# BECTHIK

новых медицинских технологий



#### К статье авторов: Ромодин Л.А. «Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы)» (С. 64–67)

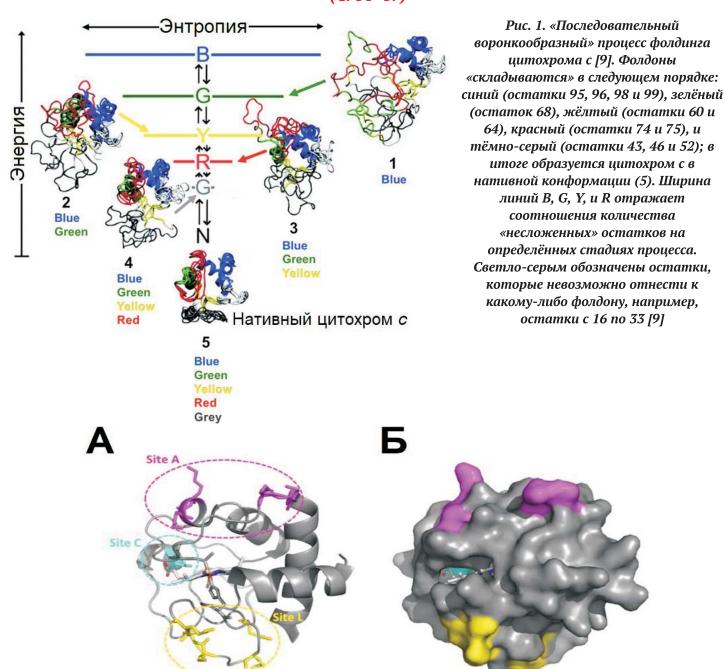


Рис. 2. Сайты связывания фосфолипидов в цитохроме с лошади [9]. А. Молекула цитохрома с лошади с изображением сайтов связывания фосфолипидов: сайт А (розовый), сайт С (бирюзовый), сайт L (жёлтый).

Б. Рельеф поверхности цитохрома С.

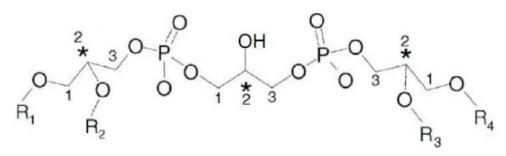


Рис. 3. Обобщённая формула кардиолипина, где R1, R2, R3, R4 – радикалы жирных кислот, \*– углеродный атом, который может выступать в роли хирального центра, цифры обозначают номера атомов углерода согласно sn-номенклатуре

# ВЕСТНИК

# DOI 10.24412/1609-2163 HOBЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2021

Индекс 72895 Объединенного Каталога «Пресса России»

Tom 28, Nº 3, 2021

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  $\mathit{BAK}$  РФ 09.12.2019 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2020 – 0,953; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,241, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);

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); Fitzgerald Edward – д.м.н., проф. (США); Tyminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В Дронова Редактор: Е.В. Дронова Перевод: И.С. Данилова

Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

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

Адрес издательства и типографии ТулГУ 300012, г. Тула, пр. Ленина, 95 Подписано в печать 24.09.2021. Дата выхода в свет 30.09.2021. Формат бумаги 70/100 1/16 Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6 Тираж 1000 Заказ 182у Цена свободная.

#### Редакционная коллегия: Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);

Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва); Беляева Елена Александровна - д.м.н. (Тула); Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула); Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск); Брин Вадим Борисович - д.м.н., проф. (Владикавказ); Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва); Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула); Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула); Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж); Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород); Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж); Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва); Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула); Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань); Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск); Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва); Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва); Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва); Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва); Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула); Наумова Эльвина Муратовна - д.б.н., (Тула); Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Сапожников Владимир Григорьевич - д.м.н., проф. (Тула); Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула); Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула); Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Теодорович Олег Валентинович - д.м.н., проф. (Москва);

(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).

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.

Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф., (Тула);

#### 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); Полунина Ольга Сергсевли д.ж.т., проф. (Сегралать), Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва); Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут); Чамсутдинов Наби Умматович – д.м.н., проф. (Махачкала); Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва); Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия); Taborsky Milosh – PhD (Чехия); Weidong Pan - PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

#### DOI 10.24412/1609-2163

# **JOURNAL**

#### OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

© 2021

Volume 28, № 3, 2021 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 twoyear impact factor of 2020 is 0,953; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,241, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

Index 72895

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

#### FOUNDERS OF THE IOURNAL:

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).

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); Fitzgerald Edward - Doctor of Medical Science, prof. (USA); 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, 300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,

e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,

website: http://vnmt.ru (english), http://medtsu.tula.ru (russian).

#### **Editorial Board:**

Agasarov L.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Atlas E.E. - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);

Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

Borisova O.N. - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);

Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);

Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);

Bulgakov S.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula); Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);

Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);

Guseinov A.Z. - Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);

Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);

Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Ivanov D.V. - Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);

Kireev S.S. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);

Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk); Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Kupeev V.G. - Doctor of Medical Science, (Moscow);

Lastoveckiy A.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Lishchuk A.N. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Malygin V.L. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);

Naumova E.M. - Doctor of Biological Sciences (Tula);

Nesmeianov A.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);

Nikityuk D.B. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Sapozhnikov V.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

Sorotskaya V.N. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Subbotina T.I. - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);

Sukhikh G.T. - acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);

Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);

Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

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).

#### **Editorial Council:**

Ailamazyan E.K. - acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);

Zherebtsova V.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula);

Zarubina T.V. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);

Zurnadzhyantch V.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); Kachurin N.M. - Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);

Minakov E.I. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);

Polunina O.S. - Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);

Smolenskii A.V. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Filatova O.E. - Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);

Chamsutdinov N.U. - Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);

Chemeris N.K. - Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);

Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria); Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic); Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

# **IOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28.** № 3 - P. 3-4

JOOKNIE OF NEW MEDICIES II	CIIIVOL	VOILD 2021 VOI. 20, IV 3 1. 3 1	
СОДЕРЖАНИЕ С	Стр.	Г.П. Вдовина, Г.В. Голдобина, А.А. Бурлуц- кая, М.П. Чугунова, Н.В. Болотская. Скри-	
РАЗДЕЛ І. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.	.00)	нинговое изучение противодиабетической активности водного извлечения изо мха цетра-	50
<b>H.A. Иманвердиева, О.А. Башкина, И.А. Ерина.</b> Сопутствующая патология у боль-	5	рия исландская на модели стероидного сахарного диабета	
ных атопическим дерматитом в детском возрасте		<b>Т.М. Николаева, Е.К. Голубева.</b> Физическая нагрузка как фактор модуляции умственной работоспособности студентов	54
К.Г. Томаева. Предикторы гипотонии матки в	10	•	
раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа	10	<b>Т.В. Честнова, А.С. Подшибякина.</b> Ассоциация <i>SARS-CoV-2</i> с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная при-	58
О.С. Полунина, Г.Н. Мухамбетова, Н.Б. Гринберг, Т.В. Прокофьева, Е.А. Полу- нина, П.Н. Воронина. Взаимосвязи уровня		чина тяжелых форм <i>COVID-19</i> (обзор литературы)	50
межрегионального фрагмента проадреноме-	15	РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОІ	ия
дуллина со структурно-функциональными по-казателями миокарда у пациентов с хрониче-		(03.01.00)	
ской ишемической болезнью сердца		<b>Л.А. Ромодин.</b> Комплекс цитохрома <i>C</i> с кардиолипином. Часть 1. Цитохром <i>C</i> и кардиоли-	64
<b>В.А. Марийко, А.В. Марийко.</b> Значение декстрокардии в абдоминальной хирургической па-	20	пин (обзор литературы)	UT
тологии на примере клинического наблюдения		<b>Л.А. Ромодин.</b> Комплекс цитохрома $C$ с кар-	60
<b>С.А. Белов, А.А. Григорюк.</b> Условия повышения результативности лечения больных фиб-	24	диолипином. Часть 2. Структура и пероксидазная активность (обзор литературы)	00
розно-кавернозным туберкулезом легких с применением торакопластики		<b>Т.Х. Мамедов, Д.В. Дзюба, А.Н. Наркевич.</b> Распознавание диабетической ретинопатии на	73
<b>С.Ю. Гасанова.</b> Пересадка стволовых клеток при лечении острого панкреатита	28	цифровых изображениях глазного дна при помощи остаточной сверточной нейронной сети	13
РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУГ (14.03.00)	ΚИ	<b>В.А. Хромушин, А.А. Хадарцев, Р.В. Грачев, Т.В. Кельман.</b> Региональный мониторинг смертности в ракурсе <i>COVID-19</i>	77
<b>М.Е. Петрова, Л.Д. Хидирова, О.В. Титов.</b> Генетические факторы риска развития идиопатической легочной артериальной гипертензии (различия генетического фона у детей и взрос-	33	<b>Д.В. Иванов, Г.Х. Диалл.</b> Возможности фрактального анализа в коррекции организации медицинской помощи	82
лых) (краткий обзор литературы)  В.И. Инчина, Хак Зиаул, О.А. Куликов. Ис-		РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ	
следование противоопухолевой активности	36		
композициидоксорубицина с фитопрепарата- ми при опухоли walker 256	30	Вадим Семенович Смоленский д.м.н. профессор заслуженный деятель науки РСФСР	89
С.А. Полиевский, О.И. Беличенко, Е.В. Цой,		Валерий Павлович Лебедев	91
<b>В.С. Маркарян.</b> Экспресс-восстановление работоспособности студентов-спортсменов в динамике учебного дня	40	Бредикис Юргис Юозо (1929-2021)	92
Н.А. Горянная, Н.И. Ишекова, М.Н. Репиц-			

**кая.** Состояние гемодинамики и параметров внешнего дыхания при эндопротезировании 45

тазобедренного сустава

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 3-4

Page

**CONTENTS** 

**SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)** 

G.P. Vdovina, G.V. Goldobina, A.A. Burlutskaya, M.P. Chugunova, N.V. Bolotskaya.

the model of steroid diabetes mellitus

Screening study of antidiabetic activity of water 50 extraction from the moss cetraria islandica on

N.A. Imanverdiyeva, O.A. Bashkina, I.A. Yerina. Comorbid pathology in children with atopic dermatitis	5	<b>T.M. Nikolaeva, E.K. Golubeva.</b> Physical exercise as a factor of modulation of students' mental work ability	54
<b>K.G. Tomaeva.</b> Predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes	10	<b>T.V. Chestnova, A.S. Podshibiakina.</b> Association of SARS-CoV-2 with bacterial, viral and fungal pathogens as a possible cause of severe forms	58
O.S. Polunina, G.N. Mukhambetova, N.B. Greenberg, T.V. Prokofieva, E.A. Polunina, P.N. Voronina. Interrelationships of the level of the interregional fragment of proadrenomedullin with structural and functional indicators of the myocardium in patients with chronic coronary heart disease	15	of COVID-19 (literature review)  SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)  L.A. Romodin. Cytochrome <i>C</i> -cardiolipin complex. Part 1. Cytochrome C and the cardiolipin (literature review)	64
<b>V.A. Mariiko</b> , <b>A.V. Mariiko</b> . The significance of dextrocardia for abdominal surgical pathology on the example of a private clinical observation	20	<b>L.A. Romodin.</b> Cytochrome <i>C</i> –cardiolipin complex. Part 2. Structure and peroxidase activity (literature review)	68
<b>S.A. Belov, A.A. Grigoryuk.</b> Conditions for increasing the effectiveness of treatment in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis using thoracoplasty	24	T.H. Mamedov, D.V. Dzyuba, A.N. Narkevich. Detection of diabetic retinopathy on digital images of the eyefulful with residual conventional neural network	73
<b>S.Y. Hasanova.</b> Stem cell transplantation in the treatment of acute pancreatitis	28	V.A. Khromushin, A.A. Khadartsev, R.V. Grachev, T.V. Kelman. Regional mortality monitoring from COVID-10	77
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)		ing from COVID-19	
M.E. Petrova, L.D. Khidirova, O.V. Titov. Genetic risk factors for the development of idiopathic pulmonary arterial hypertension (differences in the genetic background in children and adults) (brief literature review)	33	D.V. Ivanov, G.Ch. Diall. The possibilities of fractal analysis in the correction of the organization of medical care  SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES	82
		Vadim Semenovich Smolensky, MD Professor,	
V.I. Inchina, Hak Ziaul, O.A. Kulikov. Study of the antitumor activity of the composition doxo-	36	Honored Scientist of the RSFSR	89
rubicin with phytopreparations in walker 256 tumors		Valeriy Pavlovich Lebedev	91
S.A. Polievsky, O.I. Belichenko, E.V. Choi, V.S. Markaryan. Express restoration of the working capacity of students-athletes in the dynamics of the student day	40	Bredikis Yurgis Yuozo (1929-2021)	92
N.A. Goriannaya, N.I. Ishekova, M.N. Repitskaya. State of hemodynamics and parameters of external respiration during endoproshetics of the hip joint	45		

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 5-9

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, Nº 3 - P. 5-9

#### Раздел I

#### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

#### **Section I**

# **CLINICAL MEDICINE (14.01.00)**

УДК: 616.5-001-009.16-06-053.37 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9

#### СОПУТСТВУЮШАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Н.А. ИМАНВЕРДИЕВА, О.А. БАШКИНА, И.А. ЕРИНА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru

Аннотация. Введение. Актуальность проблемы атопического дерматита определяется ранним началом и высокой распространенностью заболевания в детской популяции, длительным, рецидивирующим, зачастую прогрессирующим течением болезни, полиэтиологичностью и поликомпонентностью патогенеза, патоморфозом клинических проявлений в современных условиях. Особая острота проблемы атопического дерматита обусловлена снижением качества жизни ребенка и его семьи, высокими экономическими затратами в связи с необходимостью длительной комплексной терапии, нарушением социальной адаптации и неясности прогноза. Цель исследования - оценить степень вовлеченности сопутствующих патологий на течение атопического дерматита. *Объекты и методы исследования*. Изучались клинические особенности атипического дерматита по историям болезни 80 детей раннего и дошкольного возраста, получавших стационарное лечение и обследование. Диагноз «атопический дерматит» устанавливался на основании клинических и диагностических критериев, в том числе и по индексу scoring of atopic dermatitis - шкала атопического дерматита. Статистическую обработку результатов выполнили с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Результаты и их обсуждение. Распространенный атипический дерматит отмечался у 45% детей, ограниченный – 55%. По степени тяжести атипического дерматита: легкая степень – 12,5% детей, средняя степень тяжести – 77,5%, тяжелое течение – у 10% детей. Частой жалобой больных атипическим дерматитом были: зуд кожи и сыпь на коже различной степени выраженности (у 100% больных). Частой локализацией изменений на коже были: лицо (60%), верхние и нижние конечности (12,5% и 10%), реже отмечались изменения кожи туловища и всего тела (соответственно 9% и 8,5%). Другие аллергические заболевания были выявлены у 25% детей: бронхиальная астма – 7% детей, аллергический ринит – 12%, аллергический риноконъюктивит – 1% детей. У 35% детей – дисфункция желудочно-кишечного тракта, у 15% – гастрит, гастродуоденит, у 3,7% – реактивный панкреатит, 2,5% – реактивная гепатомегалия, у 2,5% – гепатоспленомегалия, лямблиоз – у 3,7% детей, амебиаз – у 6,2% детей, глистные инвазии у 31,2% детей. У 80% обследованных детей выявлена абсолютная эозинофилия. У детей с атипическим дерматитом установлено достоверное повышение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови  $(10,8\pm5,9$  пг/мл, p<0,05) на фоне снижения  $\gamma$ -ИФН  $(14,6\pm3,4$  пг/мл, p<0,01).

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, прогнозирование риска.

#### COMORBID PATHOLOGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

N.A. IMANVERDIYEVA, O.A. BASHKINA, I.A. YERINA

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Astrakhan region, 414000, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. The article discusses issues related to comorbid pathology in children with atopic dermatitis. In most cases the atopic dermatitis is combined with other diseases of the allergic circle, but these combinations should be evaluated as a manifestation of a single pathological process. Thus, the realization of a genetic predisposition to atopic dermatitis can be carried out under the influence of a number of adverse environmental factors. Their elimination is one of the conditions for successful treatment of patients. Probably the long-term current of atopic dermatitis does not have a direct damaging effect on various organs and systems. But the signaling systems that bind the body into a single whole, indirectly affect the functional state of various organs and systems. Atopic dermatitis, lesions of the respiratory and digestive systems caused by the high penetrability of the skin and mucous membranes for allergens, are associated in a single pathogenetic mechanism of atopic genesis. *The research purpose* is to assess the degree of involvement of comorbidities in the course of atopic dermatitis. *Objects and research methods*. We studied the clinical features of atypical dermatitis from the case histories of 80 children of early and preschool age who received inpatient treatment and examination. The diagnosis of "atopic dermatitis. Statistical processing of the results was performed using the package of applied statistical programs Microsoft Excel and Statistica 6.0. *Results and its discussion*. Common atypical dermatitis was observed in 45% of children, limited – 55%. According to the severity of atypical dermatitis, there were mild – 12.5% of children, moderate – 77.5%, severe – in 10% of children. A frequent complaint of patients with atypical dermatitis was: itching of

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 5-9

the skin and rash on the skin of varying severity (in 100% of patients). Frequent localization of changes on the skin were: face (60%), upper and lower extremities (12.5% and 10%), less often changes in the skin of the trunk and the whole body were noted (9% and 8.5%, respectively). Other allergic diseases were detected in 25% of children: bronchial asthma – 7% of children, allergic rhinitis – 12%, allergic rhinoconjunctivitis – 1% of children. In 35% of children – dysfunction of the gastrointestinal tract, in 15% – gastritis, gastroduodenitis, in 3.7% – reactive pancreatitis, 2.5% – reactive hepatomegaly, in 2.5% – hepatosplenomegaly, giardiasis – in 3.7% of children, amebiasis – in 6.2% of children, helminthic infestations in 31.2% of children. In 80% of the examined children, absolute eosinophilia was revealed. In children with atypical dermatitis, a significant increase in the content of IL-4 in the blood serum was found (10.8±5.9 pg/ml, p<0.05) against the background of a decrease in IFN  $\gamma$  (14.6±3.4 pg/ml , p<0.01).

Keywords: children, atopic dermatitis, risk prediction.

Введение. Атопический дерматит (АтД) – актуальная проблема педиатрии, поскольку его дебют в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст и у 60-70% детей отмечается на первом году жизни. Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, возникающее как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющие хроническое течение и характеризующиеся кожным зудом и поражением кожи [4,7].

АтД является одним из самых распространенных аллергических заболеваний детского возраста, его распространенность среди детей экономически развитых стран колеблется от 10 до 28%, в структуре аллергических заболеваний доля атопического дерматита составляет 50-70%. Неуклонный прогрессирующий рост заболеваемости детей атопическим дерматитом в последние годы, неблагоприятный патоморфоз его клинического течения, возрастание числа инвалидизирующих форм – лишь некоторые аспекты, определяющие высокую актуальность проблемы [1,16,17,21].

Проблема АтД чрезвычайно важна не только для дерматовенерологии, но и для педиатрии и детской аллергологии, что обусловлено высокой распространенностью и неуклонным ростом этого заболевания. Дебют заболевания в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст и у 60-70% детей отмечается на первом году жизни. Приобретая в дальнейшем хроническое течение с частыми рецидивами, болезнь сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет [12,22].

Для дерматита характерно многообразие клинических форм поражения кожи, стадийное течение и развитие сопутствующих патологических изменений во многих системах организма. Отмечено, что при АтД имеет место нарушение иммунного статуса ребенка как на местном, так и системном уровне, что может быть причиной присоединения вторичной инфекции кожи; частота осложненных форм атопического дерматита у детей в среднем составляет 25-34%. Однако имеющиеся в литературе данные противоречивы и не позволяют количественно оценить влияние нарушения иммунологического статуса у детей на характер течения заболевания [23].

Хорошо известно, что в этиопатогенезе АтД определенную роль играют сопутствующие заболевания и расстройства. В настоящее время данный вопрос наименее изучен, что значительно затрудняет

своевременное лечение, приводит к снижению социальной адаптации ребенка, требует все более увеличивающихся затрат на лечебные и реабилитационные мероприятия и, как следствие, достаточно часто приводит к инвалидизации [2,5,6,10,11,15,18-20].

Таким образом, целесообразно изучить состояния, отягощающие течение АтД, анализ их роли в патогенезе данного заболевания и влияние на клеточный и гуморальный иммунитеты, выявить клиникодиагностическое и прогностическое значение данных состояний для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам данного профиля и снижения степени тяжести данного заболевания.

