролина и EDTA на ХЛ в системе

ПХ – соевый лецитин. В пустую кювету мы добавляли 50 мкл 210 мкМ ПХ и 50 мкл раствора орто-фенантролина или ЭДТА и начинали регистрацию ХЛ. Через 30 секунд в кювету мы добавляли 800 мкл раствора, содержащего 25 мкл 1 мМ метанольного раствора С-334 и 775 мкл 20 мМ фосфатного буфера. На 60-ой секунде регистрации ХЛ мы добавляли 200 мкл раствора соевого лецитина концентрацией 10 мг/мл. Далее регистрировали свечение в течение необходимого времени.

Влияние о-фенантролина и ЭДТА на ХЛ в системе цитохром С – бычий кардиолипин. В пустую кювету хемилюминометра мы добавляли 50 мкл 210 мкМ ЦитС и 50 мкл растворов орто-фенантролин или ЭДТА различных концентраций и начинали регистрацию хемилюминесценции. Через 30 секунд в кювету мы добавляли 800 мкл раствора, содержащего 25 мкл 1 мМ метанольного раствора С-334 и 775 мкл 20 мМ фосфатного буфера. На 60-ой секунде регистрации ХЛ мы добавляли 100 мкл 6,6 мМ бычьего кардиолипина. Далее регистрировали свечение в течение необходимого времени.

Изучение хемилюминесценции суспензии митохондрий под действием перекиси водорода в присутствии азида натрия. В пустую кювету хемилюминометра мы добавляли 920 мкл суспензии митохондрий, выделенных по описанной ниже методике. Примерно через 230 секунд в кювету мы добавляли 800 мкл раствора, содержащего 25 мкл 1 мМ метанольного раствора С-334 или С-525 или 25 мкл метанола (при измерении собственной ХЛ); примерно на 500 секунде регистрации ХЛ мы добавляли 5 мкл перекиси водорода; на 750-ой секунде мы добавляли 50 мкл 2 мМ азида натрия, после чего на 900-ой секунде от момента начала регистрации ХЛ мы добавляли ещё 5 мкл перекиси водорода. Далее регистрировали ХЛ в течение необходимого времени.

Выделение митохондрий из печени крыс. Митохондрии для исследования мы выделяли из печени самцов крыс линии Wistar, массой (275 ± 25) г. Эвтаназия осуществлялась методом удушения крысы углекислым газом. Образец печени массой около 4 г промывался в буфере выделения (10 мМ HEPES, 1 мМ ЭДТА, 70 мМ сахараза и 200 мМ маннитол, pH 7,5), после чего гомогенизировался в 40 мл буфера выделения в присутствии 1 мг/мл дилипидированного бычьего сывороточного альбумина. Далее гомогенат был подвержен центрифугированию при 600 G в течение 5 минут, после чего отобранная надосадочная жидкость центрифугировалась ещё 10 минут при 11000 G, а полученный после этого осадок ресуспензировался в 40 мл буфера выделения. Полученная суспензия снова центрифугировалась в течение 5 минут при 600 G с последующим 10-минутным центрифугированием надосадочной жидкости при 11000 G. После полученный осадок мы ресуспензировали в буфере хранения (10 мМ HEPES, 250 мМ сахараза, 1 мМ АТФ, 0,08 мМ АДФ, 5 мМ сукцината натрия и 2 мМ KH_2PO_4 , pH 7,5) при температуре 0–4 °C на льду.

Результаты и их обсуждение. *Определение возможной роли негемового железа в хемилюминесценции ЦитС-КЛ.* Для того, чтобы удостовериться, что данные по пероксидазной активности ЦитС-КЛ, полученные методом измерения ХЛ достоверны, нами была изучена возможная роль негемового железа в хемилюминесценции системы ЦитС–кардиолипин путём регистрации ХЛ трёх систем: соевый лецитин–ионы Fe^{2+} , соевый лецитин–ПХ, ЦитС–кардиолипин, – в присутствии комплексонов на железо (*о*-фенантролина и ЭДТА), взятых в различных концентрациях. Из графиков на рис. 1* чётко видно, что *о*-фенантролин и ЭДТА подавляют Fe^{2+} -индуцированную ХЛ, не подавляя её в системе соевый лецитин–ПХ и ЦитС–кардиолипин.

Изучение липопероксидазной активности митохондрий из печени крысы Rattus norvegicus линии Wistar. В предыдущих работах по изучению липопероксидазной активности ЦитС-КЛ эксперименты ставились на молекулярных моделях, *in vitro*. На наш взгляд, имеет место необходимость провести ХЛ-исследование липопероксидазной активности митохондрий, т.к. обнаружение их ХЛ в присутствии экзогенной перекиси водорода говорило бы о наличии в них компонента, который проявляет пероксидазную активность, каковым и является ЦитС-КЛ.

Результаты эксперимента представлены на рис. 2. После первого внесения H_2O_2 видна быстроспадающаяся вспышка с более высокой амплитудой в пробе с кумарином С-334 или С-525 (чёрные кривые) в сравнении с пробой, не содержащей производного кумарина (красная кривая). Это свидетельствует об обусловленности этой вспышки именно реакцией с участием липидных радикалов, так как С-334 и С-525 – специфические активаторы именно на них. По завершении этой вспышки мы добавили в систему азид натрия, а после этого – перекись водорода в количестве, равном добавленному в первый раз. При этом вспышка ХЛ стала продолжительнее во времени и выше по амплитуде в сравнении с первой вспышкой, как в пробах, содержащих активатор ХЛ, так и в пробе без него.

Более выраженная ХЛ в присутствии азид натрия обусловлено его действием по подавлению митохондриальных каталаз, вследствие чего они не могли разлагать перекись водорода, которая уже целиком шла на участие в реакции разложения, катализируемую ЦитС-КЛ с параллельным образованием радикалов липидов.

Отметим различие формы ХЛ-кривых в присутствии С-334 (рис. 2А) и С-525 (рис. 2Б). Возможно, это обусловлено тем, что С-525 имеет в своей структуре бензимидазольную группировку, которая обуславливает проявление им антиоксидантных свойств [15].

Определение возможной роли негемового железа в хемилюминесценции ЦитС-КЛ. Подозрение на то, что наблюдаемая нами ХЛ в системе ЦитС–кардиолипин, может быть обусловлена ионами Fe^{2+} , – появилось у нас вследствие того, что кинетика ХЛ в присутствии

ЦитС-КЛ оказалась схожей с кинетикой в системе, где ХЛ запускалась ионами Fe^{2+} [1]. Кроме того, в пользу возможности участия ионов Fe^{2+} в наблюдаемой ХЛ выступают литературные данные о разрушении ЦитС под влиянием перекиси водорода H_2O_2 [6] и липидных гидроперекисей [2].

Возможность вклада негемового железа в ХЛ, наблюдаемого в системе ЦитС–кардиолипин в настоящей работе определяли, сравнивая то, как влияли комплексоны на железо (*о*-фенантролин и ЭДТА) на ХЛ в присутствии липидного субстрата (соевого лецитина), запускаемую ионами Fe^{2+} или ПХ, с тем, как те же комплексоны влияли на ХЛ, наблюдаемую в системе ЦитС–кардиолипин. Предполагалось, что комплексоны будут подавлять запускаемую свободными катионами Fe^{2+} ХЛ, и не будут подавлять её в случае ферментативной квазилипоксигеназной реакции.

Заметим, что концентрации ПХ и ЦитС были одинаковыми (10 мкМ), а концентрация Fe^{2+} при этом была равна 91 мкМ. Выбор такой концентрации Fe^{2+} обусловлен тем, что при ней наблюдается примерно такая амплитуда ХЛ, какую обеспечивают ПХ и ЦитС при концентрациях 10 мкМ: липоксигеназный эффект от свободных катионов Fe^{2+} почти в 10 раз меньше, чем от пероксидаз, а поскольку ПХ является классической пероксидазой, то сходство ХЛ систем ЦитС–кардиолипин и соевый ПХ–лецитин можно вполне считать доказательством того, что ЦитС-КЛ функционально является пероксидазой.

Из ХЛ-кривых на рис. 1 следует, что и ЭДТА, и *о*-фенантролин дозозависимо подавляют индуцированную свободными катионами Fe^{2+} ХЛ. Но при этом те же концентрации этих комплексонов не подавляют ХЛ, индуцированную ЦитС-КЛ ПХ. ПХ – это классическая пероксидаза, поэтому наблюдаемую в её присутствии ХЛ рассматривать как ХЛ, обусловленную именно ферментом-пероксидазой, а не свободными катионами Fe^{2+} . Поэтому то, что *о*-фенантролин и ЭДТА не подавляют ХЛ в системе ЦитС–кардиолипин аналогично системе ПХ–лецитин, на наш взгляд, можно считать достаточным доказательством того, что ХЛ в системе ЦитС–кардиолипин обусловлена именно активностью комплекса ЦитС-КЛ, а не действием свободных катионов Fe^{2+} , которые могли бы появиться в системе вследствие, к примеру, разрушения препарата ЦитС во время хранения.

Изучение липопероксидазной активности в изолированных митохондриях печени крысы Rattus norvegicus линии Wistar. Нами ставилась цель проверить, обладают ли митохондрии липопероксидазной активностью, описанными нами на молекулярной модели – системе ЦитС–кардиолипин, что означало бы то, что описанные нами эффекты для ЦитС-КЛ *in vitro* имеют место и *in vivo*.

Наличие квазилипоксигеназной активности проявляется в ХЛ без присутствия в системе перекиси водорода или при низких её концентрациях, липопероксидазной – в ХЛ при высоких концентрациях H_2O_2

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

[9]. Стоит отметить, что наличие неактивированной ХЛ митохондрий было обнаружено ещё в 1960-х годах Ю.А. Владимировым и О.Ф. Львовой, причем сила свечения коррелировала, по данным авторов [3,4,11] со способностью митохондрий к окислительному фосфорилированию. Предложенным объяснением спонтанной собственной ХЛ митохондрий был недостаток ферментов, катализирующих β -окисление жирных кислот, приводящий к прямому их окислению молекулярным кислородом, что ведёт к образованию перекисей липидов с дальнейшим испусканием ими квантов света [4]. Но также вполне возможно, что эта ХЛ – результат липоксигеназной активности ЦитС-КЛ, находящимся в митохондриях.

Выводы:

1. Установлена обусловленность ХЛ в системе ЦитС-КЛ–перекись водорода липоксигеназной и липопероксидазной активностью ЦитС-КЛ, а не действием свободных катионов Fe^{2+} .

2. Показана липопероксидазная активность митохондрий, усиливающаяся в присутствии азидата натрия, что вероятнее всего, вызвано подавлением активности митохондриальных каталаз.

Литература / References

1. Васильева О.В., Любичский О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Совместное действие флавоноидов, аскорбата и альфа-токоферола на Fe^{2+} -индуцированное окисление фосфолипидных липосом // Биологические мембраны. 2000. Т. 17, №1. С. 42–49 / Vasil'eva OV, Lyubitskiy OB, Klebanov GI, Vladimirov YuA. Sovmestnoe deystvie flavonoidov, askorbata i al'fatokoferola na Fe^{2+} -indutsiroannoe okislenie fosfolipidnykh liposom [Combined effect of flavonoids, ascorbate and alpha-tocopherol on Fe^{2+} -induced oxidation of phospholipid liposomes]. Biologicheskie membrany. 2000;17(1):42-9. Russian.
2. Викулина А.С. Пероксидация липидов под действием цитохрома с и его комплекса с анионными липидами и её роль в апоптозе. Дисс. к.б.н. М., 2015 / Vikulina AS. Peroksidatsiya lipidov pod deystviem tsitokhroma s i ego kompleksa s anionnymi lipidami i ee rol' v apoptoze [Lipid peroxidation under the action of cytochrome c and its complex with anionic lipids and its role in apoptosis] [dissertation]. Moscow; 2015. Russian.
3. Владимиров Ю.А., Львова О.Ф. Изучение сверхслабых свечений гомогенатов и кашицы печени. Биофизика клетки. М.: Наука, 1965. С. 74–83 / Vladimirov YuA, L'vova OF. Izuchenie sverkhslabykh svecheniy gomogenatov i kashitsy pecheni. Biofizika kletki [Study of ultra-weak luminescence of liver homogenates and mush. Biophysics of the cell]. Moscow: Nauka; 1965. Russian.
4. Владимиров Ю.А., Львова О.Ф., Черемисина З.П. Сверхслабое свечение митохондрий и его связь с ферментативным окислением липидов // Биохимия. 1966. Т. 31, №3. С. 507–514 / Vladimirov YuA, L'vova OF, Cheremisina ZP. Sverkhslaboe svechenie mitokhondriy i ego svyaz' s fermentativnym okisleniem lipidov [Super-weak luminescence of mitochondria and its relation to enzymatic oxidation of lipids]. Biokhimiya. 1966;31(3):507-14. Russian.
5. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома с с кардиолипином. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, №10. С. 1391–1404 / Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Alekseev AV. Molekulyarnye mekhanizmy apoptoza. Struktura kompleksa tsitokhroma s s kardioliolinom. Obzor [Molecular mechanisms of apoptosis. Structure of the cytochrome c complex with cardiolipin. Review]. Biokhimiya. 2013;78(10):1391-404. Russian.
6. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю.,

Новиков А.А., Брусничкин А., Осипов А.Н., Каган В.Е. Кардиолипин активует пероксидазную активность цитохрома с, потому что увеличивает доступность гема для H_2O_2 // Биохимия. 2006. Т. 71, №9. С. 1225–1233 / Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Izmaylov DYU, Novikov AA, Brusnichkin A, Osipov AN, Kagan VE. Kardioliplin aktiviruet peroksidaznyuyu aktivnost' tsitokhroma s, potomu chto uvelichivaet dostupnost' gema dlya H_2O_2 [Cardiolipin activates cytochrome C peroxidase activity because it increases heme availability for H_2O_2]. Biokhimiya. 2006;71(9):1225-33. Russian.

7. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю., Новиков А.А., Брусничкин А., Осипов А.Н., Каган В.Е. Механизм активации пероксидазной активности цитохрома с кардиолипином // Биохимия. 2006. Т. 91, №9. С. 1215–1224 / Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Izmaylov DYU, Novikov AA, Brusnichkin A, Osipov AN, Kagan VE. Mekhanizm aktivatsii peroksidaznoy aktivnosti tsitokhroma s kardioliolinom [The mechanism of activation of the peroxidase activity of cytochrome C cardiolipin]. Biokhimiya. 2006;91(9):1215-24. Russian.

8. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 140–151 / Dizregulyatsionnaya patologiya: Rukovodstvo dlya vrachey i biologov. pod. red. GN Kryzhanovskogo [Dysregulatory pathology: a Guide for doctors and biologists. ed. Mr. Kryzhanovskiy]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.

9. Дёмин Е.М., Измайлов Д.Ю., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Регуляция радикал-зависимой стадии апоптоза с помощью антиоксидантов. Научный Симпозиум с международным участием Проблемы медицинской биофизики. Москва: факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, 2012 / Demin EM, Izmaylov DYU, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Regulyatsiya radikal-zavisimoy stadii apoptoza s pomoshch'yu antioksidantov. Nauchnyy Simpozium s mezhdunarodnym uchastiem Problemy meditsinskoй biofiziki [Regulation of the radical-dependent stage of apoptosis using antioxidants. Scientific Symposium with international participation Problems of medical Biophysics]. Moscow: fakul'tet fundamental'noy meditsiny MGU imeni M.V. Lomonosova; 2012. Russian.

10. Журавлёв А.И. Квантовая биофизика животных и человека: Учеб. пособие. 3-е изд-е. М.: МГАВМиБ, 2009. 474 с. / Zhuravlev AI. Kvantovaya biofizika zhivotnykh i cheloveka: Ucheb. posobie. 3-e izd-e [Quantum Biophysics of animals and humans: Textbook. 3rd ed]. Moscow: MGAVMiB; 2009. Russian.

11. Львова О.Ф., Владимиров Ю.А. Хемилиюминесценция митохондрий и её связь с биохимическими процессами // Труды МОИП. 1966. №16. С. 214–217 / L'vova OF, Vladimirov YuA. Khemilyuminesentsiya mitokhondriy i ee svyaz' s biokhimicheskimi protsessami [Chemiluminescence of mitochondria and its relation to biochemical processes]. Trudy MOIP. 1966;16:214-7. Russian.

12. Chen G., Guo G., Zhou X., Chen H. Potential mechanism of ferroptosis in pancreatic cancer // Oncol Lett. 2020. Vol. 19, N1. P. 579–587 / Chen G, Guo G, Zhou X, Chen H. Potential mechanism of ferroptosis in pancreatic cancer. Oncol Lett. 2020;19(1):579-87.

13. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., Patel D.N., Bauer A.J. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // Cell. 2012. Vol. 149, N5. P. 1060–1072 / Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149(5):1060-72.

14. Heineman W.R., Norris B.J., Goelz J.F. Measurement of enzyme E' values by optically transparent thin layer electrochemical cells // Anal Chem. 1975. Vol. 47, N1. P. 79–84 / Heineman WR, Norris BJ, Goelz JF. Measurement of enzyme E' values by optically transparent thin layer electrochemical cells. Anal Chem. 1975;47(1):79-84.

15. Jiang J., Bakan A., Kapralov A.A., Silva K.I., Huang Z., Amoscato A.A., Peterson J., Garapati V.K. Designing inhibitors of cytochrome c/cardiolipin peroxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids // Free Radic Biol Med. 2014. Vol. 71. P. 221–230 / Jiang J, Bakan A, Kapralov AA, Silva K, Huang Z, Amoscato AA, Peterson J, Garapati VK. Designing inhibitors of cytochrome c/cardiolipin peroxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids. Free Radic Biol Med. 2014;71:221-30.

16. Liu X., Kim C.N., Yang J., Jemmerson R., Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c // Cell. 1996. Vol. 86, N1. P. 147–157 / Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. Cell. 1996;86(1):147-57.

Библиографическая ссылка:

Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А. Цитохром С как факультативный фермент-липопероксидаза митохондрий // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 102–105. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16679.

Bibliographic reference:

Romodina LA, Vladimirov YuA. Tsitokhrom C kak fakul'tativnyy ferment-lipoperoksidaza mitokhondriy [Cytochrome c as a facultative mitochondria enzyme-liperoxidase]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:102-105. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16679. Russian.

АЛГОРИТМЫ СЕГМЕНТАЦИИ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ КОЖИ

К.М. ПАРАСКЕВОПУЛО, А.Н. НАРКЕВИЧ, К.А. ВИНОГРАДОВ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия, e-mail: konstparaskevopulo@gmail.com

Аннотация. Целью данного исследования явилось изучение возможности применения алгоритмов сегментации для выделения объектов на дерматоскопических цифровых изображениях. **Материалы и методы исследования.** В работе использованы три алгоритма выделения объектов на цифровом изображении. Исследование проводилось на 3000 дерматоскопических изображениях базы данных *The International Skin Image Collaboration*. В первую очередь в работе с данными изображениями применялись два алгоритма, для которых необходимо указать предполагаемый центр объекта, так как они требуют меньшего количества вычислительных операций и времени на работу с изображениями. Алгоритм сегментации, для которого требуется обвести контур объекта использовался лишь в крайних случаях, когда полученные результаты выделения объектов при помощи предыдущих алгоритмов не соответствовали объекту на исходном цифровом изображении кожи. **Результаты и их обсуждение.** По полученным результатам исследования было установлено, что алгоритм сегментации, основанный на расчете среднего арифметического цветов и яркости изображения, позволяет выделить объект на 2407 (80,23%), из взятых в выборку, цифровых изображений кожи. **Заключение.** Предложенный алгоритм сегментации дерматоскопических цифровых изображений может быть использован при разработке интеллектуальных систем поддержки принятия решения медицинскими работниками для диагностики злокачественных новообразований кожи.

Ключевые слова: сегментация изображений, цифровые изображения кожи, дерматоскопия, автоматическая обработка, злокачественные новообразования кожи.

SEGMENTATION ALGORITHMS FOR OBJECTS HIGHLIGHTING IN DIGITAL SKIN IMAGES

K.M. PARASKEVOPULO, A.N. NARKEVICH, K.A. VINOGRADOV

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetski,
Partisan Zheleznyak str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: konstparaskevopulo@gmail.com*

Abstract. Research purpose is to study the application possibilities of segmentation algorithms for objects highlighting in dermoscopic digital images. In this study were used three algorithms of object revealing in images. **Materials and methods.** For this study was used International Skin Imaging Collaboration database including 3000 dermoscopic images. To use two algorithms requires an indication of the center of the object. To use the third algorithm requires the selection of the contour of an object. Algorithms, which require an indication of supposed center of the object, were used primarily because these algorithms are fast in image processing using a few computational operations. An algorithm, that requires the selection of the contour of an object, was used last when the other algorithms did not select the object. **Results and discussion.** The result of the study showed that segmentation algorithm based on the calculation of the arithmetic mean of brightness and colors allows selecting an object in 2407 (80.23%) skin images in the database. **Conclusion.** The proposed dermoscopic digital images segmentation algorithm can be used in development of intellectual systems of physician decision support for skin cancer diagnosing.

Keywords: image segmentation, digital skin images, dermatoscopy, automatic processing, skin cancer.

Введение. В настоящее время для преинвазивной диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) кожи врачи активно используют дерматоскопию – метод визуального оценивания кожных поражений, который требует высокой квалификации специалиста [8]. При диагностике ЗНО кожи количество врачебных ошибок варьирует от 18 до 81%, и даже при проведении гистологических исследований может быть установлено от 20 до 30% ошибочных диагнозов [3], что приводит к неправильному ведению, а также к позднему началу лечения пациентов.

С учетом такой статистики, а также при росте заболеваемости ЗНО кожи в России [6], создание интеллектуальной информационной системы для распознавания ЗНО на цифровых изображениях кожи, как системы поддержки принятия решений медицинскими работниками, для ранней диагностики заболевания, а также снижения вероятности постановки неправильного диагноза, является крайне актуальной

задачей.

Для решения данной задачи в первую очередь необходимо разработать алгоритм, который позволит выделить изучаемый объект на цифровом изображении кожи и исключить участки, не имеющие ценность в дальнейшем анализе. Во многих областях медицины уже ведутся разработки алгоритмов сегментации для работы с диагностическими изображениями. Например, их применение для выделения объектов можно наблюдать: на изображениях кровеносных сосудов глазного дна [5], на компьютерных томографических изображениях органов брюшной полости [1], а также в ангиографии коронарных сосудов [9] и в ультразвуковой диагностике блока бедренного нерва [10].

Цель исследования – изучение возможности применения алгоритмов сегментации для выделения объектов на дерматоскопических цифровых изображениях.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования использовалась база данных *The International Skin Image Collaboration (ISIC)*. Выборочная база данных содержала 3000 цифровых изображений кожи с гистологически подтвержденным наличием или отсутствием ЗНО. Минимальное разрешение изображений в базе 600×450 пикселей, а максимальное – 6780×4480. Чтобы устранить возможное влияние различий разрешения изображений на качество сегментации, было решено привести его значение у всех изображений к разрешению 800×600 пикселей.

В данной работе изучалась возможность применения трех алгоритмов сегментации, для двух из которых требуется указание координат центра объекта (рис. 1), а для одного – обведение контура объекта (рис. 2).

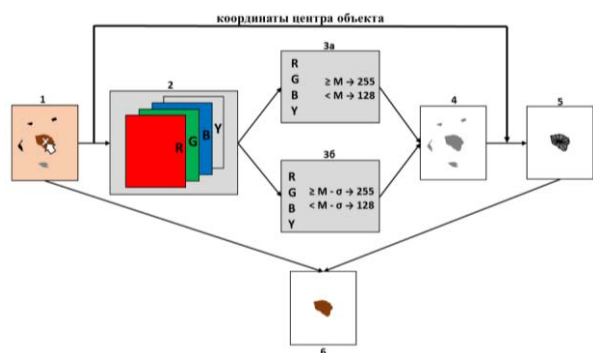


Рис. 1. Схема выделения объекта алгоритмами сегментации с указанием координат центра объекта: 1 – указание центра объекта на исходном изображении; 2 – представление изображения в цветовой схеме RGB, расчет яркости; 3 – бинаризация алгоритмом, основанным на расчете среднего арифметического значения цветов и яркости (а); основанным на расчете среднего арифметического и стандартного отклонения (б). 4 – применение медианного фильтра; 5 – выделение пикселей объекта, координаты центра которого были указаны; 6 – получение выделенного объекта

В процессе исследования в первую очередь производилась попытка сегментации используемых изображений алгоритмом, основанным на расчете среднего арифметического значения цветов и яркости изображения, так как он с точки зрения вычислений быстрее остальных алгоритмов при работе с изображением и более прост в применении для пользователя. Реализация данного алгоритма требует минимального участия пользователя в виде указания визуального центра выделяемого объекта. Не требуется указание истинного центра, а требуется указать лишь предполагаемый пользователем центр.

После указания координат центра объекта, цифровое изображение кожи представляется в виде цветовой модели RGB, где каждый пиксель анализируемого изображения имеет значение интенсивности красного (R), зелёного (G) и синего (B) цвета. Помимо этого, дополнительно определяются значения яркости (Y) пикселей изображения по формуле [4]:

$$Y = 0,299 \times R + 0,587 \times G + 0,114 \times B, \quad (1)$$

где, Y – значение яркости пикселя, R, G, B – значения интенсивности красного, зеленого и синего цвета пикселя.

Таким образом, сегментируемое изображение представляется в виде 4 каналов: красного, зеленого, синего и яркости.

На следующем этапе полученные значения яркости каждого пикселя, а также интенсивности красного, зеленого и синего цвета, используются в расчете средних арифметических значений каждого канала для всего изображения.

Далее производится бинаризация изображения, которая заключается в том, что пикселям, у которых рассчитанные интенсивности цветов и яркость равны или больше средних арифметических значений данных параметров изображения, присваивается белый цвет, а если хоть один из параметров меньше – серый.

На следующем этапе изображение, которое получено в результате бинаризации, обрабатывается при помощи медианного фильтра для получения границ объектов с меньшими искажениями [7]. Четвертый этап сегментации, заключается в том, что из центра объекта, который был указан на исходном изображении, под различным углом строятся лучи, которые заканчиваются в месте перехода цвета пикселя в белый цвет. Таким образом определяются координаты границ объекта.