АтД у детей является началом «атопического марша». Так, у 40-50% детей, страдающих атопическим дерматитом, в последующем развивается бронхиальная астма, поллиноз и/или аллергический ринит [8,9,13,14].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении этиологии и патогенеза атопического дерматита. Однако многие аспекты данной патологии остаются неясными. Изучение различных состояний, отягощающих течение АтД, их роли в формированииили осложнении течения дерматита, их прогностической значимости у детей является актуальным, своевременным и перспективным в плане дальнейшего совершенствования диагностики, лечения и профилактики данной патологии [3,24].

**Цель исследования** – оценить степень вовлеченности сопутсвующих патологий на течение атопического дерматита.

Объекты и методы исследования. Изучались клинические особенности АтД по историям болезни 80 детей раннего и дошкольного возраста, получавших стационарное лечение и обследование в отделении аллергологии ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой в 2017-2018 гг. Изучались жалобы, данные анамнеза, клинические особенности и сопутствующая патология. Диагноз «атопический дерматит» устанавливался на основании клинических и диагностических критериев, в том числе и по индексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита) учитывающей распространенность кожных высыпаний, их морфологию, степень выраженности проявлений и тяжесть субъективных ощущений пациента: SCORAD = A/5 + 7B/2 + C, где A – сумма баллов распространенности поражения кожи, В - сумма баллов интенсивности проявлений симптомов АтД, С - сумма баллов субъективных симптомов (зуд, нарушение сна).

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 5-9

*Критерии включения* больных в исследование: возраст от 1-6 лет, дети, атопический дерматит, добровольное информированное письменное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: терапия системными и (или) топическими кортикостероидами в течение 14 дней до даты включения в исследование; наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации или неполной ремиссии; перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания. Все обследованные дети при необходимости получали консультацию гастроэнтеролога.

Статистическую обработку результатов выполнили с использованием пакета прикладных статистических программ  $Microsoft\ Excel\ u\ Statistica\ 6.0.$  В каждой группе однородных данных рассчитаны  $cpednee\ shauehue\ (M)\ u\ omuбка\ cpednero\ shauehuy\ (m).$  Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязей между признаками проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Распространенный АтД отмечался у 45% детей, ограниченный – 55%. По степени тяжести АтД: легкая степень – 12,5% детей, средняя степень тяжести – 77,5%, тяжелое течение – у 10% детей.

Аллергологический анамнез выявил наследственную отягощенность по аллергическим заболеваниям как по материнской, так и по отцовской линии (и их родственников), и отмечался у 72 опрошенных родителей (90%). В анамнезе у обследованных детей довольно часто отмечалась лекарственная аллергия 77,5% в виде пятен, папул, уртикарий, эритем на коже, на препараты антибактериальной группы: пенициллины – 18,7%, цефалоспорины – 10%; витамины – 15%; антигистаминные препараты – 5%. У 35% детей выявлена пищевая аллергия, наиболее значимыми из которых являлись белки коровьего молока, куриного яйца, злаков, рыбы. У некоторых детей имели гиперчувствительность не к одному, а к нескольким пищевым аллергенам.

Частой жалобой больных АтД были: зуд кожи и сыпь на коже различной степени выраженности (у 100% больных). Высыпания характеризовались сухостью кожи (95% детей), гиперемией кожи, чаще на щеках – у 80% детей, шелушением – 95%, мокнутием – 5%, трещинами и расчесами на коже – у 97,5% детей, незначительными отеками на лице – 80% и кистях рук – 20% соответственно. Частой локализацией изменений на коже были: лицо (60%), верхние и нижние конечности (12,5% и 10%), реже отмечались изменения кожи туловища и всего тела (соответственно 9% и 8,5%).

Другие сопутствующие аллергические заболевания были выявлены у 25% детей: бронхиальная астма – 7% детей, аллергический ринит – 12%, аллергический риноконъюктивит – 1% детей. У 35% детей в

анамнезе наблюдались различной степени выраженности дисфункции желудочно-кишечного тракта, которые были оценены как «синдром раздраженного кишечника», у 15% детей – дискинезия желчевыводящих путей, у 15% – гастрит, гастродуоденит, у 3,7% – реактивный панкреатит, 2,5% – реактивная гепатомегалия, у 2,5% – гепатоспленомегалия, лямблиоз – у 3,7% детей, амебиаз – у 6,2% детей, глистные инвазии у 31,2% детей.

Мы предполагаем, что сопутствующая патология со стороны пищеварительного тракта нарушает процессы пищеварения веществ с сохранными антигенными свойствами и обуславливает развитие пищевой сенсибилизации и прогрессированию болезни. Диагностика атопического дерматита у детей представляет серьезные затруднения. Правильная интерпретация и всесторонняя оценка не только данных анамнеза, клинических проявлений, но и лабораторных методов исследования, позволяют распознать аллергическую природу заболевания.

У 80% обследованных детей выявлена абсолютная эозинофилия, причем, чем младше был ребенок, тем чаще она определялась. Проведенный анализ содержания общего IgE в сыворотке крови детей с AтД показал, что он значительно повышен с AтД (110,7 $\pm$ 111,2 МЕ/мл), в то время как у здоровых детей – 34,1 $\pm$ 27,6МЕ/мл (p<0,001). Для подтверждения Th2-зависимого иммунного ответа были изучены уровни отдельных цитокинов (ИЛ-4 и  $\gamma$ -ИФН). Так, у детей с AтД установлено достоверное повышение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови (10,8 $\pm$ 5,9 $\pi$ 1/мл, p<0,05) на фоне снижения  $\gamma$ -ИФН (14,6 $\pm$ 3,4  $\pi$ 1/мл, p<0,01) по сравнению со здоровыми детьми (содержание ИЛ-4 в сыворотке – 6,9 $\pm$ 1,27  $\pi$ 1/мл,  $\gamma$ -ИФН – 17,9 $\pm$ 2,6  $\pi$ 1/мл).

Дальнейшие исследования в этом направлении оптимизируют критерии прогнозирования риска возникновения атопического дерматита и поиск оптимальных лечебно-реабилитационных технологий, позволят проводить своевременную коррекцию нарушений и динамическое наблюдение за больными, учитывая индивидуальные медико-социальные и психологические характеристики больных, факторы риска их жизнедеятельности.

**Выводы.** Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что фоновые заболевания отягощают течение атопического дерматита и обуславливают развитие прогрессирования болезни. В свою очередь, изучение этиологии и патогенеза атопического дерматита, чёткая оценка степени вовлеченности сопутствующих патологий в течение атопического дерматита поможет в диагностике, лечении и профилактики данного заболевания.

#### Литература / References

1. Ахмедов Ш.К., Солиев К.А., Элмурадов Б.И., Абдиев З.М., Очилов Ж.М. Этиопатогенетическое значение дисбактериоза кишечника в развитие атопического дерматита у детей // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10, № 3. С. 9–10 / Akhmedov ShK,

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 5-9

- Soliev KA, Elmuradov BI, Abdiev ZM, Ochilov ZhM. Etiopatogeneticheskoe znachenie disbakterioza kishechnika v razvitie atopicheskogo dermatita u detey [Etiopathogenetic significance of intestinal dysbiosis in the development of atopic dermatitis in children]. Akademicheskiy zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2014;10(3);9-10. Russisan.
- 2. Бишарова А.С. Атопический дерматит, отягощенный вирусными инфекциями у детей // Медработник дошкольного образовательного учреждения. 2020. № 7. С. 33–38 / Bisharova AS. Atopicheskiy dermatit, otyagoshchennyy virusnymi infektsiyami u detey [Atopic dermatitis aggravated by viral infections in children]. Medrabotnik doshkol'nogo obrazovatel'-nogo uchrezhdeniya. 2020;7:33-8. Russain.
- 3. Ганиев А.Г., Абдурашидов А.А., Санакулов А.Б. Выявление наличия специфических антител к суперантигенам staphylococcus aureus у детей с инфицированным атопическом дерматитом // Евразийский союз ученых. 2020.  $N^{o}$  6-5 (75). С. 33–37 / Ganiev AG, Abdurashidov AA, Sanakulov AB. Vyyavlenie nalichiya spetsificheskikh antitel k superantigenam staphylococcus aureus u detey s infitsirovannym atopicheskom dermatitom [Detection of the presence of specific antibodies to staphylococcus aureus superantigens in children with infected atopic dermatitis]. Evraziy-skiy soyuz uchenykh. 2020;6-5(75):33-7. Russian.
- 4. Ганиев А.Г., Холматов Д.Н., Мирзаева З.У. Связь пищевой аллергии и атопического дерматита у детей // Re-health Journal. 2020. № 2-3 (6). С. 93–97 / Ganiev AG, Kholmatov DN, Mirzaeva ZU. Svyaz' pishchevoy allergii i atopicheskogo dermatita u detey [Relationship between food allergy and atopic dermatitis in children]. Re-health Journal. 2020;2-3(6):93-7. Russian.
- 5. Горелова Е.А. Ротавирусная инфекция у детей с атопическим дерматитом: течение, исходы, особенности ведения в острый и восстановительный периоды. Дисс. к.м.н. Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016 / Gorelova E.A. Rotavirusnaya infektsiya u detey s atopicheskim dermatitom: techenie, iskhody, osobennosti vedeniya v ostryy i vosstanovitel'nyy periody [Rotavirus infection in children with atopic dermatitis: course, outcomes, features of management in the acute and recovery periods] [dissertation]. Moscow: Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii Rospotreb-nadzora; 2016. Russian.
- 6. Давлетбаева Г.Р. Рецидивирующие инфекции мочевых путей у детей с атопическим дерматитом. В сборнике: Проблемы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференцииб, 2014. С. 132–134 / Davletbaeva GR. Retsidiviruyushchie infektsii mochevykh putey u detey s atopicheskim dermatitom. V sbornike: Problemy medi-tsiny v sovremennykh usloviyakh. Sbornik nauchnykh trudov po ito-gam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Recurrent urinary tract infections in children with atopic dermatitis. In the collection: Problems of medicine in modern conditions. Collection of scientific papers based on the results of the international scientific and practical conference]; 2014. Russian.
- 7. Кобец А.А., Кобец Т.В. Генетически детерминированные факторы риска развития истинной и псевдоаллергической реакции у детей с атопическим дерматитом // Молодой ученый. 2014.  $N^{29}$  (68). С. 57-60 / Kobets AA, Kobets TV. Geneticheski determinirovannye faktory riska razvitiya istinnoy i psevdoallergicheskoy reaktsii u detey s atopicheskim dermatitom [Genetically determined risk factors for the development of a true and pseudoallergic reaction in children with atopic dermatitis]. Molodoy uchenyy. 2014;9(68):57-60. Russian.
- 8. Козьева В.В. Распространенность бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей // Аллея науки. 2017. Т. 3,  $N^{o}$ 9. С. 469–472 / Koz'eva VV. Rasprostranennost' bronkhial'noy astmy i atopiche-skogo dermatita u detey [Prevalence of bronchial asthma and atopic dermatitis in children]. Alleya nauki. 2017;3(9):469-72. Russian.
- 9. Левашева С.В., Эткина Э.И., Карунас А.С. Исследование полиморфного варианта RS7216389 гена гасдермина В у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 231–232 / Levasheva SV, Etkina EI, Karunas AS. Issledovanie polimorfnogo varianta RS7216389 gena gasdermina B u detey s bronkhial'noy astmoy i atopicheskim dermatitom [Study of the RS7216389 polymorphic variant of the hasdermin B gene in children with bronchial asthma and atopic dermatitis]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;60(4):231-2. Russian.
- 10. Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Смыкова С.В., Николенко Н.В. Клиническая эффективность эрадикационной терапии у

- детей с хроническим гастродуоденитом и атопическим дерматитом // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016.  $\mathbb{N}^2$  3-3. C. 159–162 / Malyuzhinskaya NV, Polyakova OV, Smykova SV, Nikolenko NV. Klinicheskaya effektivnost' eradikatsionnoy terapii u detey s khronicheskim gastroduodenitom i atopicheskim dermatitom [Clinical efficacy of eradication therapy in children with chronic gastroduodenitis and atopic dermatitis]. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2016;3–3:159-62. Russian.
- 11. Мансурова Г.III., Мальцев С.В. Минеральная плотность кости у детей с атопическим дерматитом // Остеопороз и остеопатии. 2016. Т. 19, № 2. С. 97 / Mansurova GSh, Mal'tsev SV. Mineral'naya plotnost' kosti u detey s atopicheskim dermatitom [Bone mineral density in children with atopic dermatitis]. Osteoporoz i osteopatii. 2016;19(2):97. Russian.
- 12. Меньшикова А.И., Соколова Т.В., Давиденко М.С. Атопический дерматит у детей: фокус на диагностические критерии // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22, № 3. С. 104 / Men'shikova AI, Sokolova TV, Davidenko MS. Atopicheskiy dermatit u detey: fokus na diagnosticheskie kriterii [Atopic Dermatitis in Children: Focus on Diagnostic Criteria]. Problemy meditsinskoy mikologii. 2020;22(3):104. Russian.
- 13. Микаилова Д.А., Маралов В.Г., Кудака М.А., Сергеева И.Г. Особенности отношения к опасности родителей детей, больных атопическим дерматитом // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 1. С. 146–151 / Mikailova DA, Maralov VG, Kudaka MA, Sergeeva IG. Osobennosti otnosheniya k opasnosti roditeley detey, bol'nykh atopicheskim dermatitom [Features of the attitude towards danger of parents of children with atopic dermatitis]. Klinicheskaya dermatologiya i ve-nerologiya. 2021;20(1):146-51. Russian.
- 14. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Современные представления о возможностях вторичной профилактики "атопического марша" у детей с атопическим дерматитом // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19, № 6. С. 514–519 / Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Ivanov RA, Fedorov DV, Ambarchyan ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatin LA, Savelova AA. Sovremennye predstavleniya o vozmozhnostyakh vtorichnoy profilaktiki "atopicheskogo marsha" u detey s atopicheskim dermatitom [Modern ideas about the possibilities of secondary prevention of the "atopic march" in children with atopic dermatitis]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2020;19(6):514-9. Russian.
- 15. Набатникова Н.В., Делягин В.М. Железодефицитная анемия у детей с атопическим дерматитом // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59, № 1-S1. С. 106 / Nabatnikova NV, Delyagin VM. Zhelezodefitsitnaya anemiya u detey s atopicheskim dermatitom [Iron deficiency anemia in children with atopic dermatitis]. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(1-S1):106. Russian.
- 16. Пенкина Н.И., Вострикова С.А., Королева Д.Н. Возрастные особенности частоты и коморбидной патологии у детей с атопическим дерматитом // Врач-аспирант. 2014. Т. 66, № 5.2. С. 312–318 / Penkina NI, Vostrikova SA, Koroleva DN. Vozrastnye osobennosti chastoty i komorbidnoy patologii u detey s atopicheskim dermatitom [Age features of the frequency and comorbid pathology in children with atopic dermatitis]. Vrach-aspirant. 2014;66(5.2):312-8. Rusisan.
- 17. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Частота выявления аллергии на лимон у детей с атопическим дерматитом по результатам клинических и лабораторных исследований // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № S. С. 135 / Prilutskiy AS, Lygina YuA. Chastota vyyavleniya allergii na li-mon u detey s atopicheskim dermatitom po rezul'tatam kliniche-skikh i laboratornykh issledovaniy [The frequency of detection of lemon allergy in children with atopic dermatitis based on the results of clinical and laboratory studies]. Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(S):135. Rusisan.
- 18. Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 6 / Smirnova GI. Mikrobiota kishechnika i ispol'zovanie probiotikov v profilaktike i lechenii atopicheskogo dermatita u detey [Intestinal microbiota and the use of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. Lechashchiy vrach. 2016;1:6. Russian.
- 19. Сорокман Т.В., Макарова Е.В. Частота функциональных расстройств билиарного тракта у детей с атопическим дерматитом // 3доровье ребенка. 2019. Т. 14, № 3. С. 143–148 / Sorokman TV, Makarova EV. Chastota funktsional'nykh rasstroystv biliarnogo trakta u

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 5-9

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 5-9

detey s atopicheskim dermatitom [Frequency of functional disorders of the biliary tract in children with atopic dermatitis]. Zdorov'e rebenka. 2019;14(3):143-8. Russian.

- 20. Тихомиров Т.А., Короткий В.Н., Тихомиров А.А. Микробиологические аспекты воспалительного процесса различных локализаций у детей, страдающих атопическим дерматитом. В сборнике: Наука в современном информационном обществе. Материалы VII международной научно-практической конференции . н.-и. ц. «Академический», 2015. С. 16–18 / Tikhomirov ТА, Korotkiy VN, Tikhomirov AA. Mikrobiologiche-skie aspekty vospalitel nogo protsessa razlichnykh lokalizatsiy u detey, stradayushchikh atopicheskim dermatitom. V sbornike: Nauka v sovremennom informationnom obshchestve. Materialy VII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii . n.-i. ts. «Akademicheskiy» [Microbiological aspects of the inflammatory process of various localizations in children with atopic dermatitis. In the collection: Science in the modern information society. Materials of the VII international scientific-practical conference. n.-i. c. "Aca-demic"]; 2015. Russian.
- 21. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 3. С. 11–14 / Treneva MS, Munblit DB, Ivannikov NYu, Likhanova LA, Pampura AN. Rasprostranennost' atopicheskogo dermatita i reaktsiy na

- pishchevye produkty u moskovskikh detey v vozraste 2 let [Prevalence of atopic dermatitis and reactions to food products in Moscow children aged 2 years]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speran-skogo. 2014;93(3):11-4. Russian.
- 22. Черемных А.И., Русских И.С., Пронина И.В., Поносова В.О. Особенности атопического дерматита у детей // Студенческий форум. 2020. № 38-1 (131). С. 22–24 / Cheremnykh AI, Russkikh IS, Pronina IV, Ponosova VO. Osobennosti atopicheskogo dermatita u detey [Features of atopic dermatitis in children]. Studencheskiy forum. 2020;38-1(131):22-4. Russian.
- 23. Dytiatkovskyi V., Abaturov O., Naumenko N., Pinayeva N., Alifirenko O., Taran S., Filatova I. Associations of the novel chemokine-based diagnostic biomarker panel with different phenotypes of atopic dermatitis in children // Pediatrics. Eastern Europe. 2021. Vol. 9,  $N^{\rm p}$  1. P. 21–31 / Dytiatkovskyi V, Abaturov O, Naumenko N, Pinayeva N, Alifirenko O, Taran S, Filatova I. Associations of the novel chemokine-based diagnostic biomarker panel with different phenotypes of atopic dermatitis in children. Pediatrics. Eastern Europe. 2021;9(1):21–31.
- 24. Imanverdiyeva N.A., Kasymova Y.B., Bashkina O.A., Rubalsky O.V. Clinical and anamnestic aspects of atopic dermatitis in children // Archiv euromedica. 2018. Vol. 8, N. 3 / Imanverdiyeva NA, Kasymova YB, Bashkina OA, Rubalsky OV. Clinical and anamnestic aspects of atopic dermatitis in children. Archiv euromedica. 2018;8(3).

#### Библиографическая ссылка:

Иманвердиева Н.А., Башкина О.А., Ерина И.А. Сопутствующая патология у больных атопическим дерматитом в детском возрасте // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9.

#### Bibliographic reference:

Imanverdiyeva NA, Bashkina OA, Yerina IA. Soputstvuyushchaya patologiya u bol'nykh atopicheskim dermatitom v detskom vozraste [Comorbid pathology in children with atopic dermatitis]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:5-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 10-14

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 10-14

УДК: 611.9, 618.2 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14

# ПРЕДИКТОРЫ ГИПОТОНИИ МАТКИ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ СОМАТОТИПА

#### К.Г. ТОМАЕВА

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362000, Россия, e-mail: tomaevakg@mail.ru

Аннотация. *Цель* исследования – изучить предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа. *Материалы и методы исследования*. Обследовали 390 беременных, из них 110 человек имели макросоматотип, 173 – мезо-, а 107 – микросоматотип. Соматометрию женщин проводили по способу Р.Н. Дорохова в сроках беременности, не превышающих 9-10 недель. Уровень сывороточного альбумина и железа определяли на биохимическом анализаторе фирмы «*Abbott»*. *Результаты и их обсуждение*. Гипотония матки в раннем послеродовом периоде наиболее часто выявлена у представительниц макро- и микросоматотипа, в сравнении с мезосоматотипами (*p*<0,05). Концентрация сывороточного альбумина и железа была значительно ниже в группе женщин с наступившей гипотонией матки в раннем послеродовом периоде (*p*<0,05). При помощи множественного регрессионного анализа получена формула для прогноза наступления гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа. *Заключение*. Биохимические показатели (сывороточный альбумин и железо) следует относить к предикторам гипотонии матки в раннем послеродовом периоде. Математическая формула позволяет с высокой точностью прогнозировать наступление гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом типа конституции и своевременно предупредить наступление заболевания.

Ключевые слова: беременность, гипотония матки, прогнозирование риска, ранний послеродовой период, соматотип.

# PREDICTORS OF UTERINE HYPOTONIA IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD IN WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

#### K.G. TOMAEVA

North Ossetian state medical Academy, 40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, 362000, Russia, e-mail: tomaevakg@mail.ru

Abstract. *The research purpose* was to study the predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes. *Materials and methods*. We examined 390 pregnant women, 110 of them had the macrosomatotype, 173 – meso, and 107 – microsomatotype. Somatometry of women was performed according to the method of R.N. Dorokhov in the period of pregnancy no more than 9-10 weeks. The level of serum albumin and iron was determined using a biochemical analyzer «Abbott». *Results and its discussion*. Uterine hypotonia in the early postpartum period is most often diagnosed in women with macro- and microsomatotype, in comparison with mesosomatotype (p<0.05). The concentration of serum albumin and iron was significantly lower in the group of women who developed uterine hypotonia in the early postpartum period (p<0.05). Using multiple regression analysis, a prognostic model was obtained for predicting the risk of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes. *Conclusions*. Biochemical parameters (serum albumin and iron) should be attributed to predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period. Using a prognostic model, it is possible to predict the onset of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes and prevent the onset of disease.

Keywords: pregnancy, uterine hypotonia, risk prediction, early postpartum period, somatotype.

Введение. Проблема гипотонии матки в послеродовом периоде по-прежнему не решена. Снижение тонуса матки может приводить к кровотечениям в пуэрперии, в ряде случаев к массивным, способствуя развитию ДВС-синдрома. Кровотечения могут быть как кратковременными, так и продолжительными, приводя к анемизации родильницы, с развитием гипоксических изменений во всех органах и системах. При длительном нарушении тонуса миометрия присоединяется инфекция, приводя к развитию септических осложнений в послеродовом периоде. Из-за послеродовых кровотечений и септических осложнений нередко ставится вопрос об ампутации или экстирпации матки, что немаловажно для женщин детородного возраста. Гипотония матки может возникать вследствие воздействия разных факторов, в ряде случаев причины остаются невыясненными. По статистике ВОЗ во многих странах частота нарушения тонуса миометрия по типу гипотонии у родильниц в послеродовом периоде по-прежнему остается высокой и по данным ряда авторов достигает 12-15%. Отсутствие тенденции к снижению частоты встречаемости гипотонии матки в послеродовом периоде, несмотря на современные медицинские технологии, инновационные достижения в медицине, является проблемой не только акушерства, но и ряда смежных дисциплин, таких как трансфузиология, гематология, реаниматология. Снижения частоты гипотонии матки в послеродовом периоде можно достичь путем поиска новых предикторов наступления патологического процесса и проведением своевременных профилактических мероприятий [3,5,7,8,11,12,18].

В литературе немало научных исследований, подтверждающих корреляцию между конституциональ-

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 10-14

ными особенностями и возникновением разных патологических состояний и болезней [9,10,13-17]. Современные исследователи при проведении соматотипирования предпочтение отдают классификации и методике Р.Н. Дорохова, которая применима как для взрослых, так и для детей и подростков, и при оценке морфометрических признаков учитывается не только габаритное варьирование, но и оцениваются компоненты веса и пропорциональное развитие [6].

В литературных источниках недостаточно исследований по выявлению сопряженности между конституциональными характеристиками женщины и наступлением гипотонии матки в раннем послеродовом периоде.

**Цель исследования** – изучить предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа.

Материалы и методы исследования. 390 женщин включены в исследование. Соматотипирование проводилось у женщин на сроках не позднее 9-10 недель гестации с применением современной классификации и методики Р.Н. Дорохова, в которой выделяют наносомный тип - менее 0,2 баллов, микросомный -0,2-0,385 баллов, мезосомный 0,466-0,533 баллов, макросомный -0,614-0,8 баллов, мегалосомный более 0,8 баллов, а также переходные соматотипы: микромезосомный – 0,386-0,465 баллов и макромезосомный - 0,534-0,613 баллов [6]. В проведенном исследовании наблюдались женщины с макросоматотипом (МаС) - 110 человек, с мезосоматотипом (МеС) – 173, и с микросоматотипом (МиС) - 107 женщин. В исследование включены беременные женщины в сроке гестации, не превышающем 9-10 недель в момент включения в исследование, с одноплодной беременностью, при отсутствии оперативных вмешательств на матке в анамнезе, без аномалий развития матки, без тяжелых соматических заболеваний в анамнезе, после информированного согласия на участие в исследовании.

Уровень сывороточного альбумина и железа определяли на биохимическом анализаторе фирмы «Abbott» у беременных женщин на сроках гестации 9-10 недель, 20-21 неделя и 28-29 недель. Утром натощак производили забор крови в пробирку Vacu-

tainer (в пробирке присутствовал активатор свертывания и разделительный гель). Пробы инкубировали при температурном режиме +20...+25°C в течение 30 минут, с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Для математической обработки данных применялись программы STATGRAPHICSPlus 5,0 и SPSS 15,0. Показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней. Применяли *t*-критерий Стьюдента для выявления различий в группах. Применяли множественный регрессионный анализ, *ROC*-анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Из наблюдаемых женщин 233 (60%) были первородящими, а 157 (40%) – повторнородящими. Возраст наблюдаемых беременных колебался от 18 до 38 лет (средний возраст 27,5±2,8 лет).

Таблица

#### Биохимические показатели у обследованных женщин

	(	Соматотип женщин			
Группы	Показатели	МаС тип (n=110)	МеС тип (n=173)	МиС тип (n=107)	
	9-10 недель бер	ременности			
Женщины без гипотонии	Сывороточный альбумин (в г/л)	47,78±1,22	48,34±1,27	44,32±1,16**	
матки в послеродовом периоде	Сывороточное Железо (в мкмоль/л)	22,47±0,86	24,58±1,13	20,24±0,93**	
Женщины с наступившей гипотонией матки	Сывороточный альбумин (в г/л) 33,94±1,16#		34,23±1,22#	31,06±1,19#	
в раннем послеродовом периоде	Сывороточное железо 9,23±0,35# 10,46±		10,46±0,25#	8,87±0,32#	
	20-21 неделя беременности				
Женщины без гипотонии	Сывороточный альбумин (в г/л)	44,31±1,28*	46,65±1,04#	42,13±1,08**	
матки в послеродовом периоде	Сывороточное железо (в мкмоль/л)	19,67±0,84	21,26±1,14	17,74±0,63**	
Женщины с наступившей гипотонией матки	Сывороточный альбумин (в г/л)	28,38±1,32*#	31,54±1,27#	26,76±1,23**#	
в раннем послеродовом периоде	Сывороточное железо (в мкмоль/л)	7,76±0,23#	8,23±0,34#	7,27±0,17#	
28-29 недель беременности					
Женщины без гипотонии	Сывороточный альбумин (в г/л)	41,64±1,02*	43,3±1,34	38,39±0,89**	
матки в послеродовом периоде	Сывороточное железо (в мкмоль/л)	17,43±0,92	18,48±0,86	15,03±0,47	
Женщины с наступившей гипотонией матки	Сывороточный альбумин (в г/л)	26,87±1,26*#	29,32±1,24#	24,58±1,37**#	
гипотониеи матки в раннем послеродовом периоде	Сывороточное железо (в мкмоль/л)	6,47±0,21#	7,02±0,25#	4,16±0,13**#	

Примечание: \* — различия между МаС и МеС типами телосложения статистически достоверны (p<0,05); \*\* — различия между МеС и МиС типами телосложения статистически достоверны (p<0,05); # — различия между показателями в группе женщин, у которых не было гипотонии матки в послеродовом периоде, и группе женщин с наступившей гипотонией матки в раннем послеродовом периоде статистически значимы (p<0,05); МаС — макросоматический тип; МеС — мезосоматический тип

Гипотония матки в раннем послеродовом периоде наиболее часто выявлена у женщин макро- и микросоматотипа, у 8 (7,3%) и 12 (11,2%), соответственно,

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 10-14

тогда как у представительниц мезосоматотипа только в 2,3% (у 4 женщин) случаев (p<0,05).

В наблюдаемых группах концентрация сывороточного альбумина и железа была значительно ниже в группе женщин с наступившей гипотонией матки в раннем послеродовом периоде (p<0,05), причем такая тенденция наблюдалась во всех триместрах беременности (табл.).

Как известно, для сокращения матки в послеродовом периоде необходимо нормальное функционирование мышечной ткани, что является возможным при наличии достаточного количества веществ пептидной природы, из которых состоят все мышечные волокна, а также при условии отсутствия выраженных гипоксических процессов в мышечной ткани. Работа клеток и тканей организма неполноценна, а в ряде случаев невозможна, при наличии гипоксических процессов, которые могут возникать в условиях скрытых железодефицитных состояний, а также при наличии преэклампсии, сопровождающейся отеком тканей, что приводит к усугублению тканевой гипоксии и, как следствие, к снижению функциональной активности тканей, в том числе и мышечных волокон, что может проявляться в виде гипотонии матки в послеродовом периоде [2,4]. Во время исследования было выявлено, что уровень сывороточного альбумина и железа коррелирует с мышечным компонентом веса, а также с контрактильной (сократительной) способностью матки в послеродовом периоде. Полученные сведения позволяют отнести сывороточный альбумин и железо к предикторам гипотонии матки в раннем послеродовом периоде.

Учитывая вышеизложенное, выполнен корреляционно-регрессионный анализ с применением программы SPSS, где наблюдалась корреляция между гипотонией матки в раннем послеродовом периоде у женщин с их соматотипом (r=-0,79; p<0,05), жировым компонентом веса (r=0,77; p<0,05), мышечным компонентом веса (r=-0,81; p<0,05), концентрацией сывороточного альбумина в сроке гестации 28-29 недель (r=-0,88; p<0,05), концентрацией сывороточного железа в сроке гестации 28-29 недель (r=-0,84; p<0,05), с наличием преэклампсии при данной беременности (r=0,73; p<0,05). Выявленная тесная связь между перечисленными показателями позволила получить в процессе множественного регрессионного анализа прогностическую формулу:

вРГМ=-1,82-(79,86×A)+(0,34×B)+(1,39×C)-(1,36×Д)+(1,89×E)+(98,23×F), где ВРГМ — вероятность развития гипотонии матки в раннем послеродовом периоде (в %); A — баллы соматотипирования; B — жировая масса женщины (в %); C — мышечная масса женщины (в %); C — мышечная масса женщины (в %); C — уровень альбумина в сыворотке крови в сроке гестации 28-29 недель (в г/л); E — уровень железа в сыворотке крови в сроке гестации 28-29 недель (в мкмоль/л); F — наличие преэклампсии при данной беременности (1 — есть, 0 — нет).

В полученную прогностическую формулу вставляем показатели обследуемой женщины. Значение ВРГМ от 60% и выше указывает на высокий риск наступления гипотонии матки в раннем послеродовом периоде, в пределах от 30% до 60% — на умеренный риск, а менее 30% — на низкий риск, согласно общеизвестным шкалам [1].

Пример расчета ВРГМ 1. Беременной Т., 25 лет, в сроке 6 недель гестации при соматометрии по технологии Р.Н. Дорохова получено: рост — 156,4 см; вес — 44,5 кг; жировая масса — 12,5 кг (28,5%); мышечная масса — 15,8 кг (35,5%). У беременной Т. был микросоматотип (0,342 балла). В сроке гестации 28 недель концентрация сывороточного альбумина — 30,5 г/л, концентрация сывороточного железа — 6,1 мкмоль/л. Данная беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии. Рассчитанная по формуле ВРГМ составила 98,2%. У наблюдаемой женщины роды произошли в гестационном сроке 38 недель через естественные родовые пути. У родильницы в раннем послеродовом периоде наблюдалась гипотония матки, что подтверждает правильность расчета ВРГМ по формуле.

Пример расчета ВРГМ 2. Женщине Р., 24 лет, в сроке 7 недель гестации при соматометрии по технологии Р.Н. Дорохова получено: рост – 178,2 см; вес – 74 кг; жировая масса – 19,4 кг (26,2%); мышечная масса – 31,85 кг (43,3%). У женщины Р. был макросоматотип (0,643 балла). В сроке гестации 28 недель концентрация сывороточного альбумина – 42,2 г/л, концентрация сывороточного железа – 24,3 мкмоль/л. Данная беременность протекала без признаков преэклампсии. Рассчитанная по формуле ВРГМ составила 4,3%. У наблюдаемой женщины роды произошли в гестационном сроке 40 недель через естественные родовые пути. У родильницы послеродовой период протекал без признаков гипотонии матки, что подтверждает правильность расчета ВРГМ по формуле.

Для выявления способности надежно прогнозировать развитие патологического процесса, в данном случае гипотонии матки в раннем послеродовом периоде, нами проведен ROC-анализ. При проведении ROC-анализа была выявлена умеренная, а в ряде случаев высокая чувствительность и специфичность признаков, выбранных для множественного регрессионного анализа. Так, чувствительность и специфичность сывороточного альбумина составила 73% и 82%, соответственно, сывороточного железа – 75% и 87%, соответственно, баллов соматотипирования – 84% и 91%, соответственно, жирового компонента веса – 77% и 82%, соответственно, мышечного компонента веса - 82% и 86%, соответственно. АИС составила для упомянутых признаков 0,81, 0,85, 0,87, 0,78 и 0,82, соответственно. Проведенный ROC-анализ подтверждает правильность выбора признаков для прогнозирования наступления гипотонии матки в раннем послеродовом периоде.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 10-14

Заключение. Среди женщин с макро- и микросоматотипом риск наступления гипотонии матки в раннем послеродовом периоде более высок, в сравнении с мезосоматотипом. Биохимические показатели (сывороточный альбумин и железо) следует относить к предикторам гипотонии матки в раннем послеродовом периоде и с помощью них возможно своевременно прогнозировать наступление патологического процесса. Математическая формула позволяет с высокой точностью прогнозировать наступление гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом конституциональных особенностей в третьем триместре беременности и своевременно предупредить наступление патологического состояния.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (протокол № 5.7 от 08.12.2015г.).

#### Литература / References

- 1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ, 2015. 320 с. / Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy [Rating and predictive scales in medicine of critical states]. Saint Petersburg: ELBI; 2015. Russian.
- 2. Атласов В.О., Прохорович Т.И. Современные направления совершенствования перинатальной помощи у женщин с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. 56, № 4. С. 46–51 / Atlasov VO, Prokhorovich TI. Sovremennye napravleniya sovershenstvovaniya perinatal'noj pomoshchi u zhenshchin s ozhireniem [Modern directions of perfection perinatal health at women with adiposity]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2007;56(4):46-51. Russian.
- 3. Верес И.А. Факторы риска возникновения и клинические симптомы послеродового эндометрита вследствие гипотонии матки // Инновации в науке. 2017. № 10 (71). С. 41-43 / Veres IA. Faktory riska vozniknoveniya i klinicheskie simptomy poslerodovogo endometrita vsledstvie gipotonii matki [Risk factors and clinical symptoms of postpartum endometritis according to hypotonic uterine]. Innovacii v nauke. 2017;10(71):41-3. Russian.
- 4. Гайдуков С.Н., Некрасов К.В., Атласов В.О. Распространенность употребления женщинами алкоголя до и во время беременности и ее социально-демографические детерминанты // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т. 57, № 2. С. 11–16 / Gaidukov SN, Nekrassov KV, Atlasov VO. Rasprostranennost upotrebleniya zhenshchinami alkogolya do i vo vremya beremennosti i ee social'no-demograficheskie determinanty [The prevalence of alcohol consumption by russian women before and during pregnancy and its sociodemographic determinants]. Journal of obstetrics and women's diseases. 2008;57(2):11–6. Russian.
- 5. Гребенникова И.П. Гистерэктомия в современном акушерстве // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т.6, №6. С. 1179 / Grebennikova IP. Gisterektomiya v sovremennom akusherstve [Hysterectomy in modern obstetrics]. Byulleten medicinskih internet-konferencij. 2016;6(6):1179. Russian.
- 6. Дорохов Р.Н., Чернова В.Н., Бубненкова О.М. Характер распределения жировой массы тела лиц различного возраста мужского и женского пола // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2015. № 9. С. 91–96 / Dorokhov RN, Chernova VN, Bubnenkova OM. Harakter raspredeleniya zhirovoj massy tela lic razlichnogo vozrasta muzhskogo i zhenskogo pola [Nature of distribution of fatty body weight among the people at various ages both male and female]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2015;9:91-6. Russian.
  - 7. Кокоев Л.А., Болиева Л.З. Изучение возможных механизмов

- антиканцерогенного действия полисахаридов аира болотного в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23,  $N^2$  4. С. 173–177 / Kokoev LA, Bolieva LZ. Izuchenie vozmozhnyh mekhanizmov antikancerogennogo dejstviya polisaharidov aira bolotnogo v eksperimente [Study of possible anti-carcinogenic mechanisms of action of polysaccharides calamus in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2016;23(4):173-7. Russian.
- 8. Коновалова М.В., Воробцова И.Н., Либова Т.А. Патогенетическое обоснование лимфогенной антибиотикотерапии после эмболизации маточных артерий при миоме матки // Вестник Новгородского государственного университета. 2018. № 5. С. 23–26 / Konovalova MV, Vorobtsova IN, Libova TA. Patogeneticheskoe obosnovanie limfogennoj antibiotikoterapii posle embolizacii matochnyh arterij pri miome matki [Pathogenetic substantiation of lymphogenic antibiotic therapy after embolization of uterine arteries in uterine myoma]. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2018;5:23-6. Russian.
- 9. Овчарук Э.А., Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Локальное введение липосомальной эмульсии «Фламена» в лечении хронического эндометрита с аутоиммунной дезадаптацией // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №3. С. 87–95. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16234 / Ovcharuk EA, Khabarov SV, Khadartseva KA. Lokal'noe vvedenie liposomal'noj emul'sii «Flamena» v lechenii hronicheskogo endometrita s autoimmunnoj dezadaptaciej [Application of liposomal emulsion «Flamena» in the treatment of chronic endometritis with autoimmune desadaptation]. Journal of New Medical Technologies. 2018;25(3):87-95. Russian. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16234
- 10. Панасюк Т.В., Комиссарова Е.Н., Нгуен В.Т. Физическое развитие детей Вьетнама младшего школьного возраста, проживающих в городе и сельской местности // Морфология. 2012. Т. 141, № 3. С. 80. / Panasyuk TV, Komissarova EN, Nguen VT. Fizicheskoye razvitiye detey V'yetnama mladshego shkol'nogo vozrasta, prozhivayushchikh v gorode i sel'skoy mestnosti [Physical development of Vietnamese primary school children living in urban and rural areas]. Morphology. 2012;141(3):80. Russian.
- 11. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1078 с. / Savel'eva GM, Suhih GT, Serov VN, Radzinskij VE. Akusherstvo: Nacional'noe rukovodstvo [Obstetrics: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media: 2015. Russian.
- 12. Тапильская Н.И., Карпеев С.А. Обоснование эффективности антибактериальной терапии в лечении хронической воспалительной болезни матки // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 130–138 / Tapilskaya NI, Karpeyev SA. Obosnovanie effektivnosti antibakterial'noj terapii v lechenii hronicheskoj vospalitel'noj bolezni matki [Justification of the efficacy of antibacterial therapy for the treatment of chronic endometritis]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;2:130–8. Russian.
- 13. Томаева К.Г. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с различными соматотипами // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 4. С. 23–28. DOI: 10.17816/JOWD69423-28 / Tomaeva KG. Prognozirovanie placentarnoj nedostatochnosti u beremennyh s razlichnymi somatotipami [Prediction of placental insufficiency in pregnant women with different somatotypes]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020;69(4):23-8. DOI: 10.17816/JOWD69423-28. Russian.
- 14. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Матриксные металлопротеиназы как маркеры преждевременных родов у женщин с учетом соматотипа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 1-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/1-11.pdf (дата обращения 23.04.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-11 / Tomaeva KG, Gaidukov SN, Komissarova EN. Matriksnye metalloproteinazy kak markery prezhdevremennyh rodov u zhenshhin s uchetom somatotipa [Matrix metalloproteinases as markers of preterm birth in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies, eedition. 2021 [cited 2021 Apr 23];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/1-11.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-11.
- 15. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 9–13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400 / Tomaeva KG, Gaidukov SN, Komissarova EN. CHastota vstrechaemosti poslerodovogo endometrita u zhenshchin s raznymi somatotipami [The incidence of postpartum endometritis in women

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 10-14

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 10-14

with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:9-13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400. Russian.