На последнем этапе сегментации с исходного изображения вырезается объект ограниченный полученными на предыдущем этапе координатами границ.

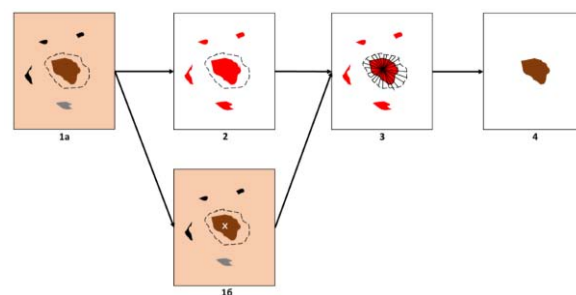


Рис. 2. Схема сегментации изображения кожи с выделением контура объекта; 1 – исходное изображение после обведения контура объекта (а); с рассчитанным центром объекта относительно контура (б); 2 – применение медианного фильтра на контрастированном изображении; 3 – выделение пикселей с низкой интенсивностью цвета; 4 – вырезанный из исходного изображения объект

В случае, когда объект выделенный представленным алгоритмом, визуально не соответствовал тому объекту, который был на исходном изображении, тогда применялся алгоритм с расчетом среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, для которого требуются дополнительные расчеты и, следовательно, время на обработку изображения. В отличие от первого алгоритма сегментации, значения интенсивности цветов и яркости пикселя сравниваются с разницей между средним арифмети-

ческим и среднеквадратичным отклонением значений яркости и цветов изображения. Несмотря на то, что такой подход увеличивает время реализации алгоритма, включение в процесс сегментации стандартного отклонения позволяет повысить значимость цвета кожи, на котором находится образование, для успешной сегментации объекта.

В случае, когда и вторым алгоритмом не удавалось выделить объект, тогда использовался алгоритм сегментации с обводкой контура объекта на цифровом изображении кожи, который уступает остальным алгоритмам, сравниваемым в этой работе, как по времени, которое затрачивается на обработку изображения, так и в удобстве применения пользователем.

Выделение объектов также осуществлялось поэтапно:

1. Определение координат центра объекта по средним координатам пикселей обводки.

2. Максимальное контрастирование изображения и обработка медианным фильтром, чтобы получить различимые границы объекта.

3. Формирование от границ контура к центру воображаемых лучей. По ходу каждого луча оценивается изменение цвета. Если значение цвета меняется, то пиксель, на котором произошло изменение, считается границей объекта.

4. Получение с исходного изображения объекта ограниченного полученными на предыдущем этапе координатами границ.

Оценка качества сегментации производилась наиболее широко используемым в подобных задачах субъективным методом [2]. Считалось, что результат был качественным только тогда, когда изображение, полученное после сегментации, содержит только один объект с границами, как и на исходном изображении, а также когда вокруг объекта не было выделено слишком больших участков кожи.

Результаты и их обсуждение. В результате сегментации 3000 цифровых изображений кожи, объект был выделен хотя бы одним из трёх сравниваемых алгоритмов на 2944 изображениях (98,13%). В табл. представлены результаты выделения объектов на цифровых изображениях кожи.

Таблица

Результаты выделения объектов на цифровых изображениях кожи

Алгоритм сегментации	Количество цифровых изображений кожи	Процент цифровых изображений кожи
С расчетом среднего арифметического	2407	80,23
С расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения	158	5,27
С обведением контуров объекта	379	12,63
Не удалось выделить объект ни одним из алгоритмов	56	1,87
Всего	3000	100,00

С помощью алгоритма сегментации, который основан на расчете среднего арифметического цветов и яркости изображения, удалось выделить объект на 2407 (80,23%) цифровых изображениях кожи.

Алгоритм сегментации с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения цветов и яркости изображения применялся реже всех. Это связано с тем, что если не удастся выделить объект первым алгоритмом, то в большинстве случаев и данный алгоритм не позволял получить хороший результат. Его применение обосновано тем, что иногда в результате выделения объекта первым алгоритмом на изображении оставались большие участки кожи, которые не имеют ценность в дальнейшем анализе.

Алгоритм с обведением контуров объекта показал хорошие результаты на 379 (12,63%) цифровых изображениях кожи. Причина, по которой приходилось применять данный алгоритм сегментации, заключается в том, что некоторые объекты имеют неоднородную структуру на изображении: «засвеченные» участки ближе к центру, волосы, перекрывающие объект, а также выделение объекта врачом при помощи ручки.

На рис. 3 представлены примеры результатов выделения объектов каждым из алгоритмов сегментации.

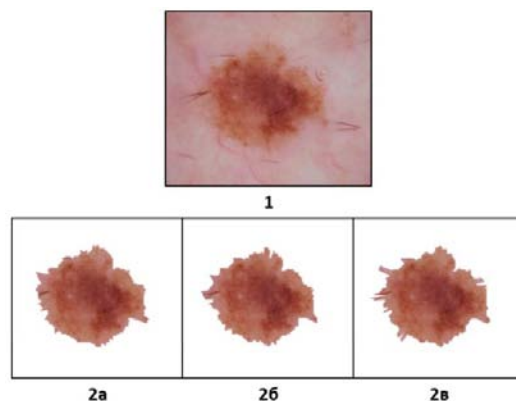


Рис. 3. Результаты применения алгоритмов сегментации: 1 – исходное изображение; 2 – выделенный объект алгоритмом, основанном на расчете среднего арифметического значения цветов и яркости (а); на расчете среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения (б); с обведением контура объекта (в)

Не удалось выделить объект на 56 (1,87%) цифровых изображениях кожи, так как объект на этих изображениях имеет такую же интенсивность каждого параметра из цветовой схемы RGB и значение яркости, как и окружающая его кожа, либо объект перекрывается большим количеством волос. Примеры изображений, на которых не получилось выделить объект ни одним из алгоритмов, представлены на рис. 4.

Выводы. Результаты исследования показали, что описанные алгоритмы позволяют выделить 98,13% объектов на разнообразных дерматоскопических изображениях. При этом, алгоритм основанный

на расчете среднего арифметического значений цветов и яркости изображения позволяет выделить объект на большей части изображений (80,23%). Данный алгоритм среди представленных требует наименьших вычислительных затрат и наименьшего участия человека.

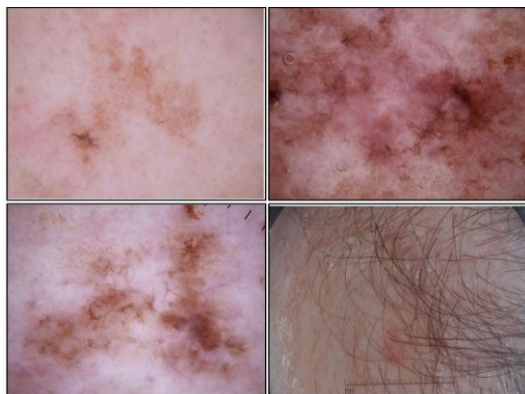


Рис. 4. Дерматоскопические изображения, на которых не удалось выделить объект ни одним из сравниваемых алгоритмов сегментации

Таким образом, представленные в работе алгоритмы выделения объектов на цифровых дерматоскопических изображениях кожи могут применяться для разработки систем автоматизированного анализа таких изображений с целью совершенствования визуальной диагностики ЗНО кожи. При этом, наиболее эффективным является алгоритм, основанный на расчете среднего арифметического значений цветов и яркости изображения.

Литература / References

1. Ерусланов Р.В., Орехова М.Н., Дубровин В.Н. Сегментация изображений органов забрюшинного пространства по компьютерным томографическим изображениям на основе функции уровня // Компьютерная оптика. 2015. Т. 39, №4. С. 592–599 / Eruslanov RV, Orekhova MN, Dubrovin VN. Segmentatsiya izobrazheniy organov zabryushinnogo prostranstva po komp'yuternym tomograficheskim izobrazheniyam na osnove funktsii urovnya [Retropertoneal space organ segmentation from ct images based on the level set function]. Komp'yuternaya optika. 2015;39(4):592-9. Russian.
2. Захаров А.В., Кольцов П.П., Котович Н.В., Кравченко А.А., Куцаев А.С., Осипов А.С. Критерии оценки качества сегментации изображений // Труды научно-исследовательского института системных исследований Российской академии наук. 2012. Т. 2, №2. С. 87–99 / Zakharov AV, Kol'tsov PP, Kotovich NV, Kravchenko AA, Kutsaev AS, Osipov AS. Kriterii otsenki kachestva segmentatsii izobrazheniy [Criteria for evaluating image segmentation]. Trudy nauchno-issledovatel'skogo instituta sistemnykh issledovaniy Rossiyskoy akademii nauk.2012;2(2):87-99. Russian.
3. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М., Игликов В.А., Бакуров Е.В., Берзин С.А., Снегирев В.В., Ковальчук И.А., Де-

мина М.А., Куклин И.А., Римар О.Г. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: «Зауралье», 2010. 232 с. / Kungurov NV, Malishevskaya NP, Kokhan MM, Iglikov VA, Bakurov EV, Berzin SA, Snegirev VV, Koval'chuk IA, Demina MA, Kuklin IA, Rimar OG. Zlokachestvennye novoobrazovaniya kozhi: zabolevaemost', oshibki diagnostiki, organizatsiya rannego vyavleniya, profilaktika [Skin cancer: morbidity, diagnostic errors, early revealing organization, prevention]. Kurgan: «Zaural'e»; 2010. Russian.

4. Порев В.Н. Компьютерная графика. Санкт-Петербург: БХВ-Петербург, 2002. 432 с. / Porev VN. Komp'yuternaya grafika [Computer graphics]. Sankt-Peterburg: BKhV-Peterburg; 2002. Russian.

5. Пугин Е.В., Жизняков А.Л., Титов Д.В. Сегментация изображений кровеносных сосудов глазного дна с применением нечеткого представления изображения // Известия Юго-Западного государственного университета. 2018. №1. С. 6–17 / Pugin EV, Zhiznyakov AL, Titov DV. Segmentatsiya izobrazheniy krovenosnykh sosudov glaznogo dna s primeneniem nechetkogo predstavleniya izobrazheniya [Segmentation of images of eye ground blood vessels involving application of fuzzy imaging]. Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta.2018;(1):6-17. Russian.

6. Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность); под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. / Starinskiy VV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoy, editors. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut imeni PA Gertsena – filial Federal'nogo gosudarstvennogo byudzhethnogo uchrezhdeniya «Natsional'nogo meditsinskogo issledovatel'skogo tsentra radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. Russia.

7. Стругайло В.В. Обзор методов фильтрации и сегментации цифровых изображений // Машиностроение и компьютерные технологии. 2012. №5. С. 270–280 / Strugaylo VV. Obzor metodov fil'tratsii i segmentatsii tsifrovyykh izobrazheniy [Review of filtration and segmentation methods for digital images]. Mashinostroyeniye i komp'yuternyye tekhnologii. 2012;(5):270-80. Russian.

8. Jones O.T., Jurascheck L.C., van Melle M.A., Hickman S., Burrows N.P., Hall P.N., Emery J., Walter F.M. Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review // BMJ Open. 2019. Vol. 9. P. 1–15 / Jones OT, Jurascheck LC, van Melle MA, Hickman S, Burrows NP, Hall PN, Emery J, Walter FM. Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review. BMJ Open.2019;9:1-15.

9. Yang S., Kweon J., Roh J. H., Lee J. H., Kang H., Park L. J., Kim D. J., Yang H., Hur J., Kang D. Y., Lee P. H., Ahn J. M., Kang S. J., Park D. W., Lee S. W., Kim Y. H., Lee C. W., Park S. W., Park S. J. Deep learning segmentation of major vessels in X-ray coronary angiography // Scientific reports. 2019. Vol. 16897, №9. P. 1–11 / Yang S, Kweon J, Roh JH, Lee JH, Kang H, Park LJ, Kim DJ, Yang H, Hur J, Kang DY, Lee PH, Ahn JM, Kang SJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Deep learning segmentation of major vessels in X-ray coronary angiography. Scientific reports.2019;16897(9):1-11.

10. Zhou Y., Huang C., Tan W., Qiu Z., Zhou H., Song Y., Zhao Y., Gao S. Applying deep learning in recognizing the femoral nerve block region on ultrasound images // Annals of Translational Medicine. 2019. Vol. 18, №7. P. 1–7 / Zhou Y, Huang C, Tan W, Qiu Z, Zhou H, Song Y, Zhao Y, Gao S. Applying deep learning in recognizing the femoral nerve block region on ultrasound images. Annals of Translational Medicine.2019;18(7):1-7.

Библиографическая ссылка:

Параскевопуло К.М., Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Алгоритмы сегментации для выделения объектов на цифровых изображениях кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 106–109. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16620.

Bibliographic reference:

Paraskevopulo KM, Narkevich AN, Vinogradov KA. Algoritmy segmentatsii dlya vydeleniya ob"ektov na tsifrovyykh izobrazheniyakh kozhi [Segmentation algorithms for objects highlighting in digital skin images]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:106-109. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16620. Russian.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОМОЩЬЮ ТЕПЛОВИЗОРА.
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.П. ХИЖНЯК*, Л.Н. ХИЖНЯК*, Е.И. МАЕВСКИЙ*, С.В. СМУРОВ**

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
ул. Институтская, д. 3, г. Пушкино, Московская обл., 142290, Россия

**МОУ Институт Инженерной Физики,
Ударный Большой пер., 1-а, г. Серпухов, Московская обл., 142210, Россия

Аннотация. Работа посвящена оценке возможностей оперативного выявления больных с использованием метода инфракрасной термографии. Актуальность проблемы связана с быстрым ростом респираторно-вирусных заболеваний, включая «COVID-19». **Цель исследования** – детальный анализ проблем и перспектив применения неохлаждаемых матричных ИК камер (тепловизоров) в системах оперативного выявления больных, страдающих респираторно-вирусными заболеваниями, включая «COVID-19». **Материалы и методы исследования.** Использовались неохлаждаемые матричные микроболометрические ИК камеры, близкие по параметрам к ИК камерам, которые применяются в системах оперативного выявления больных: 1) типа «Seek Thermal compact PRO» (США) на диапазон 7–13 мкм с пространственным разрешением 320×240, обеспечивающая скорость регистрации 15 кадров в секунду; 2) ИК камера «Therm-App» фирмы «Opgal» (Израиль) на спектральный диапазон 7–13 мкм с пространственным разрешением 384×288 и 3) ИК камера типа «Jade-UC» фирмы «Cedip» (Франция) на спектральный диапазон 8–12 мкм с пространственным разрешением 384×288, обеспечивающая скорость регистрации 15 кадров в секунду. Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ обработки ИК изображений типа «ALTAIR». Проведен детальный анализ измерительных возможностей неохлаждаемых инфракрасных камер (тепловизоров), которые применяются в системах оперативного выявления больных в аэропортах и других местах большого скопления людей. Показано, что в подавляющем большинстве случаев тепловизоры используются в качестве дистанционного термометра, при этом точность температурных измерений тепловизоров составляет ±2–3 °С, а с учетом излучательной способности кожи и условий окружающей среды суммарная ошибка температурных измерений может возрасти до 5 °С. Без дополнительных средств текущей калибровки и коррекции результатов измерений неохлаждаемые тепловизоры не могут обеспечить надежность выявления больных. Показано, что превышение нормальных значений температуры в области глаз может использоваться в качестве основного порогового критерия наличия воспалительного заболевания. Значение излучательной способности в области глаз практически одинаково для разных людей и не зависит от физиологического состояния человека. Вторым критерием, информативным на ранних стадиях заболеваний, является случай, когда температура любой области лица, отличной от области глаз, превышает температуру в области глаз. Коррекция результатов температурных измерений по образцу типа «Черное тело», расположенному в поле зрения тепловизора, позволяет снизить ошибку температурных измерений до 0,2 °С, что позволит существенно повысить надежность оперативного выявления больных. **Заключение.** Наиболее перспективным способом дальнейшего повышения надежности выявления больных является метод анализа ИК изображений, основанный на учете особенностей температурных портретов, характерных для конкретных локализаций воспалительных процессов [8].

Ключевые слова: диагностика, респираторно-вирусные заболевания, тепловизор, инфракрасная термография.

POSSIBILITIES OF DETECTION OF THE PATIENTS USING A THERMOGRAPHY.
CHALLENGES AND PROSPECTS

E.P. KHIZHNYAK*, L.N. KHIZHNYAK*, E.I. MAEVSKY*, S.V. SMUROV**

* Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, st. Institutskaya, 3, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

** MOU Institute of Engineering Physics, Udarny Bolshoi lane, 1-a, Serpukhov, Moscow region, 142210, Russia

Abstract. The work is devoted to assessing the possibilities of prompt detection of patients using the method of infrared thermography. The urgency of the problem is associated with the rapid growth of respiratory viral diseases, including "COVID-19". **The research purpose** is a detailed analysis of the problems and prospects for the use of uncooled matrix IR cameras (thermal imagers) in systems for the rapid detection of patients suffering from respiratory viral diseases, including "COVID-19". **Materials and research methods.** We used uncooled matrix microbolometric IR cameras, similar in parameters to IR cameras, which are used in systems for the rapid detection of patients. There were 3 types. The 1st type was "Seek Thermalcompact PRO" (USA) for a range of 7–13 microns with a spatial resolution of 320 × 240, providing a registration rate of 15 frames per second. The 2nd was IR camera "Therm-App" from "Opgal" (Israel) for the spectral range of 7–13 microns with a spatial resolution of 384×288 and. The 3rd - IR camera of the "Jade-UC" type from "Cedip" (France) for the spectral range 8–12 microns with a spatial resolution of 384x288, providing a registration rate of 15 frames per second. The processing of the results was carried out using the software package for processing IR images of the "ALTAIR" type. A detailed analysis of the measuring capabilities of uncooled infrared cameras (thermal imagers), which are used in systems for the rapid detection of patients at airports and other places of large crowds, has been carried out. It is shown that in the overwhelming majority of cases, thermal imagers are used as a remote thermometer, while the accuracy of temperature measurements of thermal imagers is ±2–3 °C, and taking into account the emissivity of the skin and environmental conditions, the total error of temperature measurements can increase to 5 °C. Without additional means of current calibration and correction of measurement results, uncooled thermal imagers cannot ensure the reliability of patient detection. It has been shown that the excess of normal temperature values in the eye area can be used as the main threshold criterion for the presence of an inflammatory disease. The value of the emissivity in the eye area is practically the same for different people and does not depend on the physiological state of the person. The second criterion, informative in the early stages of

the disease, is the case when the temperature of any area of the face other than the eye area exceeds the temperature in the eye area. Correction of the results of temperature measurements according to a sample of the "Black body" type, located in the field of view of the thermal imager, allows to reduce the error of temperature measurements to 0.2 °C, which will significantly increase the reliability of prompt detection of patients. **Conclusion.** The most promising way to further improve the reliability of detecting patients is the method of analysis of IR images, based on taking into account the features of temperature portraits characteristic of specific localizations of inflammatory processes [8].

Keywords: diagnostics, respiratory viral diseases, thermal imager, infrared thermography.

В последний год наблюдается чрезвычайно быстрый рост числа респираторно-вирусных заболеваний, включая «COVID-19», что резко обострило проблему оперативного выявления больных. Для выявления больных в настоящее время используются два типа диагностических инструментов: бесконтактный термометр и тепловизор. Важнейший недостаток метода с использованием бесконтактных термометров связан с необходимостью достаточно близкого контакта оператора, осуществляющего измерение температуры, с потенциально больным человеком. Тепловизионный метод, основанный на регистрации собственного излучения объектов в инфракрасной области спектра, полностью лишен этого недостатка [1,3-5,9-12].

Инфракрасная (ИК) термография, будучи самым передовым методом дистанционной регистрации пространственного распределения температур, в настоящее время широко используется в аэропортах для оперативного выявления больных [2,6,7]. При этом температура в области лица, измеренная ИК камерой (тепловизором), считается основным диагностическим критерием наличия заболевания. Фактически, в подавляющем большинстве случаев, тепловизоры используются в качестве дистанционного термометра. При таком подходе, надёжность выявления больных определяется, прежде всего, точностью измерений абсолютных значений температур, которую могут обеспечить используемые ИК камеры. Погрешность измерения абсолютных значений температур большинства неохлаждаемых ИК камер, согласно их техническим характеристикам, составляет $\pm 2-3$ °C. Охлаждаемые ИК камеры, обеспечивающие гораздо лучшую точность температурных измерений, слишком дороги и практически не применяются в системах оперативного выявления больных. Кроме того, необходимо учитывать дополнительную погрешность температурных измерений, связанную с неравномерным распределением излучательной способности различных участков лица, влажностью кожи, использованием косметических средств [4,5]. Следует отметить, что последняя ошибка измерений не зависит от типа ИК камеры, охлаждаемой или не охлаждаемой [6,7].

Другие возможности и преимущества современных инфракрасных технологий в настоящее время практически не используются при оперативном распознавании больных.

Цель исследования – детальный анализ проблем и перспектив применения неохлаждаемых матричных ИК камер (тепловизоров) в системах оперативного вы-

явления больных, страдающих респираторно-вирусными заболеваниями, включая «COVID-19». Выработка рекомендаций по усовершенствованию методов регистрации и обработки ИК изображений, которые могут повысить надёжность распознавания больных.

Материалы и методы исследования. Использовались неохлаждаемые матричные микроболометрические ИК камеры, близкие по параметрам к ИК камерам, которые применяются в системах оперативного выявления больных: 1) типа «Seek Thermal compact PRO» (США) на диапазон 7-13 мкм с пространственным разрешением 320×240, обеспечивающая скорость регистрации 15 кадров в секунду; 2) ИК камера «Therm-App» фирмы «Opgal» (Израиль) на спектральный диапазон 7-13 мкм с пространственным разрешением 384×288 и 3) ИК камера типа «Jade-UC» фирмы «Cedip» (Франция) на спектральный диапазон 8-12 мкм с пространственным разрешением 384×288, обеспечивающая скорость регистрации 15 кадров в секунду.

Калибровка ИК камер осуществлялась с использованием температурного образца типа «Чёрное тело», обеспечивающего точность установки температуры не хуже 0,1 °C.

В качестве образцовой ИК камеры использовалась высокоточная охлаждаемая ИК камера с чувствительностью 0,01 °C, обеспечивающая точность измерения абсолютных значений температур не хуже 0,1 °C.

Учитывая, что неохлаждаемые ИК камеры согласно их техническим параметрам обеспечивали точность измерения абсолютных значений температур ± 2 °C при больших интервалах между калибровкой и измерениями, проводилась дополнительная коррекция результатов измерений по образцу «Чёрное тело», расположенному в поле зрения ИК камер. Температура образца «Чёрное тело» поддерживалась с точностью 0,1 °C.

14-разрядная оцифровка ИК данных обеспечивала возможность температурных измерений в диапазоне от 10 до 50 °C без перестройки диапазона температурной чувствительности ИК камер.

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ обработки ИК изображений типа «ALTAIR».

Результаты и их обсуждение. Прежде всего, необходимо четко понимать, что неохлаждаемые ИК камеры (а именно такого типа тепловизоры на сегодня в основном применяются в аэропортах) разработаны в качестве систем визуализации ИК изображений и не являются измерительными средствами.

Именно поэтому такие ИК камеры до недавнего времени не применялись в медицинской диагностике. Для оперативного выявления больных, страдающих воспалительными и респираторно-вирусными заболеваниями, особенно «COVID-19», необходимо обеспечить возможность измерения абсолютных значений температур в разных участках тела человека с достаточно высокой точностью, которую сами по себе неохлаждаемые ИК камеры обеспечить не могут. Решить данную задачу за счет какой-либо аппаратной модификации имеющихся в продаже ИК камер практически невозможно.

Точность температурных измерений, которую могут обеспечить большинство неохлаждаемых ИК камер (согласно их техническим характеристикам) составляет $\pm 2-3^\circ\text{C}$. Без дополнительных средств текущей калибровки и коррекции результатов измерений неохлаждаемые тепловизоры не могут обеспечить надежность выявления больных.

Кроме того, ошибка температурных измерений существенно зависит от неоднородности излучательной способности разных участков кожи в области лица.

Дело в том, что регистрируемое ИК камерой излучение Q связано с температурой объекта следующим выражением:

$$Q = \tau_{\text{атм}} [\varepsilon f(T_{\text{об}}) + (1 - \varepsilon) f(T_{\text{окр}})] + (1 - \tau_{\text{атм}}) f(T_{\text{атм}}), \quad (1)$$

где: Q – энергия ИК излучения, $\tau_{\text{атм}}$ – коэффициент пропускания атмосферы, ε – излучательная способность исследуемого объекта, $T_{\text{об}}$ – температура объекта, $T_{\text{окр}}$ – температура окружающей среды, $T_{\text{атм}}$ – температура атмосферы, $f(n)$ – калибровочная функция, индивидуальная для каждого элемента матрицы ИК фотоприемников.

Все величины температур в градусах Кельвина.

При этом $\tau_{\text{атм}} = \exp(\alpha d)$, где α – коэффициент затухания [km^{-1}], d – расстояние от объекта до камеры [km].

При малых расстояниях до объекта измерений, поправкой на затухание атмосферы можно пренебречь. В этом случае формула (1) приобретает вид: $Q = \varepsilon f(T_{\text{об}}) + (1 - \varepsilon) f(T_{\text{окр}})$ (2)

В современных ИК камерах численные данные $Q(n, m)$ с матрицы ИК фотоприемников размером $(n \times m)$ автоматически преобразуются в температурные величины $T(n, m)$ при условии, что параметры калибровочной функции $f(n)$ определены при калибровке.

Значение излучательной способности ε устанавливается оператором и считается постоянным для всех элементов ИК термограммы.

На практике, при выявлении больных величина ε устанавливается постоянной в пределах между 0,95 и 0,98. А реально, необходимо рассчитывать абсолютные значения температур в разных областях тела при неизвестных значениях излучательной способности кожи.