- 16. Хабаров С.В. Гинекологическая заболеваемость сельских жительниц по данным медицинских осмотров // Вестник новых медицинских технологий. 1997. № 1. С. 63–65 / Khabarov SV. Ginekologicheskaya zabolevaemost' sel'skih zhitel'nic po dannym medicinskih osmotrov [Gynecological morbidity of rural women according to medical examinations]. Journal of New Medical Technologies. 1997;1:63-5. Russian.
- 17. Хабаров С.В. Молодежь села: сексуальные и репродуктивные установки // Вестник новых медицинских технологий. 2000.  $N^{\rm o}$  1.
- C. 134–135 / Khabarov SV. Molodezh' sela: seksual'nye i reproduktivnye ustanovki [Rural youth: sexual and reproductive attitudes]. Journal of New Medical Technologies. 2000;1:134-5. Russian.
- 18. Zernov N., Škoblov M., Baranova A., Boyarsky K. Mutations in gonadotropin-releasing hor5mone signaling pathway in two nIHH patients with successful pregnancy outcomes // Reproductive Biology and Endocrinology. 2016. Vol. 14, N1. P. 48. DOI: 10.1186/s12958-016-0183-8 / Zernov N, Skoblov M, Baranova A, Boyarsky K. Mutations in gonadotropin-releasing hormone signaling pathway in two nIHH patients with successful pregnancy outcomes. Reproductive Biology and Endocrinology. 2016;14(1):48. DOI: 10.1186/s12958-016-0183-8.

#### Библиографическая ссылка:

Томаева К.Г. Предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. № 3. С. 10-14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14.

#### Bibliographic reference:

Tomaeva KG. Prediktory gipotonii matki v rannem poslerodovom periode u zhenshchin s uchetom somatotipa [Predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:10-14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 15-19

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 15-19

УДК: 616.127-002-004:616.124 DOI: 10.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-15-19

# ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.С. ПОЛУНИНА\*, Г.Н. МУХАМБЕТОВА\*, Н.Б. ГРИНБЕРГ\*\*, Т.В. ПРОКОФЬЕВА\*, Е.А. ПОЛУНИНА\*, П.Н. ВОРОНИНА\*

\*ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru
\*\*ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», ул. Татищева, д. 2, г. Астрахань, 414056, Россия, e-mail: guzamokb@gmail.com

Аннотация. *Целью исследования* стало: изучить и проанализировать в сравнительном аспекте взаимосвязи уровня межрегионального фрагмента проадреномедуллина со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией. *Материалы и методы исследования*. В группу контроля вошло 30 соматически здоровых лиц, которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами. Уровень в плазме крови межрегионального фрагмента проадреномедуллина определяли методом иммуноферментного анализа. Теснота взаимосвязей оценивалась по шкале Чеддока. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых взаимосвязей уровня межрегионального фрагмента проадреномедуллина со структурно-функциональными изменениями миокарда как у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, так и у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Теснота выявленных взаимосвязей была больше у пациентов с ишемической кардиомиопатией по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом инфарктом.

**Ключевые слова:** перенесеный в прошлом инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия, межрегиональный фрагмент проадреномедуллина, ремоделирование миокарда.

# INTERRELATIONSHIPS OF THE LEVEL OF THE INTERREGIONAL FRAGMENT OF PROAD-RENOMEDULLIN WITH STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

 $O.S.\ POLUNINA^*, G.N.\ MUKHAMBETOVA^*,\ N.B.\ GREENBERG^{**},\ T.V.\ PROKOFIEVA^*,\ E.A.\ POLUNINA^*,\ P.N.\ VORONINA^*$ 

\*Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru \*\*Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Tatishcheva str. 2, Astrakhan, 414056, Russia, e-mail: uzamokb@gmail.com

Abstract. The aim of the study was to study and analyze, in a comparative aspect, the relationship between the level of the interregional fragment of proadrenomedullin and the structural and functional parameters of the myocardium in patients with past myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy. *Materials and research methods*. The control group consisted of 30 somatically healthy individuals who were comparable in age and sex with the examined patients. The blood plasma level of the interregional fragment of proadrenomedullin was determined by enzyme immunoassay. The tightness of the relationship was assessed using the Chaddock scale. The results of this study indicate the presence of statistically significant relationships between the level of the interregional fragment of proadrenomedullin and structural and functional changes in the myocardium both in patients with myocardial infarction in the past and in patients with ischemic cardiomyopathy. The tightness of the identified relationships was greater in patients with ischemic cardiomyopathy compared with patients with a previous heart attack.

**Key words:** previous myocardial infarction, ischemic cardiomyopathy, interregional proadrenomedullin fragment, myocardial remodeling.

Введение. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний одна из ведущих позиций принадлежит хронической ишемической болезни сердца (ХИБС). Наиболее прогностически неблагоприятными формами ХИБС являются перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) и ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) [3,4].

Структурно-функциональные изменения миокарда являются безусловными составляющими патогенеза перенесенного в прошлом ИМ и ИКМП, а также основой прогрессирования их клинических проявлений и развития сердечной недостаточности. Изучение структурно-функциональных изменений миокарда – одно из значимых направлений современных исследований [2,5,7]. Большое число исследований в данном аспекте посвящено поиску и изучению высокопрогностических биомаркеров для получения новых знаний о механизмах, лежащих в основе, как развития, так и прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и ИКМП [10,13]. Стоит отметить, что изучение циркулирующих в крови биомаркеров в последние десятилетия приобрело большее значение в диагностике и стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [1,6].

Межрегиональный фрагмент проадреномедуллина (*MR-proADM*) – стабильный пептид предше-

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 15-19

ственника адреномедуллина имеет более длительный период полувыведения, чем сам адреномедулин. В связи с чем определение именно его уровня используют в качестве косвенного маркера уровня адреномедуллина [9,11]. По данным исследований повышенный уровень *MR-proADM* в плазме взаимосвязан с развитием целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний и играет важную роль в прогнозировании и оценке риска смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [12,14-16]. *Arrigoet* с соавторами описали корреляцию между уровнем *MR-proADM* и тяжестью острого ИМ [8]. Также установлено, что пациенты с систолической дисфункцией имеют более высокие уровни *MR-proADM* [17].

**Цель исследования** – изучить и проанализировать в сравнительном аспекте взаимосвязи уровня *MR-proADM* со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и ИКМП.

Характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с перенесенным в прошлом ИМ, <i>n</i> =43	Пациенты с ИКМП, n=47	
Возраст, лет	56,5 [43; 64]	59,5 [51; 63] p=0,061	
Пол, п			
мужской	33 (77%)	38 (81%) $\chi^2$ =0,03; $df$ =1; $p$ =0,869	
женский	10 (23%)	9 (19%) $\chi^2$ =0,15; df=1; p=0,701	
Длительность симптомов ишемической болезни сердца, лет	5,1 [2; 14]	4,9 [2,13] p=0,822	
Стенокардия, п	38 (88%)	28 (60%) $\chi^2$ =1,46; df=1; p=0,226	
Длительность симптомов хронической сердечно недостаточ- ности (ХСН), лет	1,3 [1; 4]	2,8 [1; 6] p=0,112	
Функциональный класс ХСН			
II, n	21 (49%)	8 (17%)	
		$\chi^2$ с попр.	
		Йетса=4,41; <i>df</i> =1;	
		p=0,036	
III, n	17 (39%)	32 (68%)	
		$\chi^2=2,21; df=1; p=0,137$	
IV, n	5 (12%)	7 (15%)	
		$\chi^2$ c nonp.	
		Йетса=0,01; <i>df</i> =1;	
		p=0,928	
6-минутный тест ходьбы, м	273 [61; 434]	169 [38; 368] p<0,001	
Шкала оценки клинического состояния, баллы	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15] p<0,001	
Фибрилляция предсердий (ФП) постоянная форма, п	19 (44%)	25 (53%) $\chi^2$ =0,25; df=1; p=0,616	

Примечание: данные представлены в виде Me [P5;P95]. При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона

**Материалы и методы исследования**. В рамках исследования было обследовано 90 пациентов, из которых было 43 пациента с перенесенным в прошлом

ИМ и 47 пациентов с ИКМП. Основная клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группу контроля вошло 30 соматически здоровых лиц, которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Диагнозы перенесенного в прошлом ИМ, ИКМП и постоянная форма ФП верифицировались согласно современным клиническим рекомендациям и соответствовали шифрам, представленным в МКБ 10.

Критериями включения были: наличие сохраненной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ (Simpson) ≥50%) у пациентов с перенесенным в прошлом первичным Q-образующим ИМ; наличие систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (Simpson) <40%) у пациентов с ИКМП; признаки дилатации ЛЖ (конечный диастолический объем ≥180 мл) у пациентов с ИКМП, наличие симптомов ХСН II – IV функциональный класс.

Таблица 1

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 65 лет, состояние после перенесенного ИМ в течение последних 6 месяцев, обострения хронических заболеваний, наличие в анамнезе онкопатологии или аутоиммунных заболеваний.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным Этическим комитетом (от 17.09.2016 г.). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Ультразвуковое исследование сердца осуществлялось на сканере *Siemens Acuson X*300 по стандартной методике.

Уровень в плазме крови *MR-proADM* (нмоль/л) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем фирмы производителя «*BRANM SMR-proADMKRYPTOR*» (Германия).

Обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA, версия 11.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и процентилей [5;95]. Для проведения частотного анализа использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Оценку интенсивности корреляционной связи проводили при помощи рангового коэффициента корреляции ( $\rho$ ) Спирмена. Теснота взаимосвязей оценивалась по шкале Чеддока. Уровень статистической значимости (p-value) был при-

нят за *p*<0,05.

Результаты и их обсуждение. Первым этапом

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 15-19

стало исследование и анализ уровня MR-proADM и структурно-функциональных показателей миокарда в обследуемых группах. Значение уровня MR-proADM у пациентов с ИКМП составило 1,64 [1,22; 1,99] нмоль/л, что было статистически значимо выше (p<0,001), чем у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, где значение уровня MR-proADM составило 0,93 [0,57; 1,42]. У всех обследуемых пациентов значение уровня MR-proADM было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, где значение уровня MR-proADM составило 0,51 [0,19; 0,6] нмоль/л (p<0,001, p<0,001 соответственно).

Полученные значение показателей геометрических параметров *певого предсердия* (ЛП) и ЛЖ, а также объемные и индексированные характеристики ЛЖ представлены в табл. 2.

Таблица 2 Значение показателей эхокардиографии

Показатели	Пациенты с перене- сенным в прошлом ИМ, n=43	Пациенты с ИКМП, n=47		
Геометричес	Геометрическими параметрами ЛП и Л			
Передне-задний размер ЛП, см	3,9 [3,2; 4,8]	4,9 [4,4; 5,8] p<0,001		
Верхне-нижний размер ЛП, см	5,3 [4,6;6,0]	6,1 [5,5; 6,8] p<0,001		
Медиально- латеральный размер ЛП, см	4,1 [3,3; 4,7]	5 [4,5; 5,6] p<0,001		
ЛЖ в парастернальной позиции по длинной оси в диастолу, см	5,6 [4,4; 6,1]	6,7 [6; 7,6] p<0,001		
ЛЖ в парастернальной позиции по длинной оси в систолу, см	3,8 [2,6; 4,4]	5,7 [4,9; 6,8] p<0,001		
Объемными и индексированными характеристиками				
левого желудочка				
Индекс сферичности в диастолу	0,752 [0,678; 0,815]	1,01 [0,865; 1,017] p<0,001		
Индекс сферичности в систолу	0,667 [0,544; 0,750]	0,843 [0,75; 1,02] <i>p</i> <0,001		
Конечный диастолический объем, мл	132,5 [90; 188]	250 [182; 325] p<0,001		
Конечный систолический объем, мл	53 [26; 88]	152 [113; 224] p<0,001		
Фракция выброса, %	55 [52; 58]	32 [25; 39] p<0,001		

На втором этапе исследования был проведен корреляционный анализ для выявления наличия и силы корреляционных связей уровня *MR-proADM* со структурно-функциональными изменениями миокарда у обследуемых пациентов.

При сопоставлении уровня *MR-proADM* и геометрических параметров ЛП и ЛЖ было выявлено наличие положительных, статистически значимых взаимосвязей разной тесноты по шкале Чеддока как у обследуемых пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, так и у пациентов с ИКМП (рис. 1).

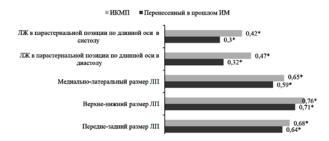
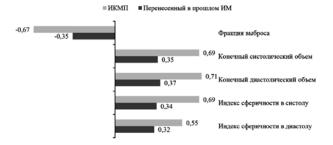


Рис. 1. Взаимосвязи геометрических параметров ЛП и ЛЖ с уровнем MR-proADM у обследуемых пациентов. Примечание: \* -p<0,05

Между уровнем *MR-proADM* и значением объемных и индексированных характеристик ЛЖ были выявлены статистически значимые взаимосвязи разной тесноты по шкале Чеддока (рис. 2).



Puc. 2. Взаимосвязи значений объемных и индексированных характеристик ЛЖ с уровнем MR-proADM у обследуемых пациентов. Примечание: \* − p<0,05

Взаимосвязи между значением показателя фракции выброса ЛЖ и уровнем *MR-proADM* у всех обследуемых пациентов были отрицательные, между значениями показателей конечного систолического и диастолического объема ЛЖ, индексом сферичности в систолу и в диастолу ЛЖ – положительные.

**Заключение**. В результате проведенного исследования было установлено:

- у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ между уровнем *MR-proADM* и значением верхненижнего размера ЛП была высокая степень взаимосвязей. Между уровнем *MR-proADM* и значением передне-заднего и медиально-латерального размерами ЛП взаимосвязь была заметной мощности. Между остальными исследуемыми структурно-функциональными показателями миокарда и уровнем *MR-proADM* мощность взаимосвязей была умеренная.
- среди пациентов с ИКМП высокая мощность взаимосвязей была между уровнем *MR-proADM* и значением верхне-нижнего размера ЛП и конечного диастолического объема ЛЖ. Умеренная взаимосвязь была выявлена между уровнем *MR-proADM* и значением ЛЖ в парастернальной позиции по длинной оси в диастолу и систолу. Между остальными исследуемыми структурно-функциональными показателями миокарда и уровнем *MR-proADM* мощность взаимосвязей была заметная.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 15-19

– степень выявленных взаимосвязей была больше у пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом ИМ.

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязей уровня *MR-proADM* со структурнофункциональными показателями миокарда как у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, так и у пациентов с ИКМП.

#### Литература / References

- 1. Бекенова Д.З., Демидов А.А., Сагитова Г.Р. Уровень биометаллов и клинико-эпидемиологические аспекты острых форм ишемической болезни сердца // Современные проблемы науки и образования. 2014.  $N^{\rm Q}$  4. C. 301 / Bekenova DZ, Demidov AA, Sagitova GR. Uroven' biometallov i kliniko-epidemiologicheskiye aspekty ostrykh form ishemicheskoy bolezni serdtsa [The lever of biometals and clinical-epidemiological aspects of acute forms of coronari heart disease]. Modern problems of science and education. 2014:4:301. Russian.
- 2. Волков В.П. Морфология миокарда при внезапной сердечной смерти больных ишемической кардиомиопатией // Инновации в науке. 2017. Т. 7-1,  $N^2$  68. С. 28–31 / Volkov VP. Morfologiya miokarda pri vnezapnoy serdechnoy smertibol'nykh ishemicheskoy kardiomiopatiyey. [The morphology of the myocardium in sudden cardiac death in patients with ischemic cardiomyopathy]. Innovatsii v nauke. 2017;7-1(68):28-31. Russian.
- 3. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра профиль) // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 3, № 143. С. 14–19 / Lukina YuV, Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Martsevich SYu. Priverzhennost' bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa k vrachebnym rekomendatsiyam (po dannym ambulatornogo registra profil') [Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry profile)]. Russian Journal of Cardiology. 2017;3(143):14-9. Russian.
- 4. Манчуров В.Н., Орлов О.С., Анисимов К.В., Осканов М.Б., Соколов М.С., Назаров А.В., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Дистальный радиальный доступ для чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца // Эндоваскулярная хирургия. 2018. Т. 5, № 4. С. 438−444 / Manchurov VN, Orlov OS, Anisimov K, Oskanov MB, Sokolov MS, Nazarov AV, Skrypnik DV, Vasilieva EYu, Shpektor AV. Distal'nyy radial'nyy dustup dlya chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv u patsiyentov s ostrym koronarnym sindromom i khronicheskoy ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. [Distal transradial access for percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome and chronic ischaemic heart disease]. Russian journal of Endovascular surgery. 2018;5(4):438-44. Russian.
- 5. Мясоедова Е.И. Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. С. 98–103 / Myasoedova EI. Fraktsiya fibroza miokarda i strukturnoye remodelirovaniye levykh otdelov serdtsa u patsiyentov s ishemicheskoy kardiomiopatiyey [The fraction of myocardial fibrosis and structural remodeling of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. Astrakhan medical journal. 2017;12(2):98-103. Russian.
- 6. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. 2014. Т. 9, № .4. С. 100-107 / Protasov VN, Skvortsov AA, Koshkina DE, Narusov OY, Tereshchenko SN. Ispol'zovaniye sovremennykh biomarkerov v stratifikatsii riska patsiyentov s serdechnoy nedostatochnost'yu [Use of new biomarkers in risk stratification of patients with heart failure]. KardiologicheskijVestnik. 2014;9(4):100-7. Russian.
- 7. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Козлов Б.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения ишемической кардиомиопатии // Кардиология. 2019. Т. 59, № 9. С. 71–82. DOI: 10.18087//cardio.2019.9.n329 / Shipulin VM, Pryakhin AS, Andreev SL, Shipulin VV, Kozlov BN. Sovremennoye sostoyaniye problemy khirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy kardiomiopatii. [Surgical Treatment of

- Ischemic Cardiomyopathy: Current State of the Problem]. Kardiologiia. 2019;59(9):71-82. DOI: 10.18087//cardio.2019.9.n329. Russian.
- 8. Arrigo M., Parenic a J., Ganovska E., Pavlusova M., Mebazaa A. Plasma bio-adrenomedullin is a marker of acute heart failure severity in patients with acute coronary syndrome // Int J Cardiol Heart Vasc. 2019. Vol. 9, № 22. P. 174−176. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.011 / Arrigo M, Parenic a J, Ganovska E, Pavlusova M, Mebazaa A. Plasma bio-adrenomedullin is a marker of acute heart failure severity in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;9(22):174-6. DOI: 10.1016/i.iicha.2019.02.011.
- 9. Czajkowska K., Zbroch E., Bielach-Bazyluk A., Mitrosz K., Bujno E., Kakareko K., Rydzewska-Rosolowska A., Hryszko T. Mid-Regional Proadrenomedullin as a New Biomarker of Kidney and Cardiovascular Diseases-Is It the Future? // J Clin Med. 2021. Vol. 10, № 3. P. 524. DOI: 10.3390/jcm10030524 / Czajkowska K, Zbroch E, Bielach-Bazyluk A, Mitrosz K, Bujno E, Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Hryszko T. Mid-Regional Proadrenomedullin as a New Biomarker of Kidney and Cardiovascular Diseases-Is It the Future?. J Clin Med. 2021;10(3):524. DOI: 10.3390/jcm10030524.
- 10. Karatolios K., Chatzis G., Holzendorf V., Störk S., Richter A., Binas D., Schieffer B., Pankuweit S. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. DisMarkers, 2018. P. 2958219 / Karatolios K, Chatzis G, Holzendorf V, Störk S, Richter A, Binas D, Schieffer B, Pankuweit S. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. DisMarkers; 2018.
- 11. Landman G.W., van Dijk P.R., Drion I., van Hateren K.J., Struck J., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J., Bakker S.J., Kleefstra N. Midregional fragment of proadrenomedullin, new-onset albuminuria, and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-30) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, № 3. P. 839–845. DOI: 10.2337/dc13-1852 / Landman GW, van Dijk PR, Drion I, van Hateren KJ, Struck J, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ, Bakker SJ, Kleefstra N. Midregional fragment of proadrenomedullin, new-onset albuminuria, and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-30). Diabetes Care. 2014;37(3):839-45. DOI: 10.2337/dc13-1852.
- 12. Lopes D., Menezes Falcão L. Mid-regional pro-adrenome-dullin and ST2 in heart failure: Contributions to diagnosis and prognosis // Rev Port Cardiol. 2017. Vol. 36, Nº 6. P. 465–472. DOI: 10.1016/j.repc.2016.11.009 / Lopes D, Menezes Falcão L. Mid-regional pro-adrenomedullin and ST2 in heart failure: Contributions to diagnosis and prognosis. Rev Port Cardiol. 2017;36(6):465-72. DOI: 10.1016/j.repc.2016.11.009.
- 13. Meijers W.C., van der Velde A.R., Pascual-Figal D.A., de Boer R.A. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling // Eur J Pharmacol. 2015. Vol. 763, №Pt A. P. 115–121. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.025 / Meijers WC, van der Velde AR, Pascual-Figal DA, de Boer RA. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling. Eur J Pharmacol. 2015;763(Pt A):115-21. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.025.
- 14. Peacock W.F., Nowak R., Christenson R., DiSomma S., Neath S.X., Hartmann O., Mueller C., Ponikowski P., Möckel M., Hogan C., Wu A.H., Richards M., Filippatos G.S., Anand I., Ng L.L., Daniels L.B., Morgenthaler N., Anker S.D., Maisel A.S. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure // AcadEmerg Med. 2011. Vol. 18, № 9. P. 947-958. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01150.x / Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, Hartmann O, Mueller C, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, Anker SD, Maisel AS. Shortterm mortality risk in emergency department acute heart failure. Aca-2011;18(9):947-58. DOI: dEmerg Med. 10.1111/i.1553-2712.2011.01150.x.
- 15. Potocki M., Ziller R., Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? // Curr Heart Fail Rep. 2012. Vol. 9, № 3. P. 244–251. DOI: 10.1007/s11897-012-0096-6 / Potocki M, Ziller R, Mueller C. Midregional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker?. Curr Heart Fail Rep. 2012;9(3):244–51. DOI: 10.1007/s11897-012-0096-6.
- 16. Travaglino F., Russo V., De Berardinis B., Numeroso F., Catania P., Cervellin G., Nigra S.G., Geraci F., Bressan M.A., Guerrini S., Cavazza M., Folli C., Monzani V., Battista S., Mengozzi G., Noto P.,

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 15-19

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 15-19

Carpinteri G., Semplicini A., Stella F., Ingrassia S., Moscatelli P., Giuntini P., Salerno G., Cardelli P., Di Somma S. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VERyfingDYspnea trial // Am J Emerg Med. 2014. Vol. 32, № 4. P. 334–341. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.12.045 / Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellin G, Nigra SG, Geraci F, Bressan MA, Guerrini S, Cavazza M, Folli C, Monzani V, Battista S, Mengozzi G, Noto P, Carpinteri G, Semplicini A, Stella F, Ingrassia S, Moscatelli P, Giuntini P, Salerno G, Cardelli P, Di Somma S. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and inhospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VERyfingDYspnea trial. Am J Emerg Med. 2014;32(4):334-41. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.12.045.