Проведенные исследования показали, что вели-

чина ε разных участков кожи лица (особенно при использовании косметических средств) может изменяться от 0,8 до 0,98. Результирующая ошибка температурных измерений с учетом неоднородности излучательной способности разных участков тела, состояния кожи и условий окружающей среды, может возрасти до $5-7^\circ\text{C}$.

Сложность задачи выявления больных усугубляется тем, что индивидуальные температурные портреты разных пациентов в норме существенно отличаются друг от друга, зависят от температуры и времени пребывания в конкретных условиях окружающей среды (особенно в зимнее время), индивидуальных особенностей потоотделения, эмоционального состояния и предшествующих физических нагрузок.

Распознавание больных с использованием критерия максимальной температуры тела в норме в области внутренних уголков глаз [2] облегчается тем, что значение излучательной способности ε в этой области практически одинаково для разных людей и не зависит от физиологического состояния человека. На рис. 1* приведен пример температурного портрета здорового человека, сформированного при условии, что минимальные и максимальные значения температуры на поверхности тела не выходят за соответствующие границы температурных шкал ($T_{\text{мин}}$) и ($T_{\text{макс}}$).

Температурные интервалы цветовых меток, приведенные на рис. 1, соответствуют значениям температур в данных участках тела в норме. Такой способ визуализации информативен для патологий, для которых применим пороговый критерий выхода температурных значений за заданные величины. К таким патологиям относятся воспалительные процессы, при которых локальные значения температур в области патологий превышают максимальную температуру тела в норме. В качестве реперного значения может использоваться температура в области внутренних уголков глаз, которая с достаточной точностью соответствует температуре тела в норме.

На рис. 2 приведен пример, демонстрирующий реакцию подключичных лимфоузлов при воспалительном процессе в области верхних дыхательных путей.

Приведенный пример демонстрирует четкие различия между температурными портретами в норме и температурными портретами при воспалительном процессе в области верхних дыхательных путей. Температура в области локализации воспалительных процессов превышает температуру в области глаз, и более чем на 1°C значение температуры для данной области в норме. Необходимо отметить, что температура в области глаз на начальном этапе воспалительных процессов может оставаться в норме.

Приведенные на рис. 1 и 2 примеры демонстрируют эффективность использования двух пороговых

* Рисунки статьи представлены на обложке 4

критериев наличия воспалительных заболеваний в процессе оперативного распознавания больных.

Первичный критерий – превышения температуры в области глаз заранее заданной величины, например $37,5^{\circ}\text{C}$, которая определяется с учетом конкретных типов заболеваний, которые должны выявляться с помощью тепловизора, и с учетом ошибки температурных измерений. При использовании метода оперативной коррекции результатов температурных измерений по образцу типа «Черное тело», результирующая ошибка измерений абсолютных значений температур в области глаз не может быть снижена до величины $0,2^{\circ}\text{C}$.

Второй критерий – превышение температуры в области глаз. Этот критерий особенно информативен на ранней стадии заболеваний. При этом значение излучательной способности ε в любой области лица, отличной от области глаз, не может превышать значение излучательной способности ε в области глаз, а следовательно – ни при каких условиях не может быть получено заниженной значение температуры.

При расположении нескольких лиц в поле зрения тепловизора, измерение температуры в области внутренних уголков глаз осложняется малыми угловыми размерами области глаз. Это может приводить к занижению измеренной температуры на $1-2^{\circ}\text{C}$ в зависимости от размера матрицы ИК фотоприемников и расстояния от тепловизора до человека. Данное обстоятельство важно учитывать при распознавании больных в аэропорту и других местах большого скопления людей.

Измерение температуры с помощью тепловизора по областям лица, отличным от области глаз, осложняется двумя важнейшими причинами: ошибками измерений, обусловленными использованием косметических средств, и ошибками измерений, обусловленными выступлением пота на поверхность кожи. Больные с высокой температурой гораздо сильнее потеют по сравнению со здоровыми людьми. Разница в результатах измерений между влажной (человек вспотел) и сухой кожей может достигать нескольких градусов по Цельсию (рис. 3).

Близко расположенные друг к другу темные точки, расположенные между носом и губами на рис. 3 (справа) и локальные минимумы на температурном профиле соответствуют открытым каналам потовых протоков (пора) на коже лица. Температурный профиль по линии «1» проведен через 5 потовых протоков.

При обширном выходе пота на поверхность кожи температура может понижаться на $1-2^{\circ}\text{C}$, что важно учитывать при выборе порогового значения температуры, превышение которого соответствует больному. Такое же снижение температуры возникает при использовании увлажняющих косметических средств. В тоже время, температура может повышаться на $1-2^{\circ}\text{C}$ при использовании косметических средств, которые приводят к вазодилатации.

Заключение. При оперативном выявлении больных в подавляющем большинстве случаев тепловизоры используются в качестве дистанционного термометра, при этом точность температурных измерений тепловизоров составляет $\pm 2-3^{\circ}\text{C}$, а с учетом излучательной способности кожи и условий окружающей среды суммарная ошибка температурных измерений может возрасти до 5°C .

Без дополнительных средств текущей калибровки и коррекции результатов измерений неохлаждаемые тепловизоры не могут обеспечить надежность выявления больных.

Превышение нормальных значений температуры в области глаз может использоваться в качестве основного порогового критерия наличия воспалительного заболевания. Значение излучательной способности в области глаз практически одинаково для разных людей и не зависит от физиологического состояния человека.

Вторым критерием, информативным на ранних стадиях заболеваний, является случай, когда температура в любой области лица, отличной от области глаз, превышает температуру в области глаз.

Коррекция результатов температурных измерений по образцу типа «Черное тело», расположенному в поле зрения тепловизора, позволяет снизить ошибку температурных измерений до $0,2^{\circ}\text{C}$, что позволит существенно повысить надежность оперативного выявления больных.

Наиболее перспективным способом дальнейшего повышения надежности выявления больных является метод анализа ИК изображений, основанный на учете особенностей температурных портретов, характерных для конкретных локализаций воспалительных процессов [8].

Литература / References

1. Вайнер Б.Г. Медицинское тепловидение высокого разрешения: новые возможности // Врач. 1999. № 2. С. 25–27 / Vayner BG. Meditsinskoe teplovidenie vysokogo razresheniya: novye vozmozhnosti [High-resolution medical thermal imaging: new features]. Vrach. 1999;2:25–7. Russian.
2. Иваницкий Г.Р., Хижняк Л.Н., Деев А.А., Крестьева И.Б., Хижняк Е.П. Особенности температурных распределений в области глаз // ДАН. 2004. Т. 398, № 5. С. 709–714 / Ivanitskiy GR, Khizhnyak LN, Deev AA, Krest'eva IB, Khizhnyak EP. Osobennosti temperaturnykh raspredeleniy v oblasti glaz [Features of temperature distributions in the eye area]. DAN. 2004;398(5):709–14. Russian.
3. Иваницкий Г.Р. Современное матричное тепловидение в биомедицине // Успехи физических наук. 2006. №176. С. 1293–1320 / Ivanitskiy GR. Sovremennoe matrichnoe teplovidenie v biomeditsine [Modern matrix thermal imaging in Biomedicine]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2006;176:1293–320. Russian.
4. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Анализ теплового рельефа на теле человека // Технологии живых систем. 2007. Т. 4, №5–6. С. 43–50 / Ivanitskiy GR, Deev AA, Khizhnyak EP, Khizhnyak LN. Analiz teplovogo rel'efa na tele cheloveka [Analysis of thermal relief on the human body]. Tekhnologii zhivyykh sistem. 2007;4(5–6):43–50. Russian.
5. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Пашовкин Т.Н., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Цыганов М.А. Особенности теплового проявления подкожных источников нагрева на поверхности тела человека // ДАН. 2008. Т. 420, № 4. С. 551–555 / Ivanitskiy GR, Deev AA, Pashovkin TN, Khizhnyak EP, Khizhnyak LN, Tsyganov MA. Osobennosti teplovogo

proyavleniya podkozhnykh istochnikov nagreva na poverkhnosti tela che-loveka [Features of thermal manifestation of subcutaneous heat sources on the surface of the human body]. DAN. 2008;420(4):551-5. Russian.

6. Хижняк Л.Н., Хижняк Е.П., Иваницкий Г.Р. Диагностические возможности матричной инфракрасной термографии. Проблемы и перспективы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 4. С. 170–176 / Khizhnyak LN, Khizhnyak EP, Ivanitskiy GR. Diagnosticheskie vozmozhnosti matrichnoy infrakrasnoy termografii. Problemy i per-spektivy [The diagnostic opportunities of infrared thermography. problems and perspectives]. Journal of new medical technologies. 2012;4:170-6. Russian.

7. Маевский Е.И., Смуров С.В., Хижняк Л.Н., Хижняк Е.П. Настоящее и будущее инфракрасной термографии // Известия института инженерной физики. 2015. №1. С. 2–12 / Maevskiy EI, Smurov SV, Khizhnyak LN, Khizhnyak EP. Nastoyashchee i budushchee infrakrasnoy termografii [The present and future of infrared thermography]. Izvestiya instituta inzhenernoy fiziki. 2015;1:2-12. Russian.

8. Иваницкий Г.Р., Маевский Е.И., Смуров С.В., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Повышение диагностической информативности инфракрасных изображений с использованием методов нелинейного контрастирования // Известия института инженерной физики. 2016. №4 (42). С. 83–89 / Ivanitskiy GR, Maevskiy EI, Smurov SV, Khizhnyak EP, Khizhnyak LN. Povyshenie diagnosticheskoy informativnosti infrakrasnykh izobrazheniy s ispol'zovaniem metodov nelineynogo kontrasti-rovaniya [Improving the diagnostic information content of infrared

images using non-linear contrast methods]. Izvestiya instituta inzhenernoy fiziki. 2016;4(42):83-9. Russian.

9. Anbar M. Quantitative Dynamic Telethermography in Medical Diagnosis. CRC Press: Boca Raton, 1994. P. 1–180 / Anbar M. Quantitative Dynamic Telethermography in Medical Diagnosis. CRC Press: Boca Raton; 1994.

10. Brian M. Sanchez, Mark Lesch, David Brammer, Susan E. Bove, Melissa Thiel, Kenneth S. Kilgore. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2008. № 57. P. 169–175 / Brian M Sanchez, Mark Lesch, David Brammer, Susan E Bove, Melissa Thiel, Kenneth S Kilgore. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2008;57:169-75.

11. Ring E.F.J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine // Physiological Measurement (IOP Publishing). 2012. № 33. P. 33–R46 / Ring EFJ, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. Physiological Measurement (IOP Publishing). 2012;33:33-R46.

12. Tay M.R., Low Y.L., Zhao X., Cook A.R., Lee V.J. Comparison of Infrared Thermal Detection Systems for mass fever screening in a tropical healthcare setting // Public Health. 2015. № 129. P. 1471–1478 / Tay MR, Low YL, Zhao X, Cook AR, Lee VJ. Comparison of Infrared Thermal Detection Systems for mass fever screening in a tropical healthcare setting. Public Health. 2015;129:1471-8.

Библиографическая ссылка:

Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Маевский Е.И., Смуров С.В. Возможности выявления больных с помощью тепловизора. Проблемы и перспективы // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 110–114. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16775.

Bibliographic reference:

Khizhnyak EP, Khizhnyak LN, Maevskiy EI, Smurov SV. Vozmozhnosti vyyavleniya bol'nykh s pomoshch'yu teplovizora. Problemy i per-spektivy [Possibilities of detection of the patients using a thermography. Challenges and prospects]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:110-114. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16775. Russian.

ТРИ ВЕЛИКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

В.М. ЕСЬКОВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**, М.А. ФИЛАТОВ***, С.А. ТРЕТЬЯКОВ****

*ФГУ ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской Академии наук,
пр-т Нахимовский, д. 36, г. Москва, 117218, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru

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

***БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия

****БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет»,
ул. 50 лет ВЛКСМ, д. 10/2, г. Сургут, ХМАО – Югра, 628417, Россия

Аннотация. В 1989 году нобелевский лауреат В.Л. Гинзбург определил для всей физики три великие проблемы. Они были связаны с необратимостью (стрелой времени), редукцией живых систем, т.е. с применением физики в их изучении, и квантовым подходом в изучении мозга и декогеренцией волновой функции. В связи с этим можно сформулировать три великие проблемы физиологии, исходя из работ ведущих физиологов 20-го и 21-го веков. Эти проблемы связаны с понятием стандарта (нормы), созданием объективных методов для оценки отклонения от этого стандарта и третья проблема связана с изучением центрального регулятора физиологических функций – мозга. В рамках недавно открытого эффекта неустойчивости выборок любых параметров организма человека, в статье представлены ответы на проблемы Гинзбурга и ответы на три биомедицинские проблемы. Представлены экспериментальные данные, методы и модели для решения этих трех проблем. Обозначены перспективы развития физиологии, медицины и биокibernетики с позиций открытия нарушения причинно-следственных связей в биосистемах.

Ключевые слова: биосистема, редукция, стохастика, треморограмма, теппингграмма, хаос, эффект неустойчивости выборок параметров организма.

THREE GREAT PROBLEMS OF PHYSIOLOGY AND MEDICINE

V.M. ESKOV*, A.A. KHADARTSEV**, M.A. FILATOV***, S.A. TRETYAKOV****

*FSI FSC Research Institute of System Research of the Russian Academy of Sciences, 36 Nakhimovskiy Avenue, Moscow, 117218, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

**FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

***BI HE KhMAO-Yugra "Surgut State University", Lenin Str., 1, Surgut, 628400, Russia

****BI HE "Surgut State Pedagogical University", 50 years of the VLKSM Str., Surgut, 10/2, KhMAO - Yugra, 628417, Russia

Abstract. In 1989, the Nobel laureate V.L. Ginzburg identified three great problems for all physics. They were associated with irreversibility (arrow of time), reduction of living systems, i.e. with the use of physics in their study, and the quantum approach in the study of the brain and wave function decoherence. In this regard, three great problems of physiology can be formulated, based on the work of leading physiologists of the 20th and 21st centuries. These problems are associated with the concept of a standard (norm), the creation of objective methods for assessing deviations from this standard, and the third problem is associated with the study of the central regulator of physiological functions - the brain. Within the framework of the recently discovered effect of instability of samples of any parameters of the human body, the article presents answers to Ginzburg's problems and answers to three biomedical problems, as well as experimental data, methods and models for solving these three problems. The prospects for the development of physiology, medicine and biocybernetics are outlined from the standpoint of the discovery of the violation of cause-and-effect relationships in biosystems.

Keywords: biosystem, reduction, stochastics, tremorogram, tappinggram, chaos, the effect of instability of samples of body parameters.

Введение. Общеизвестно, что в основе создания и развития физиологии заложены экспериментальные данные о регулировании различных физиологических функций живых существ. Физиология человека изучает функции организма человека – это наука о механизмах функций и их регуляции. Поскольку термин *регуляция* лежит также в основе науки кибернетики, то и кибернетический подход вполне обоснован в физиологии и медицине. Норберт Винер в 40-50-х годах XX века так и определял кибернетику, как науку об управлении и регуляции в живых и неживых системах. Становлению и развитию кибернетики способствовали труды П.К. Анохина, создавшего теорию *функциональных систем организма* (ФСО) человека, его фундаментальная работа так и называлась: «Кибернетика функциональных систем» [1]. Однако, за последние 40 лет в физиологии и медицине в целом наблюдается существенный отход от идей и принципов этих двух выдающихся ученых. Как в медицине, так и во всех науках о живых системах, за эти 40 лет произошел отход от идей и принципов биокibernетики [2,4-9,14-15,24].

Кибернетика за эти годы разделилась на множество разных наук, связанных с ней, но сама биокibernетика по сути – исчезла. Так, из списка ВАК, где фигурировала специальность 05.13.01 – Системный анализ, управление и обработка информации (медицинские и биологические науки), которая включала в себя биокibernетику, объединявшую медиков и биологов – эта специальность была исключена. Сейчас в РФ такой специальности нет, а подготовленные в ее рамках сотни докторов и кандидатов наук остались не у дел. Однако нерешенные проблемы остались.

Великие проблемы В.Л. Гинзбурга и потеря причинно-следственных связей в физиологии. В известной публикации [3] нобелевского лауреата В.Л. Гинзбурга в виде отдельного раздела выделены три проблемы, которые тесно связаны с развитием биомедицины и всего естествознания. Главная из них – это **третья проблема** о возможности редукции в изучении всех живых систем (с позиций физики и математики). Последние 100-150 лет вся биомедицина активно использует различные динамические уравнения (в популяционной экологии, в законах физиологии, использующих

уравнения и т.д.), а также в различных методах и моделях, использующих стохастические подходы.

Первая проблема Гинзбурга – это возрастание энтропии и необратимость различных процессов природы. Необратимость известна, как *стрела времени*, и на эту тему имеется работы нобелевского лауреата I.R. Prigogine [22]. **Вторая проблема** связана с интерпретацией и пониманием принципов квантовой механики. В частности, речь идет о роли наблюдателя в квантовых экспериментах, что автоматически приводит к проблеме квантового сознания. **В-третьих** – возникает проблема редукции, т.е. применимости законов физики в изучении живых систем.

Очевидно, что **третья проблема** является самой главной проблемой не только для физики, но и для всего естествознания (включая и медицину). Еще в 1944 году E. Schrodinger [23] поставил фундаментальную проблему: *What is life?* За этот большой период не было получено четкого ответа на вопрос: могут ли быть науки о жизни точными науками? Если детерминистские науки и стохастика не могут описывать биосистемы, то о какой редукции может идти речь?

Известны 5 принципов (или критериев) научности знаний: исследуемые процессы (системы, объекты) должны быть повторяемыми, воспроизводимыми (искусственно), должна быть построена математика для сжатия и обработки информации, наука должна обеспечить прогноз будущего состояния системы и, наконец, любая наука должна допускать релятивизм (пересмотр теорий и знаний) [4,5,7,8].

При отсутствии некоторых из этих принципов – знания становятся квазинаукой, или даже псевдонаукой. При этом вся современная наука базируется на причинно-следственных связях, при отсутствии которых современная *детерминистская и стохастическая наука* (ДСН) – не существует. Возникает принципиальная проблема: может ли прошлое состояние биосистемы влиять на её будущее состояние и можно ли точно прогнозировать это будущее состояние?

Доказательство потери причинно-следственных связей для биосистем. Человек является объектом изучения медицины, многих разделов биологии, психологии, экологии и других наук. Например, в физиологии изучаются механизмы функций организма человека и их регуляция. При этом эти функции можно описывать некоторым вектором состояния $x=x(t)$, который может содержать много компонент $x_i(t)$. Эти переменные будут описывать параметры функций организма, например, *функциональные системы организма* (ФСО) человека, в m -мерном *пространстве состояний* (ФПС). В этом случае индекс i изменяется от 1 до m [2-8,15-21,27-30].

В эксперименте мы обычно находим выборку $x(t)$ после многократных повторных испытаний одного и того же наблюдения или эксперимента. Но в медицинской практике часто делается одно измерение того или иного параметра и по одному этому значению делается заключение о состоянии организма человека. Это крайне ошибочное действие с позиций стохастики, т.к. такое возможно только при совпадении данного результата с искомым статистическим средним $\langle x \rangle$. Однако такое среднее можно найти только при анализе выборки (которая врачом не анализируется). При этом возникает иллюзия о качественной работе врача, что является заблуждением современной медицины [2,6,9,13,16,26-30].

Отметим, что W.Weaver в своей работе прямо указывал на особенности биологических систем, объединяя все живые системы в особый тип *систем третьего типа* (СТТ). *Системы первого типа* должны описываться в рамках детерминистского подхода, когда прошлое состояние и определенные уравнения точно задают будущее состояние. При этом у *систем второго типа* этого уже нет. Начальное состояние $x(t_0)$ вектора состояния биосистемы задается точно, но конечное состояние системы определяется в виде облака точек (выборок). В этом случае появляется первая *неопределенность* в этом конечном состоянии, о чем пытался сказать W. Weaver 70 лет назад. Следуя этой логике, мы должны отказаться от использования *выборки* при изучении СТТ, также, как мы отказываемся от *точки* при переходе от *систем первого типа* к *системам второго типа* (к стохастическим системам). Если одной *точкой* нельзя описывать *стохастическую систему второго типа*, тогда и одной *выборкой* одного параметра организма невозможно описывать СТТ. Таков логический вывод из классификации всех систем природы, которую предложил W. Weaver в 1948 году [25].

Поэтому мы должны работать с *выборками выборок*, также как с *облаком точек* (с одной *выборкой*) для *систем второго типа*. По такой логике появляется особая неопределенность (*complexity*) для СТТ – живых систем. За 70 лет в науке на эту логику не обращалось внимания, поскольку следующим логическим выводом должно быть заключение о бесполезности использования всех методов стохастики в медицине, биологии, психологии, экологии и т.д. Из этого должно следовать, что одна *выборка* (как *точка* для *систем второго типа*) не несет объективной информации при изучении любой биологической системы.

Очевидна необходимость проверки статистической устойчивости выборок СТТ. С этой целью 20 лет назад мы начали регистрировать подряд у одного и того же испытуемого сначала выборки *тремограмм* (ТМГ), а затем и *теппинграмм* (ТПГ). В итоге получали по 15 выборок ТМГ, для которых строили матрицы парных сравнений выборок. В таких матрицах находили число k пар выборок ТМГ, для которых критерий Вилкоксона $P > 0,05$ или точно равен 0,05. Тогда такая пара ТМГ может принадлежать одной генеральной совокупности, т.е. статистически совпадает [2-10,17-20].

Построение сотен таких матриц показало, что числа k для ТМГ всегда меньше 5% от всех 105 разных пар сравнения в каждой матрице. Это крайне малая величина, доказывающая отсутствие статистических совпадений самих *выборок*, что аналогично отсутствию точных совпадений самих *точек* в любой одной *выборке* для *систем второго типа*. Иными словами, для СТТ выборка играет аналогичную роль как *точка* в *выборке* для *систем второго типа*. Поэтому при изучении СТТ мы должны работать с *выборками* многих выборок параметров биосистемы. Для примера мы представляем типичную матрицу парных сравнений выборок в табл. 1, где число $k=3$. Это очень малая величина для стохастики.

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0,05$, число совпадений $k=3$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69	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	0.01	0.00	0.00
3	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	0.12
4	0.00	0.00	0.00		0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.01		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	0.00	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	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.30	0.02	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	0.00	0.00	0.00
11	0.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00		0.01	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	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
15	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Таблица 2

Матрица парного сравнения 15-ти кардиоинтервалов одного испытуемого до физической нагрузки при повторных экспериментах ($k=11$), по критерию Вилкоксона (для непараметрического распределения)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19	0.00	0.00	0.08	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	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.27	0.00	0.00	0.11	0.00	0.04	0.00	0.77	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.27		0.00	0.00	0.25	0.00	0.01	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00
5	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	0.12
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.00
7	0.19	0.00	0.11	0.25	0.00	0.00		0.00	0.00	0.02	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	0.11	0.00
9	0.00	0.00	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.08	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.77	0.09	0.00	0.00	0.02	0.00	0.03	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
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	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Таблица 3

Матрица парного сравнения выборок ЭМГ (испытуемый ГДВ, $N=15$) при слабой статической нагрузке ($F_1=50Н$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0,05$, число «совпадений» $k=7$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	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		0.08	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.08		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.22	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.77	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.46	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.20	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	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.77	0.00	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		0.46	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.46		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.05	0.00	0.13	0.10	0.05	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	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
15	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	

Были построены сотни матриц парных сравнений выборок ТМГ и ТПГ и во всех таких матрицах для

тремора $k<5$, а для ТПГ обычно $k<15$. Все это доказывает, что гипотеза Н.А. Бернштейна о повторении без повторений и гипотеза W. Weaver об особых системах третьего типа могут быть доказаны в рамках многократных повторных регистраций одних и тех же параметров биосистем. Более того аналогичная закономерность наблюдается в работе сердца. Если у одного и того же испытуемого подряд зарегистрировать 15 выборок кардиоинтервалов (КИ), а затем эти выборки попарно сравнить, то мы получим матрицу, в которой число k пар выборок КИ с критерием Вилкоксона больше или равно 0,05 будет также небольшим. Обычно эта величина не превышает 15 процентов. Для статистики это очень малая величина. Представляем типовую табл. 2 с очень небольшим числом пар КИ со статистическим совпадением.

Аналогичная картина наблюдается и при работе мышц. В табл. 3 представлена матрица парных сравнений выборок электромиограмм (ЭМГ), где число пар ЭМГ, имеющих общую генеральную совокупность тоже крайне мало (как в табл. 2 для КИ).

В итоге получено доказательство глобальной неопределенности для параметров любых биосистем, такая нестабильность живой природы получила название эффекта Еськова-Зинченко в новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [2,4-8,11,12-21]. Это означает, что теряются причинно-следственные связи, что для СТТ нет редукции в рамках современной науки и методы квантовой механики также не работают при описании СТТ. Возникает реальная сложность для описания живых систем.

Очевидна необходимость осуществления смены парадигм во всей науке. Также, как детерминистская парадигма перешла в стохастическую, так и стохастическая парадигма должна перейти в новую ТХС. В рамках этой новой парадигмы возможно решение трех великих проблем В.Л. Гинзбурга.

Выводы. Три великие проблемы физики, представленные В.Л. Гинзбургом в 1999 году, имеют прямое отношение к живым системам. Во-первых, это проблема необратимости и поведение энтропии любых систем. Сейчас точно доказано отсутствие статистической устойчивости выборок любых параметров биосистем и принципиальная невозможность обратимости процесса во времени. При этом энтропия СТТ также демонстрирует другое поведение. Во-вторых, этот эффект доказывает отсутствие возможности редукции СТТ. В рамках детерминизма или стохастики мы не можем прогнозировать будущее состояние живых систем. Это и есть решение проблемы Гинзбурга о редукции. Третья проблема Гинзбурга тоже получила решение в виде отсутствия возможностей использования законов квантовой механики в изучении живых систем. Особые свойства СТТ-complexity выводят их за рамки современной детерминистской и стохастической науки. Наступает эпоха новых подходов и новой науки в виде ТХС.