17. von Haehling S., Filippatos G.S., Papassotiriou J., Cicoira M., Jankowska E.A., Doehner W., Rozentryt P., Vassanelli C., Struck J., Banasiak W., Ponikowski P., Kremastinos D., Bergmann A., Morgenthaler N.G., Anker S.D. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure // Eur J Heart Fail. 2010. Vol. 12, № 5. P. 484–491. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq031 / von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, Rozentryt P, Vassanelli C, Struck J, Banasiak W, Ponikowski P, Kremastinos D, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12(5):484-91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq031.

#### Библиографическая ссылка:

Полунина О.С., Мухамбетова Г.Н., Гринберг Н.Б., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А., Воронина П.Н. Взаимосвязи уровня межрегионального фрагмента проадреномедуллина со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 15–19. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-15-19.

#### Bibliographic reference:

Polunina OS, Mukhambetova GN, Greenberg NB, Prokofieva NB, Polunina NB, Voronina PN. Vzaimosvyazi urovnya mezhregional'nogo fragmenta proadrenomedullina so strukturno-funktsional'nymi pokazatelyami miokarda u patsientov s khronicheskoy ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Interrelationships of the level of the interregional fragment of proad-renomedullin with structural and functional indicators of the myocardium in patients with chronic coronary heart disease]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:15-19. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-15-19. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 20-23

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 20-23

УДК: 611.12-007.45 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23

#### ЗНАЧЕНИЕ ДЕКСТРОКАРДИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

В.А. МАРИЙКО, А.В. МАРИЙКО

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

Аннотация: Актуальность проблемы: декстрокардия наиболее часто и наиболее рано выявляемый вариант situs inversus. Сочетание декстрокардии и situs inversus органов брюшной полости имеет большое значение, как в диагностике, так и в лечении абдоминальных хирургических заболеваний. Цель исследования: внести вклад в изучение заболеваний возникших при данной аномалии внутренних органов, а также показать клиническую важность определения декстрокардии для выявления заболеваний органов брюшной полости. Материалы и методы исследования: данное исследование является обсервационным и относиться к исследованиям типа случай-контроль. Результаты их обсуждение и выводы: в статье приводиться клиническое наблюдение сочетания декстрокардии и патологии органов брюшной полости. Наличие situs inversus поджелудочной железы обусловило расположение желчного пузыря слева от lig. falciforum, что потребовало внести изменения в методику лапароскопической холецистэктомии. Описанный клинический случай демонстрирует необходимость выполнения компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости при наличии декстрокардии, с целью оптимизации методики и тактики предстоящей операции. Наличие декстрокардии у больных хроническим калькулёзным холециститом не является противопоказанием к выполнению лапароскопической холецистэктомии.

Ключевые слова: декстрокардия, хронический калькулёзный холецистит, инверсия внутренних органов.

# THE SIGNIFICANCE OF DEXTROCARDIA FOR ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY ON THE EXAMPLE OF A PRIVATE CLINICAL OBSERVATION

V.A. MARIIKO, A.V. MARIIKO

\*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Relevance of the problem: dextrocardia is the most frequently and most early detected variant of situs inversus. The combination of dextrocardia and situs inversus of the abdominal organs is of great importance, both in the diagnosis and in the treatment of abdominal surgical diseases. The research purpose was to contribute to the study of diseases that have arisen in this anomaly of internal organs, as well as to show the clinical importance of determining dextrocardia for the detection of diseases of the abdominal cavity. Materials and methods of research: this study is an observational one and refers to case-control studies. Results, discussion and conclusions: the article presents a clinical observation of a combination of dextrocardia and pathology of the abdominal cavity. The presence of the pancreatic situs inversus caused the location of the gallbladder to the left of the lig. falciforum, which required changes to the method of laparoscopic cholecystectomy. The described clinical case demonstrates the need to perform computed tomography and magnetic resonance imaging of the abdominal organs in the presence of dextrocardia, in order to optimize the methodology and tactics of the upcoming operation. The presence of dextrocardia in patients with chronic calculous cholecystitis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: dextrocardia, chronic calculous cholecystitis, situs inversus viscerum.

Актуальность. В настоящее время выявлены и изучены разнообразные варианты транспозиций внутренних органов относительно их нормальной анатомической локализации. Различают полную и частичную инверсию, в первом случае все органы зеркально изменяют своё положение (situs viscerum inversus totalis), во втором, только часть, остальные занимают стандартное анатомическое положение. Транспозиции внутренних органов встречается редко от 1:5 000 до 1:20 000 человек [3,13,17].

Декстрокардия наиболее часто и наиболее рано выявляемый вариант situs inversus. По данным О.Э. Луцевич и соавторов [5] при анализе более 10 000 компьютерных томографий был выявлен единственный случай situs inversus totalis и три клинических наблюдения декстрокардии. В большинстве случаев транспозиция внутренних органов связана с различ-

ными типами синдромов и аномалий внутренних органов [1,4,16]. Сочетание декстрокардии и вариантов situs inversus органов брюшной полости, а также их врождённых аномалий, сказывается на клинике абдоминальных хирургических заболеваний. В случае выявления показаний к оперативному лечению требуется нестандартное планирование операции.

*H. Blegen* в обзоре литературы отмечает сложность диагностики *situs inversus*, им проведён анализ лечения 144 пациентов, которым было выполнено 158 хирургических операций на органах брюшной полости. При наличии у пациентов *situs inversus*, неправильный диагноз был поставлен у 45% больных, в результате неправильный хирургический доступ был осуществлён в 31% наблюдений [8].

Развитие диагностических методов и внедрение лапароскопической техники значительно изменили результаты лечения пациентов с situs inversus. Первая

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 20-23

лапароскопическая холецистэктомия при situs inversus была выполнена в 1991 году [10] и в настоящее время это основная методика лечения желчекаменной болезни при situs inversus [2,6,9,14]. Актуальным является дифференциальная диагностика между аномалиями развития гепатобилиарной зоны, situs inversus totalis и бессимптомной мальротацией кишечника [12,15]. Несмотря на широкое применение предоперационных методов визуализации органов брюшной полости, обратное расположение желчного пузыря наиболее часто выявляется уже во время операции [11]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

**Цель исследования** – внести вклад в изучение заболеваний, возникающих при инверсии внутренних органов, а также показать важность определения декстрокардии для выявления заболеваний органов брюшной полости на примере частного случая.

Материалы и методы исследования. Был проведён анализ клинического случая лечения пациентки, которой выполнена операция в хирургическом отделении ГУЗ «Тульская областная клиническая больница». Данное исследование является обсервационным и относиться к исследованиям типа случай-контроль. Дополнительная статистическая обработка данных не проводилась, поскольку объём выборки не значителен.

**Результаты и их обсуждение.** Пациентка *N.*, 40 лет, поступила в хирургическое отделение 31.08.2020 г. для планового хирургического лечения. Жалобы на приступообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, и наличие пупочной грыжи, боли в области грыжевого выпячивания.

Из анамнеза известно, что у пациентки декстрокардия выявленная в детском возрасте. При наличии декстрокардии сопутствующие пороки сердца отсутствуют, нет нарушений общей гемодинамики. Непарные органы (желудок, печень, селезёнка) расположены нормально. Роды одни по средствам кесарева сечения. Желчекаменная болезнь выявлена у пациентки два года назад. При ультразвуковом исследовании в желчном пузыре были выявлены мелкие конкременты, общий желчный проток не расширен, печень не изменена, поджелудочная железа не увеличена, однородной структуры. На рентгенограмме грудной клетки тень средостенья расположена срединно, сердце расположено справа, умеренно увеличен левый желудочек, патологических изменений со стороны лёгких не выявлено.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, телосложение нормостеническое, питание повышенное. Нарушений в работе органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и мочеполовой системы выявлено не было. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Локально по средней линии живота ниже пупка послеоперационный рубец белого цвета, сразу выше пупка определяется грыжа,

3 см в диаметре, вправляется в брюшную полость, грыжевые ворота 1,5 см в диаметре, симптом кашлевого толчка положительный.

Анализ крови: лейкоциты —  $6,4\times10^9$ , нейтрофилы — 52,9%, глюкоза — 5,5 ммоль/л, общий билирубин — 15 мкмоль/л, AcAT — 39,7 Ед/л, АлАТ — 43,8 Ед/л, щелочная фосфатаза — 71 Ед/л. Наличие у пациентки двух заболеваний: хронический калькулёзный холецистит и пупочная грыжа, стало показанием для выполнения сочетанной операции: лапароскопической холецистэктомии и грыжесечения.

Операция 01.09.2021 года: под эндотрахеальным наркозом выделен грыжевой мешок пупочной грыжи. Рассечены грыжевые ворота, грыжевой мешок вправлен в брюшную полость, вскрыта брюшина и установлен 10 мм троакар и лапароскоп. Карбоксиперитонеум 12 мм рт.ст. При осмотре брюшной полости обнаружено, что печень расположена в правом подреберье, но желчный пузырь лежит слева от lig. falciformi в левой доле печени. Желчный пузырь окутан сальником. Далее было установлено ещё три троакара, один (10 мм) ниже мечевидного отростка по средней линии в субксифоидалной области и два (5 мм) в правом и левом подреберье по средней ключичной линии. С помощью коагуляции желчный пузырь выделен из сращений. Вскрыта брюшина в области печеночно-двенадцатиперстной связки, тупо и остро выделен холедох, диаметр которого 0,6 см. Имелось обычное анатомическое соотношение образований, составляющих треугольник Кало. Пузырный проток клипирован двумя клипсами и пересечён. Выделена, клипирована и пересечена пузырная артерия. С использованием коагуляции желчный пузырь выделен из ложа. Пузырь извлечён через грыжевые ворота. Установлен дренаж в подпечёночное пространство. Карбоксиперитонеум удалён, произведена пластика грыжевых ворот местными тканями по методике Мауо. Раны послойно ушиты. Продолжительность операции — 2 часа. Послеоперационный период протекал гладко, дренаж удалён на 2-е сутки.

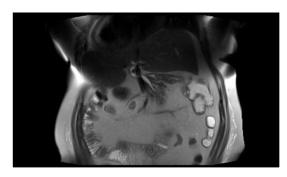
Аномальное расположение желчного пузыря, выявленное во время операции, потребовало дополнительного обследования органов брюшной полости в послеоперационном периоде. Больной были выполнены: компьютерная томография брюшной полости с внутривенным болюсным усилением на аппарате фирмы *Philips Brilliance CT Big Bore*, магнитно-резонансная бесконтрастная холангиография на аппарате фирмы *Philips Ingenia* 1,5 *T* и ирригоскопия.

Компьютерная томография позволила обнаружить, что поджелудочная железа расположена слева от средней линии, дифференцировка на отделы отсутствует, имеет цилиндрическую форму, размеры 6,7×4,0×4,6 см. Плотность железы неоднородна. При проведении компьютерной томографии с внутривенным усилением выявлено расположение поджелудочной железы слева от воротной вены. Нижняя полая

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 20-23

вена расположена позади аорты. Селезёночная и левая желудочная артерии отходят непосредственно от аорты. Верхняя брыжеечная артерия является ветвью чревного ствола. Имеется полиспления. Патологического накопления контрастного вещества не выявлено.

На серии магнитно-резонансной томографии брюшной полости: печень обычно расположена, правая доля по размерам равна левой. Структура печени однородна. Диаметр воротной вены 1,1 см, расположена кпереди от общего печёночного протока. Внутрипечёночные желчные протоки не расширены. Правый и левый печёночный протоки чётко прослеживаются. Общий печёночный проток 0,8 см в диаметре. Холедох не расширен, диаметр 0,6 см в средней трети, располагаясь позади воротной вены, пересекает её (рис. 1). Интрапанкреатическая его часть конусовидно сужена. Проток поджелудочной железы не расширен до 0,2 см. Селезёнка представлена 5 дольками, овальной формы, однородной структуры, с чёткими ровными контурами, размером от 1,2 см до 3,7 см, которые соединяются соединительнотканными тяжами (рис. 2). Регионарные лимфоузлы не увеличены.



Puc. 1. Магнитно-резонансная томограмма брюшной полости с визуализированным холедохом



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма брюшной полости с визуализированными селезёнками

При выполнении ирригоскопии, барий заполнил все отделы толстой кишки. Нисходящий отдел расположен справа, сигмовидная кишка удлинена. Купол слепой кишки расположен в левом подреберье. Имеется зеркальное расположение толстой кишки и долихосигма (рис. 3).



Puc. 3. Ирригоскопия с зеркальным расположением толстого кишечника

При наличии у пациентки декстрокардии, перед операцией выполнен стандартный объём обследования, что не позволило выявить наличие ряда врождённых аномалий органов брюшной полости. Обнаружение во время операции желочного пузыря слева от lig. falciforumi, обусловило изменения в методике лапароскопической холецистэктомии. При расположении печени в правом подреберье, а желчного пузыря слева от lig. falciforumi, последний находиться по средней линии. Это потребовало установки дополнительного 5 мм троакара в левом подреберье по среднеключичной линии. Изменена была и расстановка операционной бригады. Во время операции хирург располагался между ног пациентки, ассистенты справа и слева от пациентки. Произведена холецистэктомия от шейки и аномального расположения пузырного протока и пузырной артерии не было.

Нетипичное расположение желчного пузыря, по нашему мнению, связано с situs inversus поджелудочной железы, что повлияло так же и на анатомическое строение печёночнодуоденальной связки. Расположение желчного пузыря слева от lig. falciforum не является препятствием для выполнения лапароскопической холецистэктомии. Однако, необходимы рациональная расстановка операционной бригады и специфическая установка лапаропортов. Наличие у больной полисплении и зеркального расположения толстой кишки не повлияли на ход операции.

**Выводы.** Таким образом, у больных с декстрокардией с высокой степенью вероятности имеют место и другие аномалии органов. Заболевания органов брюшной полости в сочетании с декстрокардией должны рассматриваться, как показания к компьютерной томографии брюшной полости с контрастированием и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости. Полученные данные необходимо учитывать при выборе методики хирургиче-

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 20-23

ского лечения заболеваний органов брюшной полости. Наличие декстрокардии у больных хроническим калькулёзным холециститом не является противопоказанием к выполнению лапароскопической холецистэктомии, но требует от хирурга повышенного внимания, а операция должна проводиться бригадой, имеющий значительный опыт в эндовидеохирургии.

#### Литература / References

- 1. Гусарова Е.О., Шумаков Ю.А. Клинический случай сочетания обратного расположения внутренних органов с корригированной транспозицией магистральных сосудов // Вестник Челябинской областной больницы. 2019. № 3. С. 33-39 / Gusarova EO, Shumakov YuA. Klinicheskiy sluchay sochetaniya obrat-nogo raspolozheniya vnutrennikh organov s korrigirovannoy transpozitsiey magistral'nykh sosudov [A clinical case of a combination of a reverse arrangement of internal organs with a corrected transposition of great vessels]. Vestnik Chelyabinskoy ob-lastnoy bol'nitsv. 2019;3:33-9. Russian.
- 2. Григорьев Н.С., Сидоренко А.Б., Лобаков А.И. Лапароскопическая холецистэктомия при полном обратном расположении внутренних органов // Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 138–140 / Grigor'ev NS, Sidorenko AB, Lobakov AI. Laparoskopicheskaya kholetsistektomiya pri polnom obratnom raspolozhenii vnutrennikh organov [Laparoscopic cholecystectomy with complete reversal of internal organs]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;40:138-40. Russian.
- 3. Дибиров М.Д., Фомин В.С. Лапароскопический ассистирования гастрэктомия при карциноме желудка у пациента с situs inversus totalis // Московский хирургический журнал. 2017. № 1. С. 34–37 / Dibirov MD, Fomin VS. Laparoskopicheskiy assistirovaniya gastrektomiya pri kartsinome zheludka u patsienta s situs inversus totalis [Laparoscopic assisted gastrectomy for gastric carcinoma in a patient with situs inversus totalis]. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal. 2017;1:34-7. Russian.
- 4. Лимаренко М.П., Бордюгова Е.В., Смирнова Т.В., Власенко А.И. Клинический случай сочетания врождённого порока сердца и обратного расположения внутренних органов у подростка // Здоровье ребенка. 2015. № 3. С. 113–117 / Limarenko MP, Bordyugova EV, Smirnova TV, Vlasenko AI. Klinicheskiy sluchay sochetaniya vrozhdennogo poroka serdtsa i obratnogo raspolozheniya vnutrennikh organov u podrostka [A clinical case of a combination of congenital heart disease and reverse arrangement of internal organs in a teenager]. Zdorov'e rebenka. 2015;3;113-7. Russian.
- 5. Луцевич О.Э., Толстых М.П., Вторенко В.И., Розумный А.П., Ширинский В.Г., Пронин А.И. Хронический калькулезный холецистит у больных при полном обратном расположении органов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. №3. С. 97–101. DOI: 10.17116/hirurgia2017397-101 / Lutsevich OE, Tolstykh MP, Vtorenko VI, Rozumnyy AP, Shirinskiy VG, Pronin AI. Khronicheskiy kal'kuleznyy kholetsistit u bol'nykh pri polnom obratnom raspolozhenii organov [Chronic calculous cholecystitis in patients with complete reverse arrangement of organs]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017;(3):97-101. DOI: 10.17116/hirurgia2017397-101. Russian.
- 6. Мальчиков А.Я. Лапароскопические операции при стационарозамещающих формах организации медицинской помощи. Дисс. ... д.м.н. М., 2003 / Mal'chikov AYa. Laparoskopicheskie operatsii pri statsionarozameshchayushchikh formakh organizatsii meditsinskoy pomoshchi [Laparo-scopic operations in hospital-replacing forms of organization of medical care] [dissertation]. Moscow; 2003. Russian.
  - 7. Akbulut S., Caliskan A., Ekin A., Yagmur Y. Left-sided acute ap-