Литература / References

- 1.Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М., Медицина, 1998. 285 с / Anokhin P.K. Cybernetics of functional systems. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
2. Галкин В.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кулчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. 2020. Т. 20, №3. С. 126–132 / Galkin V.A., Es'kov V.V., Pyatin V.F., Kirasirova L.A., Kulchitskiy V.A. Does stochastic stability of samples exist in neurosciences? // News of medical and biological sciences. 2020. T. 20, No. 3. P. 126–132.

Kul'chitskiy VA. Is there a stochastic stability of samples in the neuro-sciences? *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2020;20(3):126–32. Russian.

3. Гинзбург В.Л. Какие проблемы физики и астрофизики представляются сейчас особенно важными и интересными (тридцать лет спустя, причем уже на пороге XXI века)? // *Успехи физических наук*. 1999. № 169. С. 419–441 / Ginzburg VL. What problems of physics and astrophysics are particularly important and interesting now (thirty years later, and already on the threshold of the XXI century)? *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 1999;169:419–41. Russian.

4. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Filatova DYU, Bashkatova YuV. Chaos of parameters of homeostasis of the human cardiovascular system. Samara: Izd-vo OOO «Porto-Print»; 2018. Russian.

5. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Mel'nikova EG. The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body. Edited by AA Khadartseva. Samara: OOO «Porto-print»; 2020. Russian.

6. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинова А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // *Архив клинической медицины*. 2020. Т. 29, №3. С. 211–216 / Es'kov VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. The problem of standards in medicine and physiology. *Arkhir klinicheskoy meditsiny*. 2020;29(3):211–6. Russian.

7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с. / Es'kov VM, Gal'kin VA, Filatova OE. End of certainty: chaos of homeostatic systems. Tula; 2017. Russian.

8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с. / Es'kov VM, Gal'kin VA, Filatova OE. Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo OOO «Potro-print»; 2017. Russian.

9. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития // *Успехи кибернетики*. 2020. Т.1, №1. С. 64–72 / Es'kov VM, Pyatin VF, Bashkatova YuV. Medical and biological cybernetics: development prospects. *Uspekhi kibernetiki*. 2020;1(1):64–72. Russian.

10. 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. Invariants of parameters of systems of the third type. *Slozhnost' Razum. Postneklassika*. 2020;1:58–66. Russian.

11. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Галкин В.А., Шакирова Л.С. Эргодичность систем третьего типа // *Сложность. Разум. Постнеклассика*. 2020. № 1. С. 67–75 / Khadartsev AA, Zinchenko YuP, Gal'kin VA, Shakirova LS. Ergodicity of systems of the third type. *Slozhnost' Razum. Postneklassika*. 2020;1:67–75. Russian.

12. Хадарцев А.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Веденеева Т.С., Игнатенко А.П. Реализация гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» // *Сложность. Разум. Постнеклассика*. 2020. № 3. С. 24–30 / Khadartsev AA, Pyatin VF, Es'kov VV, Vedeneeva TS, Ignatenko AP. Realization of the hypothesis of N. A. Bernstein about "repetition without repetitions". *Slozhnost' Razum. Postneklassika*. 2020;3:24–30. Russian.

13. Филатов М.А., Нувальцева Я.Н., Оразбаева Ж.А., Афаневич К.А. Медицинская кибернетика и биофизика с позиций общей теории систем // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №2. С. 116–119. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667 / Khadartsev AA, Starikov NE, Grachev RV. Professional stress in military service (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;2:74–82. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667. Russian.

14. Churchland M.M., Shenoy K.V. Temporal complexity and heterogeneity of single-neuron activity in premotor and motor cortex // *Journal of Neurophysiology*. 2007. Vol. 7. P. 4235–4257 / Churchland MM, Shenoy KV. Temporal complexity and heterogeneity of single-neuron activity in premotor and motor cortex. *Journal of Neurophysiology*. 2007;7:4235–57.

15. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina J.V., Gavrilenko T.V. The evolution of the chaotic dynamics of collective modes as a method for the behavioral description of living systems // *Moscow university physics bulletin*. 2016. Vol. 71, N2. P. 143–154 / Eskov VM, Eskov VV, Vochmina JV, Gavrilenko TV. The evolution of the chaotic dynamics of collective modes as a method for the behavioral description of living systems. *Moscow university physics bulletin*. 2016;71(2):143–54.

16. Eskov V.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K., Vochmina Y.V. Classification of uncertainties in modeling of complex biological systems // *Moscow university physics bulletin*. 2019. Vol. 74, N1. P. 57–63 /

Eskov VV, Filatova DY, Ilyashenko LK, Vochmina YV. Classification of uncertainties in modeling of complex biological systems. *Moscow university physics bulletin*. 2019;74(1):57–63.

17. 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. №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.

18. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K., Grigorieva S.V. Estimation of the parameters for tremograms according to the Eskov–Zinchenko effect biophysics // *Biophysics*. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 125–130 / Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Grigorieva SV. Estimation of the parameters for tremograms according to the Eskov–Zinchenko effect biophysics. *Biophysics*. 2018;63(2):125–30.

19. 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. №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.

20. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // *Human Ecology*. 2020. №7. P. 27–31 / Khadartseva KA, Filatov MA, Melnikova EG. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North. *Human Ecology*. 2020;7:27–31.

21. 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, No. 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.

22. Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature (Free Press, 1996) / Prigogine IR. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature (Free Press, 1996).

23. Schrödinger E. What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell // Cambridge university press, 1944. 198 p. / Schrödinger E. What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge university press; 1944.

24. Sussillo D., Churchland M.M., Kaufman M.T., Shenoy K.V. A neural network that finds a naturalistic solution for the production of muscle activity // *Nature. Neuroscience*. 2015. Vol. 18. P. 1025–1033 / Sussillo D, Churchland MM, Kaufman MT, Shenoy KV. A neural network that finds a naturalistic solution for the production of muscle activity. *Nature. Neuroscience*. 2015;18:1025–33.

25. Weaver W. Science and Complexity // *American Scientist*. 1948. Vol. 36, №4. P. 536–544 / Weaver W. Science and Complexity. *American Scientist*. 1948;36(4):536–44.

26. 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.

27. 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.

28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Kitagina 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, Kitagina 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., 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. Vol. 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.

30. 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., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Третьяков С.А. Три великие проблемы физиологии и медицины // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №4. С. 115–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16782.

Bibliographic reference:

Eskov VM, Khadartsev VM, Filatov MA, Tretyakov MA. Tri velike problemy fiziologii i meditsiny [Three great problems of physiology and medicine]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4:115–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16782. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

КАК «ХИЛТ» УБИВАЕТ ДЕТЕЙ

С.В. МОСКВИН

*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
ул. Студенческая, д. 40, г. Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru*

HOW THE HILT “KILLS” CHILDREN

S.V. MOSKVIN

*Skobelkin State Scientific Center for Laser Medicine, 40 Studentskaya Str., Moscow, 121165, Russia,
e-mail: 7652612@mail.ru*

Претенциозный заголовок – крик души, что называется, накопело. За 30 лет работы в лазерной терапии такого безобразия, что творится сейчас, не видел никогда. Алчность и бездушие одних, безразличие и отсутствие должной реакции на катастрофическое положение дел у других, вызывает тревогу. Пришло время хотя бы кратко обрисовать ситуацию, чтобы всем стало понятно – надо срочно принимать какие-то меры.

Аппараты так называемой «высокоинтенсивной лазерной терапии» (ХИЛТ, *HILT*), имеющие средние мощности лазерного излучения сотни милливатт, а иногда и более 1 Вт, к сожалению, очень активно распространяются в России, особенно, в последнее время. Всем необходимо уже давно понять и осознать крайнюю опасность этих аппаратов, которые многие используют, не понимая негативных последствий. И в первую очередь, это касается детей.

Все аппараты импортные и имеют предельно высокий класс лазерной опасности – 3 или 4, поэтому, согласно нормативным документам, их применение допускается только в специально оборудованных помещениях (наличие защитных экранов, блокировка дверей, принудительная вентиляция и пр.) [7]. Как показал опыт известных специалистов, эти аппараты невозможно использовать физиотерапевтами в реальных условиях клиники, в кабинетах физиотерапии [2].

Также важно понимать различия в терминологии, за рубежом под лазерной терапией (*laser therapy*) понимают малоинвазивную хирургию (в нашей классификации): шлифовка лица, удаление новообразований, татуировок, а также фотодинамическую терапию [8,9]. Они не видят различий между лазерным светом, который оказывает благотворное воздействие на физиологические системы, различные органы и ткани, нормализуя их работу, т. е. обладающим терапевтическим лечебным действием, и производящим деструкцию. Само слово «терапия» иностранными специалистами трактуется совсем иначе.

Следовательно, упомянутые «дивайсы» не являются физиотерапевтическими аппаратами, а по своей потенциальной опасности ближе к хирургическим лазерам. Что и подтверждает соответствующая классификация. Более того, у них отсутствует объективный контроль фактических значений мощности, нет её регулировки, т. е. никто вообще не знает, какая мощность используется при воздействии на организм человека! Это очевидно подразумевает крайнюю опасность при техническом сбое или неправильном применении.

Энергетические параметры ХИЛТ-аппаратов в **десятки раз** превосходят предельно допустимые значения для лазерной физиотерапии у взрослых [3]. Ещё катастрофичнее ситуация с детьми, где используются мощности в **сотни раз** меньше [3,6]. Всем специалистам хорошо известно о предельно допустимых характеристиках методик лазерной терапии, в первую очередь, речь идёт о мощности и экспозиции.

Если затрагивать такую чувствительную тему как детская онкология, то и тут апологеты запредельных мощностей отличились, проводя освечивание детей с мукозитами после курса химиотерапии, лазерами мощностью 500 мВт (!) [12]. Хотя предельно допустимые значения мощности при данной патологии у детей приблизительно в 1000 раз меньше. Да и светить нужно не в рот, а на проекцию вены, оказывая генерализованное и «мягкое» воздействие на организм ребёнка, измученного борьбой со смертельным недугом [1,4,5,10]. Авторы статьи

на нашу критику [11] отреагировали вяло, не признавая чудовищность своих ошибок. Это их право, но пусть они мучают только своих детей и не везут к нам в страну всякий опасный хлам.

На самом деле, мощные и дорогие лазеры абсолютно коммерчески-мошеннический проект, что подтверждается отсутствием открытой информации о стоимости аппаратов на сайтах торгующих организаций, «эксклюзивные» предложения по ценам, которые выше стоимости российских аппаратов в десятки раз, использование сетевого маркетинга и пр. Сверхприбыли позволяют реализовать систему откатов и прочего «стимулирования», игнорируя вред, который наносится гражданам нашей страны, в первую очередь, детям.

Очень хочется, чтобы данная публикация, представленный фактический материал, помогли неравнодушным защитить граждан нашей страны, особенно детей, от распространения это заразы.

Литература / References

1. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации // Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., Москвин С.В. [и др.]. М., 2015. 80 с. / Gerasimenko MYu, Geynits AV, Moskvina SV, et al. Lazernaya terapiya v lechbeno-reabilitatsionnykh i profilakticheskikh pro-grammakh: klinicheskie rekomendatsii [Laser therapy in treatment and rehabilitation and prevention programs: clinical recommendations]. Moscow; 2015. Russian.
2. Мельникова И.В., Кирьянова В.В. К вопросу о материально-техническом состоянии физиотерапевтической аппаратуры стационарной и амбулаторно-поликлинической взрослой сети // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015. № 4. С. 40–43 / Mel'nitskaya IV, Kir'yanova VV. K voprosu o material'no-tekhnicheskoy sostoyanii fizioterapevcheskoy apparatury statsio-narnoy i ambulatorno-poliklinicheskoy vzrosloy seti [On the issue of the material and technical condition of physiotherapy equipment in the inpatient and outpatient adult network]. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2015;4:40-43. Russian.
3. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.А., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.: Издательство «ЭКМО», 2010. 479 с. / Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AA, Khan MA. Lazernaya terapiya v pediatrii [Laser therapy in Pediatrics]. Moscow: Izdatel'stvo «EKSMO»; 2010. Russian.
4. Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Лукаш Е.Н., Гусев Л.И. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 58–70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236 / Moskvina SV, Prityko DA, Sergeev EYu, Lukash EN, Gusev LI. Kratkiy obzor literatury i sobstvennyy klinicheskiy opyt profilaktiki oral'nykh mukozitov u detey metodami lazernoy terapii [A brief literature review and own clinical experience in preventing oral mucositis in children using low level laser therapy]. Journal of new medical technologies. 2018;4:58-70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236. Russian.
5. Москвин С.В., Стражев С.В. Лазерная терапия в онкологии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 12. М.: ИП Москвин С.В.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. 960 с. / Moskvina SV, Strazhev SV. Lazernaya terapiya v onkologii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [Laser therapy in Oncology. A series of "Effective laser therapy"]. T. 12. Moscow: IP Moskvina S.V.; Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2020. Russian.
6. Москвин С.В., Шаяхметова Т.А. Лазерная терапия в педиатрии, особенности и схемы применения метода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-1.pdf> (дата обращения 07.11.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16270 / Moskvina SV, Shayakhmetova TA. Lazernaya terapiya v pediatrii, osobennosti i skhemy primeneniya metoda (obzor literatury) [Low level laser therapy in pediatrics, special features and schemes of application method (literature review)]. Journal of new medical technologies, e-edition. 2018[cited 2018 Nov 11];6 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16270.
7. СанПиН 5804-91 «Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров» (Утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 31 июля 1991 г.). М., 1991. 42 с. / SanPiN 5804-91 "Sanitary norms and rules for the device and operation of lasers" (Approved by the Chief state sanitary doctor of the USSR on July 31, 1991). Moscow; 1991. Russian.
8. Kaneko S. Safety guidelines for diagnostic and therapeutic laser applications in the neurosurgical field // Laser Therapy. 2012. Vol. 21, N 2. P. 129–136. DOI: 10.5978/islm.12-SG-04 / Kaneko S. Safety guidelines for diagnostic and therapeutic laser applications in the neurosurgical field. Laser Therapy. 2012;21(2):129-36. DOI: 10.5978/islm.12-SG-04.
9. Matsumoto Y., Akita Y. Safety guidelines for PDT of cutaneous lesions // Laser Therapy. 2012. Vol. 21, N 2. P. 124–128. DOI: 10.5978/islm.12-SG-03 / Matsumoto Y, Akita Y. Safety guidelines for PDT of cutaneous lesions. Laser Therapy. 2012;21(2):124-8. DOI: 10.5978/islm.12-SG-03.
10. Moskvina S., Prityko D., Sergeev E. A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy // BioMedicine. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1–10. DOI: 10.1051/bmdcn/2019090101 / Moskvina S, Prityko D, Sergeev E. A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy. BioMedicine. 2019;9(1):1-10. DOI: 10.1051/bmdcn/2019090101.
11. Moskvina S.V. Response to: Optimization of Photobiomodulation Protocol for Chemotherapy-Induced Mucositis in Pediatric Patients (re: doi: 10.1089/photob.2019.4794) // Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. 2020. Vol. 38, N 11. P. 703. DOI: 10.1089/photob.2020.4934 / Moskvina SV. Response to: Optimization of Photobiomodulation Protocol for Chemotherapy-Induced Mucositis in Pediatric Patients (re: doi: 10.1089/photob.2019.4794). Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. 2020;38(11):703. DOI: 10.1089/photob.2020.4934.
12. Tomažević T., Potočnik U., Cizerl D., Jazbec J. Optimization of photobiomodulation protocol for chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients // Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020. Vol. 38, N8. P. 466–471. DOI: 10.1089/photob.2019.4794 / Tomažević T, Potočnik U, Cizerl D, Jazbec J. Optimization of photobiomodulation protocol for chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020;38(8):466-71. DOI: 10.1089/photob.2019.4794.