- pendicitis with situs inversus totalis: review of 63 published cases and report of two cases // J Gastrointest Surg. 2010. Vol. 14, N9. P. 1422–1428. DOI: 10.1007/s11605-010-1210-2 / Akbulut S, Caliskan A, Ekin A, Yagmur Y. Left-sided acute appendicitis with situs inversus totalis: review of 63 published cases and report of two cases. J Gastrointest Surg. 2010;14(9):1422-8. DOI: 10.1007/s11605-010-1210-2.
- 8. Blegen H.M. Surgery in Situs Inversus // Annals of Surgery. 1949. Vol. 129, N2. P. 244–259. DOI: 10.1097/00000658-194902000-00009 / Blegen HM. Surgery in Situs Inversus. Annals of Surgery. 1949:129(2):244-59. DOI: 10.1097/00000658-194902000-00009.
- 9. Butt M.Q., Chatha S.S., Ghumman A.Q. Laparoscopic cholecystectomy for left sided gallbladder in situs inversus totalis // J Coll Physicians Surg Pak. 2015. Vol. 25, N11. P. 22–23 / Butt MQ, Chatha SS, Ghumman AQ. Laparoscopic cholecystectomy for left sided gallbladder in situs inversus totalis. J Coll Physicians Surg Pak. 2015;25(11):22-3.
- 10. Campos L., Sipes E. Laparoscopic cholecystectomy in 39-year-old female with situs inversus // J Laparoendosc Surg. 1991, N1. P. 123–125. DOI: 10.1089/lps.1991.1.123 / Campos L, Sipes E. Laparoscopic cholecystectomy in 39-year-old female with situs inversus. J Laparoendosc Surg. 1991;1:123-5. DOI: 10.1089/lps.1991.1.123.
- 11. Iskandar M.E., Radzio A., Krikhely M., Leitman I.M. Laparoscopic cholecystectomy for a left-sided gallbladder // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19, N35. P. 5925–5928. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5925 / Iskandar ME, Radzio A, Krikhely M, Leitman IM. Laparoscopic cholecystectomy for a left-sided gallbladder. World J Gastroenterol. 2013;19(35):5925-8. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5925.
- 12. Machado N.O., Chopra P. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: feasibility and technical difficulties // JSLS. 2006. Vol. 10. P. 386–391 / Machado NO, Chopra P. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: feasibility and technical difficulties. JSLS. 2006;10:386–91.
- $13. \quad Malik F.S., Butt U.I., Khan W.H., Bilal S.M., Umar M., Umer S. \\ Laparoscopic Cholecystectomy in Situs Inversus Totalis // J Coll Physicians Surg Pak. 2019. Vol. 29, N10. P. 1000–1002. \\ DOI: 10.29271/jcpsp.2019.10.1000 / Malik FS, Butt UI, Khan WH, Bilal SM, Umar M, Umer S. Laparoscopic Cholecystectomy in Situs Inversus Totalis. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(10):1000-2. \\ DOI: 10.29271/jcpsp.2019.10.1000`.$
- 14. McKay D., Blake G. Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: a case report // BMC Surg. 2005. N5. P. 5. DOI: 10.1186/1471-2482-5-5 / McKay D, Blake G. Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: a case report. BMC Surg. 2005;5:5. DOI: 10.1186/1471-2482-5-5.
- 15. Ronald A. Bergman, Adel K. Afifi, Ryosuke Miyauchi. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus IV: Organ Systems: Digestive System and Spleen. Дата последнего обращения 30.01.21. URL: http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Org anSystem/Text/Stomach.shtml свободный. Загл. с экрана. Яз. Английский / Ronald A. Bergman, Adel K. Afifi, Ryosuke Miyauchi. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus IV: Organ Systems: Digestive System and Spleen. URL: http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/OrganSystem/Text/Stomach.shtml
- 16. Rungsakulkij N., Tangtawee P. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: a case report and literature review // BMC Surg. 2017. Vol. 17, N1. P. 43. DOI: 10.1186/s12893-017-0242-x / Rungsakulkij N, Tangtawee P. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: a case report and literature review. BMC Surg. 2017;17(1):43. DOI: 10.1186/s12893-017-0242-x.
- 17. Spoon J.M. Situs inversus totalis // Neonatal Netw. 2001. Vol. 20, N1. P. 59–63. DOI: 10.1891/0730-0832.20.1.63 / Spoon JM. Situs inversus totalis. Neonatal Netw. 2001;20(1):59-63. DOI: 10.1891/0730-0832.20.1.63.

#### Библиографическая ссылка:

Марийко В.А., Марийко А.В. Значение декстрокардии в абдоминальной хирургической патологии на примере клинического наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 20–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23.

#### **Bibliographic reference:**

Mariiko VA, Mariiko AV. Znachenie dekstrokardii v abdominal'noy khirurgicheskoy patologii na primere klinicheskogo nablyudeniya [The significance of dextrocardia for abdominal surgical pathology on the example of a private clinical observation]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:20-23. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 24-27

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 24-27

УДК: 616.24-002.17/.54-089.844 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-24-27

#### УСЛОВИЯ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОРАКОПЛАСТИКИ

С.А. БЕЛОВ $^*$ , А.А. ГРИГОРЮК $^{**}$ 

<sup>\*</sup>ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулёзный диспансер», ул. Пятнадцатая, д. 2, г. Владивосток, 690041, Россия, e-mail: info@pkpd.ru <sup>\*\*</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ул. Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия, e-mail: mail@tgmu.ru

Аннотация. Одним из действующих методов создания условий для стабилизации и остановки прогрессирования распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких остается торакопластика. Отказ от хирургического этапа ведет к ухудшению результатов лечения и повышает частоту рецидивов и летальных исходов. *Цель исследования* – изучить причины, влияющие на результаты лечения больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при использовании различных торакопластик. Материалы и методы исследования. Проведен анализ 233 торакопластик, выполненных с 2012-2018 гг. при фибрознокавернозном туберкулезе легких. 1-я группа (n=70) с селективной экстраплевральной верхнезадней торакопластики полипропиленовой сеткой; 2-я группа (n=60) с селективной остеопластической торакопластикой по Bjork; 3-я группа (n=103) с селективной экстраплевральной верхнезадней торакопластикой по Богушу. При анализе уделяли внимание устранению полости распада, прекращении выделения микобактерий туберкулеза в течение года. Оценены факторы, влияющие на исход лечения. Результаты и их обсуждение. Применение сетки как компрессирующего устройства позволило повысить на 20% результативность давления пораженного отдела легкого в сравнении с верхнезадней торакопластикой по Богушу и остеопластикой по Вjork (p<0,05). Установлена значимая обратная зависимость исхода лечения от длительности заболевания и объема полости деструкции. Заключение. Своевременное выполнение торакопластики с подбором способа компрессии в зависимости от объем полости деструкции увеличивает результативность лечения. Выбор гибридного метода торакопластики позволяет действеннее осуществлять компрессию пораженного отдела легкого, что значимо отражается на эффективности лечения пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, полость распада, торакопластика, сетка.

# CONDITIONS FOR INCREASING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS USING THORACOPLASTY

S.A. BELOV\*, A.A. GRIGORYUK\*\*

\*Seaside regional antituberculous dispensary, 2 Fifteenth Str., Vladivostok, 690041, Russia,e-mail: info@pkpd.ru
\*\*Pacific State Medical University, 2 Ostryakov Str., Vladivostok, 690002, Russia,e-mail: mail@tgmu.ru

Abstract. One of the existing methods of creating conditions for stabilizing and stopping the progression of widespread fibrocavernous pulmonary tuberculosis remains thoracoplasty. Refusal of the surgical stage leads to a deterioration in treatment results and increases the frequency of relapses and deaths. *The research purpose* was to study the reasons influencing the results of treatment in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis using various thoracoplasty. *Materials and methods*. The analysis of 233 thoracoplasty performed from 2012-2018 was carried out with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. The 1st group (n=70) with selective extrapleural upper-posterior thoracoplasty with polypropylene mesh; the group 2<sup>nd</sup> - (n=60) with selective osteoplastic thoracoplasty according to Bjork; the 3<sup>rd</sup> group (n=103) with selective extrapleural upper-posterior thoracoplasty according to Bogush. In the analysis, attention was paid to the elimination of the decay cavity, the cessation of the isolation of Mycobacterium tuberculosis within a year. The factors influencing the outcome of treatment were assessed. *Results and its discussion*. The use of the mesh as a compression device made it possible to increase the effectiveness of the pressure of the affected lung section by 20% in comparison with the upper-posterior thoracoplasty according to Bogush and osteoplasty according to Bjork (p<0.05). A significant inverse dependence of the treatment outcome on the duration of the disease and the volume of the destruction cavity was established. *Conclusions*. Timely performance of thoracoplasty with the selection of a compression method depending on the volume of the destruction cavity increases the effectiveness of treatment. The choice of a hybrid method of thoracoplasty allows more effective compression of the affected part of the lung, which significantly affects the effectiveness of treatment of patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, decay cavity, thoracoplasty, mesh.

Введение. Увеличение количества пациентов с множественными лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких приводит к формированию группы больных с не эффективным консервативным лечением [7,8]. Развитие фиброзно-кавернозных изменений в легочной ткани формирует новый статус пациента, комплексное лечение которого складыва-

ется из патогенетической, этиотропной терапии и результативного хирургического вмешательства [10]. Отказ от хирургического этапа ведет к ухудшению результатов лечения больных, повышает частоту рецидивов и летальных исходов [1]. При невозможности проведения резекционных методов хирургического лечения способом создания условий для стабилизации

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 24-27

и остановки прогрессирования туберкулезного процесса остается коллапсахирургия (селективная экстраплевральная верхнезадняя торакопластика) [1,3,10].

Использование гибридных методов торакопластики, например, с полипропиленовой сеткой позволяет боле результативно создавать условия для заживления больших полостей в легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких [4,9]. Однако результативность лечения пациентов зависит не только от способа торакопластики, но и от факторов, влияющих на воспалительные и репаративные процессы.

**Цель исследования** – изучить причины, влияющие на результаты лечения больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при использовании различных торакопластик.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отдаленных результатов комплексного лечения 233 пациентов фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких с применением торакопластики. Исследование выполнено на базе легочно-хирургического отделения Приморского краевого противотуберкулезного диспансера с 2012-2018 гг. Дизайн проспективного исследования включал в себя три группы обследуемых: 1) основная группа (ОГ) – пациенты (n=70), которым выполнялся авторский метод верхнезадней торакопластики (ВЗТП) с дополнительной компрессией полипропиленовой сеткой; 2) группа сравнения (ГС) – пациенты (п=60), которым применялся метод остеопластической торакопластики по Bjork; 3) группа контроля (ГК) - пациенты (n=103), которым выполнялась традиционная ВЗТП по Богушу.

*Критерием включения* в исследование были: установленный диагноз ФКТ легких, хирургическое вмешательство в виде торакопластики в 4-х, 5-ти и 6-ти реберном варианте.

Критериями исключения служили: тяжелые сопутствующие заболевания, осложненные формы туберкулеза легких. Группы сопоставимы по основным клиническим и лабораторным показателям, в том числе специфическим для туберкулезного поражения. По половой и возрастной структуре различий в группах не было. Соотношение пациентов с сохраненной чувствительностью туберкулезной палочки к больным с лекарственной устойчивостью в группах равнозначное. Результаты лечения контролировались в течение одного года. При анализе результатов лечения проводилась оценка бактериовыделения закрытие полости распада.

Авторский способ вмешательства заключался в компрессии купола легкого трансплантатом из полипропиленовой сетки «*Surgipro*» (Патент RU №2496431, 2013 г., Патент RU №2634681, 2016 г.).

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы *Mi*-

стоѕоft Excel 2010, Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Для представления данных рассчитывалось среднее значение показателя и стандартное отклонение. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова-Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t критерия Стьюдента,  $\chi 2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05.

Результаты и их обсуждение. Оценку результатов 233 торакопластик выполненных с 2012 по 2018 год пациентам с ФКТ легких, проводили путем анализа систематических наблюдений за оперированными больными и Федерального реестра лиц больных туберкулезом (ФРБТ) в течение года после оперативного вмешательства. На хирургическое лечение больные поступали после курса специфической терапии, длительность которой зависела от лекарственной устойчивости туберкулезной палочки. Из них, у 30 (12,9±2,2%) пациентов установлена лекарственная резистентность туберкулезной палочки, у 98 (42,1±3,2%) - множественная устойчивость, у 6 (2,6±1,0%) – широкая устойчивость. Несмотря на проводимую терапию, бактериовыделителями оставались 144 (61,8±3,2%) пациентов генеральной совокупности.

Результатом хирургического вмешательства явилось закрытие полостей деструкции у большинства пациентов генеральной совокупности и отражено в табл.

Таблица

Результативность компрессии, в группах, при различном размере каверны

		Группы наблюдения					
	Размер полости, см	1 группа (n=70)		2 группа (n=60)		3 группа (n=103)	
		Всего	Абс.	Reero	Всого Абс.	Всего	Абс.
		bcero	чис./%		чис./ %		чис./ %
	До 4,0 см	25	25/100	19	13/68,4*	51	28/54,9*
	От 4,0 до 6,0 см	26	22/84,6	19	7/36,8*	28	11/39,3*
	Более 6,0 см	19	6/27,3	22	6/27,3	24	4/16,7
	Всего	70	54/77,1	60	26/43,3*	103	43/41,8*

Примечание: \* – значимая разница данных с первой группой исследования,  $\chi 2$  Пирсона (p<0,05)

После операции все больные продолжали получать антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам. К моменту выписки отрицательный результат микобактериологического исследования достигнут у 67 (95,7 $\pm$ 2,4%) пациентов первой, 44 (73,3 $\pm$ 5,7%) – второй, 94 (91,3 $\pm$ 2,8%) – третьей группы исследования. Обработка данных указывает на значимую разницу прекращения бактеривыделения в первой и третьей группах в сравнении со второй группой исследования (p<0,05). При контрольной рентгенографии в первой группе закрытие деструкции наблюдалось у 62 (88,6 $\pm$ 3,8%) пациентов, во второй – у 37 (61,7 $\pm$ 2,3%), в третьей – 52 (50,5 $\pm$ 4,9%). Значимая разница показа-

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 24-27

телей второй и третьей групп с основной группой исследования (p<0,05) отражена в табл.

Результатом комбинированного лечения к моменту выписки явилось достижение полного клинического эффекта (закрытие полости и абациллирование) в первой группе у 59 (84,3 $\pm$ 4,4%) больных, во второй – у 31 (51,7 $\pm$ 6,5%), в третьей – у 63 (61,2 $\pm$ 4,8%), что указывает на значимую разницу результатов основной группы исследования (p<0,05). Следует отметить, что в генеральной совокупности удалось добиться хорошего результата у 153 (65,7 $\pm$ 3,1%) пациентов.

В то же время нельзя не отметить, что на окончание стационарного лечения в основной группе исследования наблюдалось 12 (17,1±4,5%), во второй – 28 (46,7±6,4%), в третьей – 43 (41,8±4,9%) пациентов с недостаточной компрессией полости распада. Что составляет 83 (35,6±3,1%) общего числа больных.

Анализ показателей генеральной совокупности, свидетельствует о значимом влиянии длительности заболевания на результативность лечения пациентов с распространенным ФКТ легких. Так, недостижение сдавления полости у пациентов с анамнезом заболевания один год – составило 24/77 (31,2±5,3%) случая, от 2 до 5 лет – 28/80 (35±5,3%), а более 5 лет – 32/76 (42,1±5,7%). Коэффициент корреляции Спирмена равен – 1,0. Связь между исследуемыми признаками – обратная, сила связи по шкале Чеддока – функциональная, зависимость признаков статистически значима (*p*<0,05).

В группе пациентов с недостигнутым коллапсом нарушение проходимости бронхиального дерева после перенесённого специфического воспаления отмечено у 29/77, что составило 37,7 $\pm$ 5,5% от всех таких пациентов генеральной совокупности, а отсутствие нарушений – 55/156 (35,3 $\pm$ 3,8%). Анализ полученных данных свидетельствуют о несущественной силе связи между факторами и отсутствии статистической значимости в исходах (p>0,05=0,77).

Число пациентов с лекарственной устойчивостью туберкулезной палочки при неэффективности коллапса составило 50/134, что составило  $37,3\pm4,2\%$  подобных пациентов генеральной совокупности, и 34/97 ( $35,1\pm4,8\%$ ) – с сохраненной чувствительностью туберкулезной палочки. Оценка соотношения между лекарственной чувствительностью и исходом вмешательства свидетельствует о несущественной силе связи и отсутствии статистической значимости (p>0,05=0,73).

Показатель не эффективной компрессии при объеме полости до 4,0 см представлен 11/95 случаями, от 4,0 до 6,0 см – 30/73, более 6,0 см – 43/65, что составило 11,6±3,3%, 41,1±5,8%, 66,2±5,9% генеральной совокупности соответственно. Коэффициент корреляции Спирмена равен – 1,0. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по шкале Чеддока – функциональная, зависимость признаков статистически значима (p<0,05).

После выписке из хирургического стационара подавляющая часть больных продолжила лечение в амбулаторных условиях. Спустя год от оперативного вмешательства в ОГ хороший результат наблюдался у 61 (87,1 $\pm$ 4,0%), в ГС – 40 (66,7 $\pm$ 6,1%), в ГК – 69 (67 $\pm$ 4,6%), что свидетельствовало о росте клинической эффективности комплексного лечения с торакопластикой. При этом отмечалась значимая разница показателей первой группы в сторону увеличения результативности (p<0,05). Таким образом полный клинический эффект наступил у 170 (73 $\pm$ 2,9%) больных генеральной совокупности.

Торакопластика является одним из действенных методом паллиативного хирургического лечения больных с распространенным ФКТ легких. Ликвидация полости распада создает предпосылки для стихания специфического процесса [2,5]. Неполное схлопывание полости деструкции формирует условия для прогрессирования заболевания либо реактивации туберкулезного процесса. При этом существуют значимые факторы, влияющие на эффективность торакопластических вмешательств: длительность туберкулезного анамнеза и объем полости деструкции [10].

Проведенное нами исследование свидетельствует об отсутствии значимого влияния перенесенного специфического поражения бронха и лекарственной устойчивости туберкулезной палочки – на эффективность компрессии полости распада.

Полученные результаты применения экстраплевральной верхнезадней торакопластики при лечении ФКТ в течение года, свидетельствуют о создании благоприятных условий для стабилизации специфического процесса у 73% пациентов генеральной совокупности. При этом, принятие в расчет влияющих факторов минимизирует риски развития неполного коллапса полости деструкции при выполнении хирургического вмешательства.

Использование гибридного способа торакопластики с полипропиленовым сетчатым имплантатом в закрытии полости деструкции результативнее [6]. Достижение полного клинического эффекта при лечении распространенного ФКТ легких, достигает 87%, что на 20% выше традиционных и модифицированных методов операции (p<0,05).

Заключение. К факторам, влияющим на результативность компрессии пораженного отдела легкого, вне зависимости от метода торакопластики, относится длительность заболевания и объем полости деструкции. Выбор гибридного способа торакопластики (сеткой) позволяет значимо повысить эффективность комбинированного лечения пациентов фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

#### Литература / References

1. Багиров М.А., Красникова Е.В., Алиев В.К., Ибриев А.С. Возможности применения экстраплевральной пломбировки силиконовой пломбой при этапном хирургическом лечении распространенного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2015.  $\mathbb{N}^{\mathsf{o}}$  6.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2021 – Т. 28, № 3 – С. 24–27

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 24-27

- C. 19–19/Bagirov MA, Krasnikova EV, Aliev VK, Ibriev AS. Vozmozhnosti primeneniya ekstraplevral'noj plombirovki silikonovoj plomboj pri etapnom hirurgicheskom lechenii rasprostranennogo tuberkuleza legkih [Possibilities of using extrapleural packing with silicon at the surgical stage of treatment of disseminated pulmonary tuberculosis]. Tuberculosis and Lung Diseases. 2015;6:19-9. Russian.
- 2. Белов С.А., Григорюк А.А. Применение полипропиленовой сетки при верхнезадней торакопластике // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2019. Т. 178, № 1. С. 45–48. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-45-48 / Belov SA, Grigoryuk AA. Primenenie polipropilenovoj setki pri verhnezadnej torakoplastike [Use of polypropylene mesh in superior posterior thoracoplasty]. Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(1):45-8. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-45-48. Russian.
- 3. Белов С.А., Григорюк А.А. Эффективность различных экстраплевральных фиксаций при верхнезадней торакопластике у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 12. С. 42–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-42-46 / Belov SA, Grigoryuk AA. Effektivnost' razlichnyh ekstraplevral'nyh fiksacij pri verhnezadnej torakoplastike u bol'nyh s fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkih [The efficacy of different extrapleural fixations in upper-posterior thoracoplasty in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients]. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(12):42-6. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-42-46. Russian.
- 4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в российской федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 11. С. 5−17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17 / Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Tuberkulez s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost yu vozbuditelya v stranah mira i v rossijskoj federacii [Multi drug resistant tuberculosos in the countries of the outer world and in the russianfederation]. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95(11):5-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17. Russian.
- 5. Мотус И.Я., Голубев Д.Н., Баженов А.В., Вахрушева Д.В. Неретин А.В. Хирургия туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2012. Т. 89,  $N^{o}$  6. С. 14-20 / Motus IYa, Golubev DN, Bazhenov AV, Neretin AV. Hirurgiya tuberkuleza legkih [Pulmonary tuberculosis surgery]. Tuberculosis and Lung Diseases. 2012;89(6):14-20. Russian.
- 6. Пехтусов В.А., Татаринцев А.В., Гиллер Д.Б., Бижанов А.Б., Ениленис И.И. Влияние хирургической санации контингентов больных деструктивным туберкулезом на основные показатели распространен-

- ности и смертности от туберкулеза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 5. С. 58–63. DOI: 10.17116/hirurgia202005158 / Pekhtusov VA, Tatarincev AV, Giller DB, Bizhanov AB, Enilenis II. Vliyanie hirurgicheskoj sanacii kontingentov bol'nyh destruktivnym tuberkulezom na osnovnye pokazateli rasprostranennosti i smertnosti ot tuberkuleza [Influence of surgical debridement of contingents of patients with destructive tuberculosis on the main indicators of prevalence and mortality from tuberculosis]. *Surgery*. Journal of them. N.I. Pirogov.2020;(5):58-63. DOI: 10.17116/hirurgia202005158. Russian.
- 7. Синицын М.В., Агкацев Т.В., Решетников М.Н., Позднякова Е.И., Ицков А.В., Газданов Т.А., Плоткин Д.В. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких // Хирургия. 2018. № 1-2. С. 54–63 / Sinicyn MV, Agkacev TV, Reshetnikov MN, Pozdnyakova EI, Iczkov AV, Gazdanov TA, Plotkin DV. Ekstraplevral'nyj pnevmoliz s plombirovkoj v lechenii bol'nyh destruktivnym tuberkulezom legkih [Extrapleural pneumolysis with filling in treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis]. Surgeon. 2018;1-2:54-63. Russian.
- 8. Терешкович А.В. Результаты хирургического лечения пациентов с мультирезистентым туберкулезом легких и туберкулезом легких с расширенной медикаментозной резистентностью // Colloquium-journal. 2020. Т. 67, № 15. С. 15–18. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11928 / Tereshkovych AV. Rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya pacientov s mul'tirezistentym tuberkulezom legkih i tuberkulezom legkih rasshirennoj medikamentoznoj rezistentnost'yu [Results of surgical treatment of patients with multidrug-resistant lung tuberculosis and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis]. Colloquium-journal. 2020;15(67):15-8. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11928. Russian.
- 9. Шилова М.В. Заболеваемость туберкулезом населения Российской Федерации // Медицинский алфавит. 2019. Т. 15, № 1. С. 7–18. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-7-18 / Shilova MV. Zabolevaemost' tuberkulezom naseleniya Rossijskoj Federacii [Tuberculosis in population of Russian Federation]. Medical alphabet. 2019;1(15):7-18. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-7-18. Russian.
- 10. Kuhtin O., Veith M., Alghanem M., Martel I., Giller D., Haas V., Lampl L. Thoracoplasty-Current View on Indication and Technique // Thorac Cardiovasc Surg. 2018 May 17. DOI: 10.1055/s-0038-1642633 / Kuhtin O, Veith M, Alghanem M, Martel I, Giller D, Haas V, Lampl L. Thoracoplasty-Current View on Indication and Technique. Thorac Cardiovasc Surg. 2018 May 17. DOI: 10.1055/s-0038-1642633.

#### Библиографическая ссылка:

Белов С.А., Григорюк А.А. Условия повышения результативности лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением торакопластики // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 24-27. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-24-27.

#### Bibliographic reference:

Belov SA, Grigoryuk AA. Usloviya povysheniya rezul'tativnosti lecheniya bol'nykh fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkikh s primeneniem torako-plastiki [Conditions for increasing the effectiveness of treatment in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis using thoracoplasty]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:24-27. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-24-27. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 28-32

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 28-32

УДК: 16.37-002:576.314.6 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-28-32

#### ПЕРЕСАДКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

#### С.Ю. ГАСАНОВА

Городская Клиническая Больница  $N^{o}$  3, ул. Асилдар Мамедалиев, д. 20, г. Баку AZ1034, Азербайджан

Аннотация. Цель исследования. Определить терапевтический эффект использования мезенхимальных стволовых клеток (клеточной) в коррекции гомеостатических расстройств острого панкреатита тяжелой степени. Материалы и методы исследования. Исследованы 90 больных острым панкреатитом тяжелой тяжести, разделены на 3 группы в зависимости от вида лечения. Первая – больные на фоне консервативной терапии; вторая – пациенты с применением эндовидеохирургического метода лечения; третья – аналогична второй групп, но с ведением мезенхимальных стволовых клеток. В исследовании приняты методы оценки эндотоксического явления, активности перекисного окисления липидов, интенсификации функционального состояния системы гемостаза. Результаты и их обсуждение. Установлено, что начальная стадия острого панкреатита тяжелой тяжести характеризуется формированием эндогенной интоксикации, активацией перекисного окисления липидов и существенными нарушениями системы коагуляции. Выраженность расстройства системы гомеостаза была сопряжена с применяемым видом лечения: эти изменения на фоне применения традиционной (консервативной и/или с использованием эндовидеохирургической тактики) схемы терапии носят тяжелый характер; однако у больных с консервативном методом лечения - интенсивность вышеуказанных расстройств была более выражены и стоики. При комбинации стандартной терапии применением эндовидеохирургического вмешательства и ведением мезенхимальных стволовых клеток при тяжелой форме острого панкреатита в раннем периоде отмечается сравнительно быстрая коррекция гомеостатических нарушений. Заключение. Необходимо включить препараты мезенхимальных стволовых клеток в стандартизированное лечение пациентам острым панкреатитом, особенно, при тяжелой форме, с одной стороны, и проводить дальнейшие исследования для оптимизации дозы клеток, срока применения и количество инъекций – с другой.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, эндовидеохирургия, *МСК*, стромальные клетки, патогенез, эндогенная интоксикация, гемостаз, липопериокисление.

#### STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

#### S.Y. HASANOVA

City Clinical Hospital № 3, Asildar Mammadaliyev Str., 20, Baku AZ1034, Azerbaijan

Abstract. The research purpose was to determine the therapeutic effect of the use of mesenchymal stem cells (cellular) in the correction of homeostatic disorders of severe acute pancreatitis. Material and methods. 90 patients with severe acute pancreatitis were studied, divided into 3 groups depending on the type of treatment. The first is patients on the background of conservative therapy; the second is patients with the use of endovideosurgical treatment; the third is similar to the second group, but with the management of mesenchymal stem cells. The study uses methods for assessing the endotoxic phenomenon, the activity of lipid peroxidation, and the intensification of the functional state of the hemostasis system. Results and its discussion. It was found that the initial stage of severe acute pancreatitis is characterized by the formation of endogenous intoxication, activation of lipid peroxidation and significant violations of the coagulation system. The severity of the disorder of the homeostasis system was associated with the type of treatment used: these changes are severe against the background of the use of traditional (conservative and/or using endovideosurgical tactics) therapy regimens; however, in patients with a conservative method of treatment, the intensity of the above disorders was more pronounced and stoic. When combining standard therapy with the use of endovideosurgical intervention and the management of mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis in the early period, a relatively rapid correction of homeostatic disorders is noted. Conclusions. It is necessary to include mesenchymal stem cell preparations in the standardized treatment of patients with acute pancreatitis, especially in severe form, on the one hand, and to conduct further studies to optimize the dose of cells, the duration of use and the number of injections, on the other.

**Keywords:** acute pancreatitis, endovideosurgery, MSCs, stromal cells, pathogenesis, endogenous intoxication, hemostasis, lipoperoxidation.

Введение. За последние годы в абдоминальной хирургии наблюдается прогрессивный рост встречаемости острого панкреатита (ОП) среди неотложных заболеваний [2]. Этому послужило следующее: стойкое ежегодное повышение заболеваемости, полиэтиологичность, категория больных – социальновозрастная группа людей, быстрое клиническое утяжеление, малоэффективность используемых тактик лечения, высокий процент формирования серьезных осложнений [3].

Одним из основных факторов патогенеза

острого панкреатита представляется внутриклеточное активирование панкреатических ферментов, далее, поражение тканевых структур поджелудочной железы, развитие локального воспалительного процесса, формирование эндотоксикоза, интенсификация системной воспалительной реакции, функциональные расстройства важных органов (печени, легких, почек, головного мозга, и др. [1]. Результатом данных нарушений является и развитие синдрома тяжелой стресс-реакции организма [4].

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 28-32

Научное стремление в разработке более эффективных методов лечения острого панкреатита продолжается. Особо важен вопрос совершенствования результатов терапии больных с деструктивных формами заболевания, летальность при которых составляет более 15% [6].

Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является современным методом в лечении пациентов острым панкреатитом. Предположено, что, введение МСК в организм способствует регенерации поврежденной ткани и регулированию как локального, так и системного иммунно-воспалительного ответа, что играет ведущую роль в предупреждении прогрессирования заболевания и развитии осложнений, с одной стороны, и быстром восстановлении организма, с другой [5].

**Цель исследования** – определить терапевтический эффект использования мезенхимальных стволовых клеток в коррекции гомеостатических расстройств острого панкреатита тяжелой степени.

Материалы и методы исследования. Исследованы 90 больных острым панкреатитом тяжелой формы, госпитализированных в республиканскую клиническую больницу № 3 (г. Москва) для получения лечения.

Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от вида лечения. Первая (группа сравнения 1, n=30) – больные с тяжелой степенью тяжести ОП на фоне стандартной терапии, возраст - 45,1±3,888 лет, мужчин было 15 (50,0%), женщин - 15 (50,0%); вторая (группа сравнения 2 1, n=30) – пациенты с тяжелой форой с использованием эндовидеохирургического способа лечения, возрастная категория 52,3±4,11 года, мужчины - 16 (53,3%), женщины -14 (46,7%); третья – (основная группа 2, n=30) – аналогична второй групп, но на фоне комплексного лечения (стандартная терапия + эндовидеохирургическое лечение + клеточная терапия (введение МСК)), мужчины - 17 (56,7%), женщины - 13 (43,3%).

После госпитализации обследуемых больных в клинику выполнена таксация степени тяжести. Для этого принимали балльную шкалу APACHE-II. Полученный результат в первой, второй и третьей группах  $-13,6\pm0,57,\,12,8\pm0,46$  и  $12,7\pm0,69$  баллов. При сравнении с данными литературы, итоговые данные критериев APACHE-II у исследуемых пациентов соответствуют тяжелой степени тяжести [7].

Исследуемым пациентам на протяжении наблюдения назначена стандартная терапия, которая содержала следующие компоненты: обезболивающий, инфузионный, антибактериальный, ферментативный и др. Больным второй и третьей группы проведено эндовидеохирургическая терапия (в день госпитализации) в операционной с применением аппаратуры Sony. Пациентам основной группы введены МСК (материал – взят из косного мозга, приготовлен в ла-

боратории в стерильных условиях, методика применения: внутривенно, 100-500 млн. клеток).

Критерии включения пациентов: посменное согласие для участия в клинической работе; персональный подход по их выбору; соблюдение клинической рекомендации; клиническое, лабораторная и инструментальное обоснование диагноза «острый панкреатит»; тяжелая степень патологии; пол — мужской и женский; срок развития патологии менее 2 суток, возраст больных от 25 до 59 лет; доброкачественная причина заболевания.

Критерии отмены от участия: собственный отказ от проведения исследования; нарушение исследовательского протокола или клинического указания; легкая и среднетяжелая тяжесть заболевания; продолжительность болезни более 2 суток; возраст моложе 25 или старше 59 лет; применение хирургической терапии; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; злокачественная этиология патологии, беременность.

Обследованы условно-здоровые люди (n=20, обеих полов, возраст 21-55 лет) для сопоставления значения исследуемых параметров с исходными данными.

В исследовании используемые следующие методы.

Оценка эндотоксического явления по уровню гидрофильных (РСА – резерва связывания альбумина и ИТ – индекса интоксикации) и гидрофобных токсинов МСМ – молекул средней массы (254 и 280 нм) в плазме крови.

Определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) по концентрации активных продуктов (ТБК — тиобарбитуровой кислотой; ДК — диеновых конъюгатов) в плазме крови.

Гемостатическое состояние крови оценено по показателям тромбоэластографа  $TEG^{\otimes}$  5000 (США): реактивного времени (РВ), коагуляционного индекса (КИ).

Срок наблюдения – первые, третьи и седьмые сутки госпитализации.

Полученные результаты исследования статистически обработаны при помощи цифровых программ *Microsoft Word* и *Excel* 2016.

**Результаты и их обсуждение.** Начальная стадия формирования острого панкреатита тяжелой степени характеризовался проявлением признаков эндотоксикоза. При этом его выраженность имела тесную сопряженность со степенью тяжести заболевания (рис. 1 и 2).

По ходу исследования показалось, что у больных группы сравнения 1 (с тяжелой степенью тяжести) уровень РСА был снижен относительно нормы на 1-е и 3-и сутки на 20,5 и 24,6% (p=0,01) соответственно, а ИТ – повышен – на 23,2 и 27,6% (p=0,01). К конечным суткам наблюдения признаки эндогенной интокси-

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 28-32

кации сохранило высокое значение относительно исхода (рис. 1).

В группе сравнения 2, больные в которой имеют тяжёлую степень тяжести ОП и после эндовидеохирургической терапии, в течение исследовательского периода отмечалось повышение как резерва связывания альбумина на 25,1-30,4% (p=0,01), так и ИТ – на 29,1-39,9% (p=0,01) (рис. 1).

При анализировании гидрофобного состава установлено, что концентрация молекул средней масса 254 и 280 нм была повышена как в первой и во второй группах.

Итак, у больных с консервативной схемой лечения показатели MCM 254 и 280 нм превосходили референсный параметр на 1-х сутках госпитализации на 35,8 и 48,3% (p=0,01), на 3-х сутках – на 39,9 и 51,7% (p=0,01) и на 5-х сутках – на 42,5 и 56,8% (p=0,01) соответственно (рис. 2).

В группе сравнения 2 показатели гидрофобных метаболитов были высокими относительно нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения: MCM 254 нм на 33,3-40,2% (p=0,01), MCM 280 нм на 37,9-48,2% (p=0,01) (рис. 2).

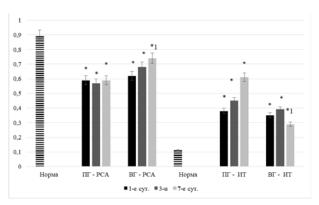
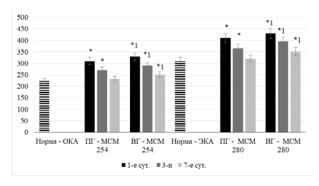


Рис. 1. Сравнительная динамика гидрофильных метаболитов эндотоксикоза в зависимости от вида лечения. П римечание: здесь и далее. ПГ – первая группа. ВГ – вторая группа. \* – достоверное отличие от референсного показателя (p<0,05). ¹ – достоверное отличие от данных группы сравнения (p<0,05)

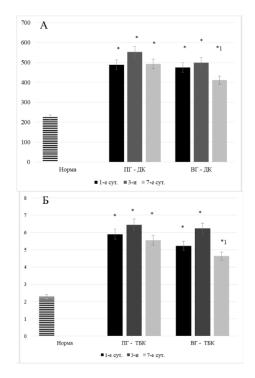


Puc. 2. Сравнительная динамика гидрофобных показателей эндотоксикоза в зависимости от вида лечения

При изучении процессов ПОЛ при остром тяжелом панкреатите в начальном периоде отмечалось их

активация через сутки, что доказывает их роль в патогенетических процессах заболевания. Отмечено, что значения ДК и ТБК-активных продуктов у пациентов первой группы превышали референсные параметры лишь на 1-е, 3-и и 5-е сутки на 71,6 и 81,8 и 85,7 и 95,2 и 111,3 и 125,7% (p=0,01) соответственно (рис. 3).

У пациентов второй группы содержание первичных метаболитов (диеновых конъюгатов) и вторичных (тиобарбитуровой кислотой) перекисного окисления липидов в плазме крови также превосходили норму на всех этапах исследования на 68,2-98,1 и 75,5-103,2,2% (*p*=0,01) соответственно (рис. 3).



 $\it Puc.~3.$  Сравнительная динамика проектов ПОЛ (ДК – а, ТБК – б) в зависимости от вида лечения

При оценке анализа тромбоэластографии при остром панкреатите выявлены значительные расстройства системы гемостаза в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза (рис. 4).

Реактивное время (время свертывающего процесса крови) были изменены как в первой группе, так и во второй на первом и втором этапах исследования на 25,8 и 33,8 и 24,2 и 29,5% (p=0,01) соответственно. В конце – величина данного параметра осталась ниже исходного уровня у пациентов как группы сравнения 1 (на 27,3%, p=0,01), так и группы сравнения 2 (на 23,6%, p=0,01) (рис. 4).

С другой стороны, коагуляционный индекс (отражающий фибринолитическую активность) в плазме крови увеличивал референсный параметр в на 1-м и 3-м дне у больных группы сравнения на 26,2 и 32,3% (p=0,01) и пациентов второй группы на 25,7 и 35,9%% (p=0,01) соответственно. К концу периода наблюдения фибринолиз восстановился у больных

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 28-32

группы сравнения 2, а в группы сравнения 1 – оставался пониженным (рис. 4).

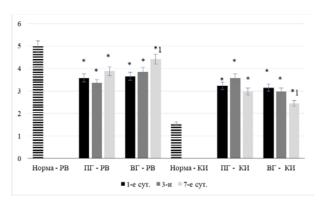


Рис. 4. Сравнительная динамика показателя ТЭГ в зависимости от вида лечения

По ходу изучении результатов сравнительного анализа основной группы с группой клинического сравнения установлено, что интенсивность нарушения системы гомеостаза находится в прямой сопряженности с видом лечения. Установлено, что изученные параметры были значимо повышены у пациентов с тяжелой формой ОП, получивших консервативную терапию, относительно больных с второй группы, причем, на последнем дне исследовательского периода: РСА и ИТ были выше на 21,5 и 32,1% (p=0,01); MCM 254 и 280 нм были выше на 22,2 и 32,7% (p=0,01); MK и ТБК были выше на 23,1 и 28,3% (p=0,01); MB был дольше на 20,3% (p=0,01), MB был выше 29,1% (p=0,01).

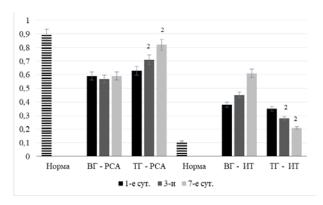


Рис. 5. Сравнительная динамика гидрофильных метаболитов эндотоксикоза при остром тяжелом панкреатите. Примечание: здесь и далее.  $T\Gamma$  – mpembs zpynna.  $^2$  – вторая группа.  $^*$  – достоверное отличие от данных второй группы (p<0,05).

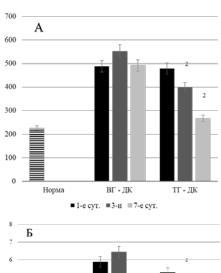
Следующим этапом являлось проведение сравнительной оценки показателей системы гомеостаза при остром панкреатите тяжелой степени тяжести на фоне эндовидеохирургической и комплексной (эндовидеохирургическое вмешательство + МСК) терапии.

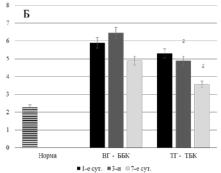
По показателям эндогенной интоксикации, значение PCA у пациентов третьей группы (с введением МСК) был выше относительно второй на 3 и 7-е сутки на 10,6 и 14,8% (p=0,01), а WT – ниже на 14,2 и 18,3 14,2 и 10,8 и

18,3. В тоже время содержание MCM 254 и 280 нм. были ниже на 11,1 и 17,5 и 13,4 и 20,7% (p=0,01) (рис. 5).

Превентивное использование МСК в лечение пациентов острым тяжелым панкреатитом снижало интенсивность процессов липопериокисления. Значения ДК и ТБК в основной группы (на фоне комплексной терапии) были понижены при сравнении с группой сравнения 2 на 2-м и 3-м этапах исследования на 12,5 и 15,8 и 14,6 и 22,6% (p=0,01).

Включение МСК в комбинированное лечение (стандартное и эндовидеохирургическое) у больных тяжелой формой острого панкреатита позволило скорригировать гемостатические нарушения. Так, реакционное время у третьей группы уменьшалось относительно второй группы в третьем дне исследования на 15,8% (p=0,01), и в пятом дне – на 33,1% (p=0,01). При этом в основной группе значение КИ было сокрушено на 3-7-е сутки 15,7 и 23,8% (p=0,01).