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В. Как «ХИЛТ» убивает детей // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 119–120.

Bibliographic reference:

Moskvina SV. Kak «KHILT» ubivaet detey [How the HILT 'kills' children]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:119-120. Russian.

К статье авторов: Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А.
«Цитохром С как факультативный фермент-липопероксидаза митохондрий»
(С. 102–105)

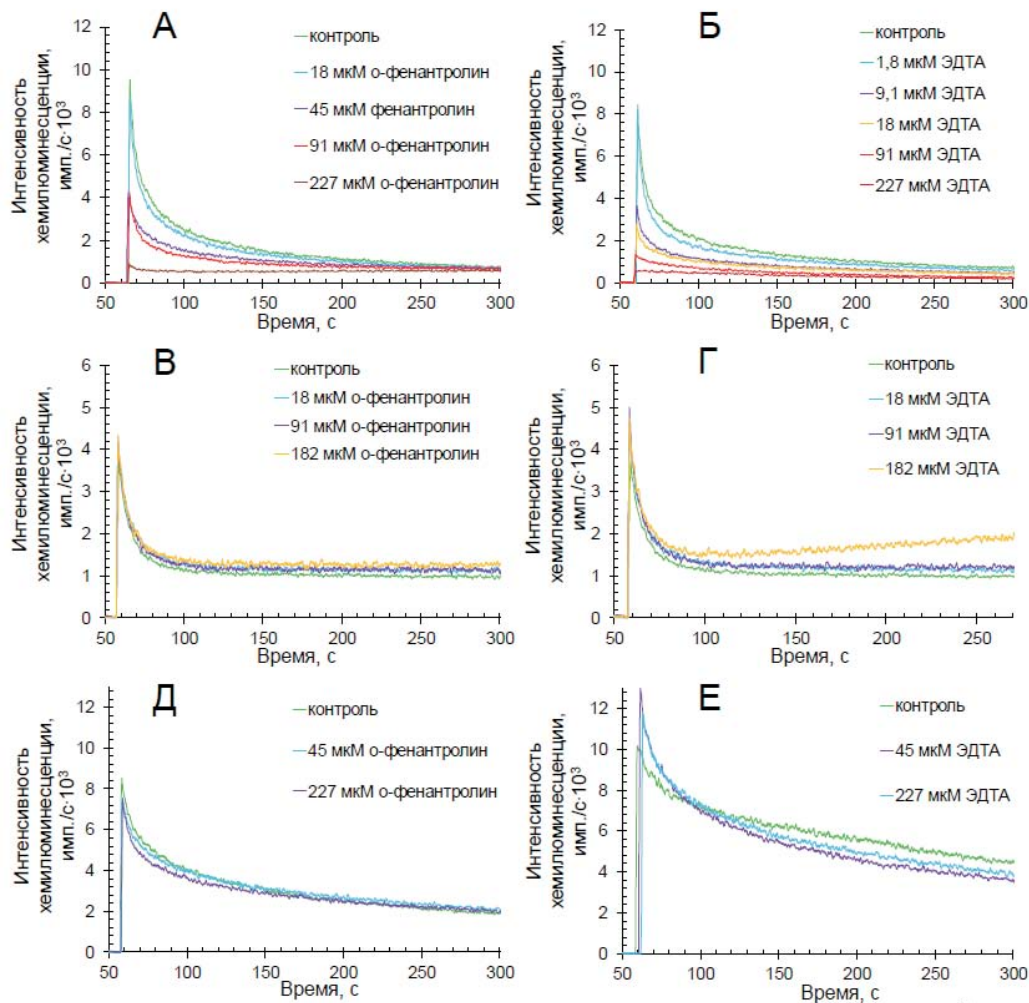


Рис. 1. Действие о-фенантролина (А) и ЭДТА (Б) на кинетику индуцированной катионами Fe^{2+} ХЛ в присутствии соевого лецитина. $FeSO_4$ – 91 мкМ, лецитин – 2 мг/мл, о-фенантролин или ЭДТА (концентрации показаны на рис.). Действие о-фенантролина (В) и ЭДТА (Г) на кинетику ХЛ в присутствии ПХ и соевого лецитина. ПХ – 10 мкМ, соевый лецитин – 2 мг/мл, о-фенантролин или ЭДТА (концентрации показаны на рисунке). Действие о-фенантролина (Д) и ЭДТА (Е) на кинетику ХЛ в присутствии ЦитС и бычьего кардиолипина. ЦитС – 10 мкМ, бычий кардиолипин – 600 мкМ, о-фенантролин или ЭДТА (концентрации показаны на рис.)

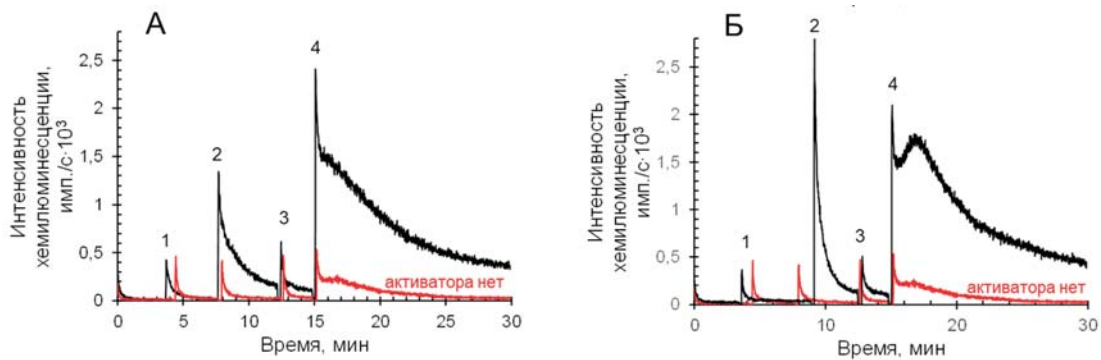
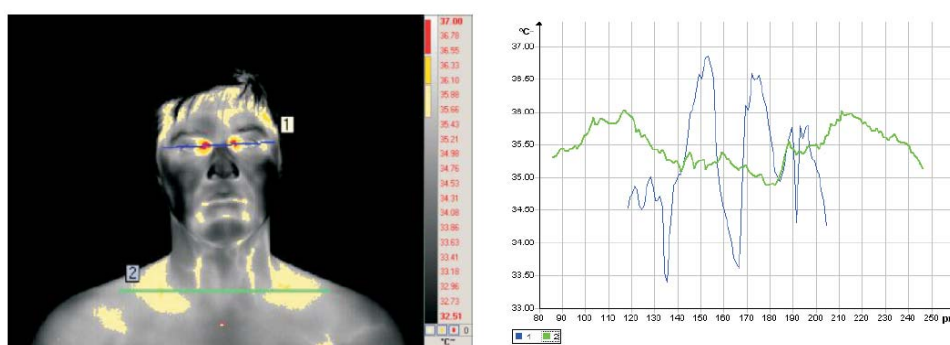


Рис. 2. H₂O₂-индуцированная хемилюминесценция митохондрий под влиянием азида натрия, активированная C-334 (А) или C-525 (Б), красная линия – вместо активатора добавлен метанол. Цифры обозначают моменты внесения в кювету: 1 – 920 мкл митохондрий, 2 – 25 мкл 1 мМ C-334 (А) или C-525 (Б) или 25 мкл метанола в контроле (красная кривая), 3 – 5 мкл 96 мМ H₂O₂, 4 – 50 мкл 2 мМ NaN₃, 5 – 5 мкл 96 мМ H₂O₂; концентрации веществ в системе: C-334 (А) или C-525 (Б) – 25 мкМ, азид натрия – 100 мкМ, H₂O₂ (после первого добавления) – 480 мкМ

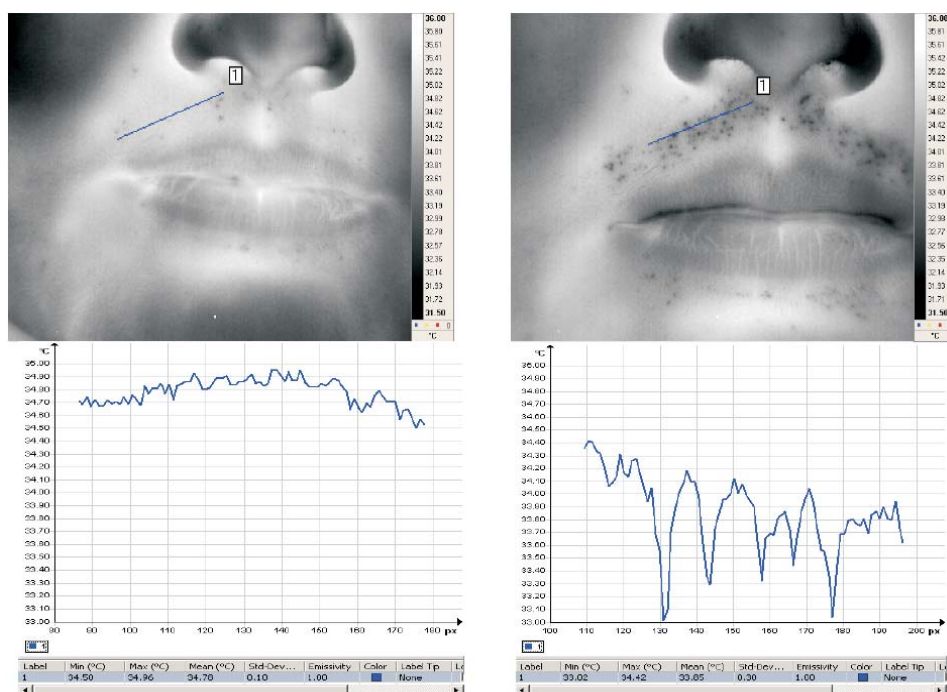
**К статье авторов: Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Маевский Е.И., Смуров С.В.
«Возможности выявления больных с помощью тепловизора.
Проблемы и перспективы»
(С. 110–114)**



**Рис. 1. ИК-термограмма и температурные профили по линиям «1» и «2» здорового человека.
Температурная шкала сформирована при условии: $T_{\text{мин}}=32,5^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{макс}}=37,0^{\circ}\text{C}$**



Рис. 2. Термограмма и температурные профили по линиям «1» и «2» при воспалительном процессе в области верхних дыхательных путей



**Рис. 3. ИК термограммы и температурные профили при сухой (слева) и влажной (справа) коже.
Слева – поры закрыты, справа – поры открыты. Усредненное значение температуры по
приведенным температурным профилям равно: $34,8^{\circ}\text{C}$ (при стандартном отклонении $0,1^{\circ}\text{C}$)
при закрытом состоянии потовых протоков, и $33,8^{\circ}\text{C}$ (при стандартном отклонении $0,3^{\circ}\text{C}$)
при открытом состоянии потовых протоков**