*Puc. 6.* Сравнительная динамика проектов ПОЛ (ДК – а, ТБК – б) при остром тяжелом панкреатите

#### Выводы:

- 1. Начальная стадия острого панкреатита тяжелой тяжести характеризуется формированием эндогенной интоксикации, активацией перекисного окисления липидов и существенными нарушениями системы коагуляции.
- 2. Выраженность расстройства системы гомеостаза была сопряжена с применяемым видом лечения: эти изменения на фоне применения традиционной (консервативной и/или с использованием эндовидеохирургической тактики) схемы терапии носят

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 28-32

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 28-32

тяжелый характер; однако у больных с консервативном методом лечения – интенсивность вышеуказанных расстройств была более выражены и стоики.

При комбинации стандартной терапии применением эндовидеохирургического вмешательства и введением мезенхимальных стволовых клеток при тяжелой форме острого панкреатита в раннем периоде – отмечается сравнительно быстрая коррекция гомеостатических нарушений.

#### Литература / References

- 1. Адилов М.М., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н. Современные аспекты хирургического лечения панкреонекроза // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2. С. 184 / Adilov MM, Zdzitovetskiy DE, Borisov RN. Sovremennye aspekty khirurgicheskogo lecheniya pankreonekroza [Modern aspects of surgical treatment of pancreatic necrosis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021;2:184. Russian.
- 2. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке? // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 1. С. 66–70 / Akhmedov VA, Gaus OV. Vospalitel'nye zabolevaniya podzheludochnoy zhelezy: chto novogo my znaem o mekhanizmakh ikh razvitiya v XXI veke? [Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century?]. Terapevticheskiy arkhiv. 2021;93(1):66-70. Russian.
- 3. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анаскин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045 (дата обращения: 21.07.2021) / Vlasov AP, Trofimov VA, Al'-Kubaysi ShS, Anaskin SG, Malakhova OS, Morozova MM, Muratova TA, Vasil'ev VV, Vlasova TI, Kuz'-min AN. Faktory progressirovaniya ostrogo pankreatita

[Risk factors of progression of acute pancreatitis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018[cited 2021 Jul 21];5. Russian. Available from: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045.

- 4. Ганджа Н.С. Антибактериальная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита // A posteriori. 2021. № 1. C. 10-12 / Gandzha NS. Antibakterial'naya terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Antibiotic therapy in the complex treatment of acute destructive pancreatitis]. A posteriori. 2021;1:10-2. Russian.
- 5. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Хамзин И.И., Макаров Д.В., Халилов Х.М., Губаев Р.Ф. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021.  $N^9$  4. C. 34-38 / Gandzha NS. Antibakterial'naya terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Antibiotic therapy in the complex treatment of acute destructive pancreatitis]. A posteriori. 2021:1:10-2. Russian.
- 6. Муратова Т.А., Власов А.П., Григорьев А.Г., Полозова Э.И., Трохина И.Е., Кирдяшкина О.В. Повышение толерантности кишечника при панкреонекрозе // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24547 / Muratova TA, Vlasov AP, Grigor'ev AG, Polozova EI, Trokhina IE, Kirdyashkina OV. Povyshenie tolerantnosti kishechnika pri pan-kreonekroze [Increased intestinal tolerance in pancreatic necrosis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;3. Russian. Available from: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24547.
- 7. Стяжкина С.Н., Багаутдинов А.Л., Шаймарданова Д.Р., Мингалеева Р.Р. Острый идиопатический панкретит осложненный асептическим панкреонекрозом и ложными кистами поджелудочной железы // Modern Science. 2021.  $\mathbb{N}^{\text{p}}$  4 (2). С. 108–111 / Styazhkina SN, Bagautdinov AL, Shaymardanova DR, Mingaleeva RR. Ostryy idiopaticheskiy pankretit oslozhnennyy asepticheskim pankreonekrozom i lozhnymi kistami podzheludochnoy zhelezy [Acute idiopathic pancretitis complicated by aseptic pancreatic necrosis and pseudocysts of the pancreas]. Modern Science. 2021;4(2):108-11. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Гасанова С.Ю. Пересадка стволовых клеток при лечении острого панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. C. 28-32. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-28-32.

#### **Bibliographic reference:**

Hasanova SY. Peresadka stvolovykh kletok pri lechenii ostrogo pankreatita [Stem cell transplantation in the treatment of acute pancreatitis]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:28-32. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-28-32. Russian.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 33-35

# Раздел II

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

#### **Section II**

# **MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)**

УДК: 616.24:616.12-008.331-07-08 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-33-35

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (РАЗЛИЧИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФОНА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ) (краткий обзор литературы)

М.Е. ПЕТРОВА, Л.Д. ХИДИРОВА, О.В. ТИТОВ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красный Проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия, e-mail: margarovaa@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – анализ данных литературы с целью выявления генетических факторов риска развития идиопатической легочной артериальной гипертензии – Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Методы и материалы исследования. Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной патогенетическим механизмам развития ІРАН. Учитывались публикации не старше 10 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах. Результаты и их обсуждение. Согласно данным современных исследований, с участием больных (детей и взрослых) ІРАН, выявлено более 50% случаев легочной артериальной гипертензии ассоциировано с мутацией BMPR2. Семейная легочная артериальная гипертензия – Familial Pulmonary Arterial Hypertension (FPAH) наблюдается в 6-10% случаев идиопатической легочной гипертензии и характеризуется наследованием по аутосомнодоминантному признаку с неполной пенетрацией, а ответственным за развитие болезни геном является ІРАН1, локализующийся в локусе 2q33 второй хромосомы, что ведет к нарушению функции рецептора II типа костного морфогенетического протеина (BMPR2). Установлено, что мутация гена ТВХ4 оказалась более значимой именно для детей. В 2020 году представлено исследовании, в котором отведено отдельное место мутациям гена SOX17, который в онтогенезе ответственен за образование энтодермы и морфогенез сосудов. Было доказано, что мутации гена SOX17 при идиопатической легочной гипертензии составляют около 7% от всех случаев у детей против 0,4% случаев у взрослых пациентов. Изучено 12 редких мутаций в генах, связанных с идиопатической легочной гипертензии, к которым относятся аномалии генов KCNK3, CAV1, EIF2AK4, ENG, SMAD9, и BMPR1B. Частота этих мутаций была сходной между детьми и взрослыми пациентами - 5,8% против 5,1%. Заключение. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия имеет различный генетический фон, более тяжелое течение у детей и ведет к значительному сокращению продолжительности жизни. В связи с этим необходимо проведение экзомного секвенирования для определения дополнительных мутаций. А генетическая оценка более крупных педиатрических когорт поможет вывить новые гены, связанные с идиопатической легочной гипертензией, выяснить механизмы идиопатической легочной гипертензией и обеспечить цели для будущих методов лечения.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, генетические механизмы, дети, взрослые, гены *BMPR2*, *TBX4*, *KCNK3*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *SMAD9*, *SOX17*.

# GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (DIFFERENCES IN THE GENETIC BACKGROUND IN CHILDREN AND ADULTS) (brief literature review)

M.E. PETROVA, L.D. KHIDIROVA, O.V. TITOV

FSBEI HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasny Prospekt Str., 52, Novosibirsk, 630091, Russia, e-mail: margarovaa@mail.ru

**Abstract.** The *research purpose* was to analyze literature data in order to identify genetic risk factors for the development of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Research methods and materials*. A review of modern Russian and foreign, mainly English-speaking, literature was carried out on the pathogenetic mechanisms of the development of idiopathic pulmonary arterial hypertension. We took into account publications not older than 10 years, published in specialized medical journals and guidelines. *Results*. According to modern studies, with the participation of patients (children and adults) with idiopathic pulmonary arterial hypertension, more than 50% of PAH cases are associated with the BMPR2 mutation. Familial pulmonary arterial hypertension is observed in 6-10% of cases of idiopathic PH and is characterized by inheritance according to an autosomal dominant trait with incomplete penetration,

#### JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 33-35

and the gene responsible for the development of the disease is IPAH1, localized at the 2q33 locus of the second chromosome, which leads to dysfunction of the bone type II receptor morphogenetic protein (BMPR2). It was found that the mutation of the TBX4 gene turned out to be more significant specifically for children. In the 2020 study, a separate place is allocated for mutations in the SOX17 gene, which in ontogenesis is responsible for the formation of endoderm and vascular morphogenesis. It was proved that SOX17 gene mutations in idiopathic pulmonary arterial hypertension account for about 7% of all cases in children versus 0.4% of cases of PAH in adult patients. Studied 12 rare mutations in genes associated with PAH. These include abnormalities in the KCNK3, CAV1, EIF2AK4, ENG, SMAD9, and BMPR1B genes. The frequency of these mutations was similar between children and adults – 5.8% versus 5.1%. *Conclusions*. Idiopathic pulmonary arterial hypertension has a different genetic background, gender characteristics of the course, more severe course of PAH in children and leads to a significant reduction in life expectancy. In this regard, it is necessary to carry out exome sequencing to determine additional mutations. And genetic evaluation of larger pediatric cohorts will help to uncover new genes associated with idiopathic pulmonary hypertension, elucidate the mechanisms of idiopathic pulmonary hypertension, and provide targets for future therapies.

**Keywords**: pulmonary arterial hypertension, genetic mechanisms, children, adults, genes BMPR2, TBX4, KCNK3, CAV1, EIF2AK4, ENG, SMAD9, SOX17.

Генетические факторы идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у детей не достаточно изучены, но существуют данные, свидетельствующие о том, что у детей генетическая этиология отлична от таковой у взрослых. В 2013 г. в Германии проводилось исследование, в котором было обследовано 13 детей до 14 лет, исключая детей периода новорожденности (до 28 дней). Клиника дебюта заболевания зависела от возраста: более старшие дети имели такие жалобы как одышка при нагрузке, повторные обмороки, судорожный синдром; дети младшего возраста имели задержку физического развития, частые рецидивирующие заболевания респираторного тракта. В начале 2015 года было представлено исследование, в котором выявлены некоторые особенности развития ЛАГ у детей: соотношение между девочками и мальчиками составило 2:1 (меньшая зависимость от гендера); более тяжелое течение ЛАГ; при отсутствии лечения продолжительность жизни у детей в 2-2,5 раза меньше, чем у взрослых лиц [4].

Согласно современным данным генетический фон у детей действительно отличен от взрослых, так по данным исследования 2018 года, в котором участвовали 155 детей и 257 взрослых с ЛАГ, было выявлено, что около 50-55% случаев ЛАГ ассоциировано с мутацией BMPR2, однако, мутация гена TBX4 оказалась более значимой именно для детей: 12 случаев против 1 случая у взрослых пробандов. У 9 из 12 детей, родители были включены в генетическое исследование, что позволило установить генетическую связь мутации ТВХ4. Таким образом, у 4 детей мутация ТВХ4 унаследована от матерей без ЛАГ, так же у 4 детей – от отцов без ЛАГ, у 1 ребенка – мутация de novo. Из этого исследования следует, что наличие мутаций BMPR2 у детей и взрослых схоже по частоте, а вот мутация ТВХ4 имеет большую значимость в педиатрии, так как, вероятно, способствует более раннему дебюту заболевания [5].

В исследовании 2020 года отведено отдельное место мутациям гена *SOX17*, который в онтогенезе ответственен за образование энтодермы и морфогенез сосудов [1,8]. В данной статье объединили полученные данные из 5 различных когорт и выяснили,

что SOX17-варианты ЛАГ составляют около 7% от всех случаев у детей (против 0,4% случаев развития ЛАГ у взрослых пациентов) [9].

Важным является факт генетического подтверждения диагноза ЛАГ, для получения ответов сразу на несколько вопросов: какие члены семьи могут страдать от этой патологии? Риск каких заболеваний повышен у пробанда в зависимости от мутированного гена? (К примеру, носители мутации в гене ТВХ4 должны быть проконсультированы врачомортопедом, так как этот ген является регулятором транскрипции, играющий значительную роль в органогенезе легких, таза и нижних конечностей); Как это может помочь в дальнейшем планировании семьи? [7].

В исследовании «Секвенирование экзома у детей с легочной артериальной гипертензией демонстрирует различия по сравнению с взрослыми», которое представлено в журнале Circulation: Genomic and Precision Medicine, было определено несколько генов, которые повышают риск развития ЛАГ у человека [10]. Мутации при идиопатической ЛАГ изучались у взрослых, поэтому мало что известно о мутациях, которые вызывают заболевание у детей, в связи с этим было организовано исследование, которое включило 155 детей и 257 взрослых пациентов с ЛАГ, которые проходили лечение в Колумбийском университете в течение 22 лет [6]. Таким образом, проведено обсервационное когортное исследование, в котором одна группа состояла из пациентов с наследственной формой ЛАГ (FPAH), а вторая состояла из лиц с идиопатической ЛАГ (ІРАН), где оценивались вариации генов BMPR2 и ACVRL1 с использованием продвинутого метода генетического скрининга для всех пациентов с идиопатической ЛАГ и пациентов с наследственной ЛАГ без мутаций BMPR2 или ACVRL1. Цель заключалась в том, чтобы найти мутации, которые ранее не были идентифицированы. Ключевым результатом была сходная частота мутаций BMPR2 между теми, у кого развилась ЛАГ в детском возрасте, и теми, у кого она появилась во взрослом возрасте, независимо от того, имеют ли они семейную или идиопатическую ЛАГ. Результатами стали цифры: 56% детей с FPAH, по сравнению

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2021 – V. $\overline{28}$ , $\mathbb{N}^{\circ}$ 2 – P. $\overline{33-35}$

с 54% взрослых. Цифры в *IPAH* составляли 10 и 8%, соответственно, но типы мутаций у детей были отличны от типов в группе взрослых. 63% с *FPAH* имели мутации *BMPR2* или *ACVRL1*. 84 пациентов с *IPAH* имели редкие вариации *BMPR2*, в том числе 14 пациентов, у которых ЛАГ была выявлена впервые. Кроме этого были обнаружены 13 ранее не идентифицированных мутаций *TBX4*-гена. Двенадцать из них были у детей, и одна у взрослого пациента, что указывает на то, что эти мутации гораздо чаще встречаются у детей. Исследователи также проанализировали генетику родителей детей. Это подтвердило, что дети унаследовали свои мутации в *TBX4* гене [3].

Другим открытием стало 12 редких мутаций в генах, ранее связанных с ЛАГ. К ним относятся аномалии генов *KCNK3*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *SMAD9*, и *BMPR1B*. Частота этих мутаций была сходной между детьми и взрослыми пациентами – 5,8% против 5,1% [2]. В совокупности, результаты показали, что мутации *BMPR2* или других генов, которые играют роль в сигнальном пути *TGF-*β, составляют около 55% случаев наследственной ЛАГ у детей и взрослых. Кроме того, недавно обнаруженные мутации составляли около 19% случаев *IPAH* у детей. У детей также было больше мутаций *TBX4* гена. Таким образом, обнаруженные мутации составляют значительную часть *IPAH* у детей.

Заключение. Легочная идиопатическая артериальная гипертензия имеет различный генетический фон, гендерные особенности течения, более тяжелое течение легочной артериальной гипертензии у детей и ведет к значительному сокращению продолжительности жизни. В связи с этим необходимо проведение экзомного секвенирования для определения дополнительных мутаций. А генетическая оценка более крупных педиатрических когорт поможет вывить новые гены, связанные с данным заболеванием, выяснить механизмы идиопатической легочной гипертензии и обеспечить цели для будущих методов лечения.

#### Литература / References

1. Corada M., Orsenigo F., Morini M.F. Sox17 is indispensable for acquisition and maintenance of arterial identity // Nature Communications. 2013. N4. P. 2609. Doi: 10.1038/ncomms3609 / Corada M, Orseni-

- go F, Morini MF. Sox17 is indispensable for acquisition and maintenance of arterial identity. Nature Communications 2013;4:2609. DOI: 10.1038/ncomms3609.
- 2. Fukuda K., Hiroshi Date H., Doi S. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension // Circ J. 2019. Vol. 83,  $N^2$ 4. P. 842–945. DOI: 10.1253/circj. CJ-66-0158 / Fukuda K, Hiroshi Date H, Doi S. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension. Circ J. 2019;83(4):842–5. DOI: 10.1253/circj. CJ-66-0158.
- 3. Grünig E., Benjamin N., Krüger U. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // Int. J. Card. 2019. Vol. 272. P. 30–36 / Grünig E, Benjamin N, Krüger U. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int. J. Card. 2019;272:30-6.
- 4. Grünig E., Koehler R., Miltenberger-Miltenyi G. Primary Pulmonary Hypertension in Children May Have a Different Genetic Background Than in Adults // Pediatric Research. 2004. Vol. 56, N4. P. 571–578. DOI: 10.1203/01.pdr.0000139481.20847.d0 / Grünig E, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G. Primary Pulmonary Hypertension in Children May Have a Different Genetic Background Than in Adults. Pediatric Research 2004;56(4):571-8. DOI: 10.1203/01.pdr.0000139481.20847.d0.
- 5. Hendricks A.E., Billups S.C., Pike H.N.C. PLoS Genet. 2018. Vol. 14, N. 10. P. e1007591. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007591 / Hendricks AE, Billups SC, Pike HNC. PLoS Genet. 2018;14(10):e1007591. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007591.
- 6. Hoeper M. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // Int. J. Card. 2018. Vol. 272. P. 37–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082 / Hoeper M. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int. J. Card. 2018;272:37-45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
- 7. Kariminejad A., Szenker-Ravi E., Lekszas C. Homozygous Null TBX4 Mutations Lead to Posterior Amelia with Pelvic and Pulmonary Hypoplasia // The American Journal of Human Genetics. 2019. Vol. 105, N6. P. 1294–1301. DOI: 10.1016/j.ajpg.2019.10.013 / Kariminejad A, Szenker-Ravi E, Lekszas C. Homozygous Null TBX4 Mutations Lead to Posterior Amelia with Pelvic and Pulmonary Hypoplasia. The American Journal of Human Genetics. 2019;105(6):1294-301. DOI: 10.1016/j.ajpg.2019.10.013.
- 8. Lilly A.J., Lacaud G., Kouskoff V. SOXF transcription factors in cardiovascular development // Seminars in Cell & Developmental Biology. 2017. Vol. 63. P. 50–57. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.07.021 / Lilly AJ, Lacaud G, Kouskoff V. SOXF transcription factors in cardiovascular development. Seminars in Cell & Developmental Biology. 2017;63:50-7. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.07.021.
- 9. Welch1 C., Chung W. Genetics and Genomics of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension // Genes (Basel). 2020. Vol. 11, N10. P. 1213 / Welch1 C, Chung W. Genetics and Genomics of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Genes (Basel). 2020;11(10):1213.
- 10. Zhu N., Gonzaga-Jauregui C., Welch C. Exome Sequencing in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared to Adults // Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2018. Vol. 11, N4. P. e001887 / Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch C. Exome Sequencing in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared to Adults. Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2018;11(4):e001887.

#### Библиографическая ссылка:

Петрова М.Е., Хидирова Л.Д., Титов О.В. Генетические факторы риска развития идиопатической легочной артериальной гипертензии (различия генетического фона у детей и взрослых) (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 33-35. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-33-35.

#### Bibliographic reference:

Petrova ME, Khidirova LD, Titov OV. Geneticheskie faktory riska razvitiya idiopaticheskoy legochnoy arterial'noy gipertenzii (razlichi-ya geneticheskogo fona u detey i vzroslykh) (kratkiy obzor literatury) [Genetic risk factors for the development of idiopathic pulmonary arterial hypertension (differences in the genetic background in children and adults) (brief literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:33-35. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-33-35. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 36-39

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 36-39

УДК: 605.615/4.616 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-36-39

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИИДОКСОРУБИЦИНА С ФИТОПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОПУХОЛИ *WALKER* 256

В.И. ИНЧИНА, ХАК ЗИАУЛ, О.А. КУЛИКОВ

ФГБОУ ВО НИИ Мордовский государственный университет им. «Н.П. Огарева», ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия, 430005, Россия, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Аннотация. *Цель исследования*. Экспериментальная разработка новых эффективных методов лечения злокачественных новообразований путём создания композиций противоопухолевого антибиотика доксорубицина гидрохлорида с водными экстрактами трав *Trigonella foenum-graecum* (пажитник-хелба), *Cymbopogon proximus* на модели перевиваемой солидной опухоли *Walker* 256 у 40 крыс. *Материалы и методы исследования*. Группы животных: 11 крыс контрольной группы (контроль1). 5 крыс, доксорубицин внутривенно (4мг/кг/мл) на пятый день от перевивки опухоли − контроль 2. Опытной группе №1 (6 крыс) вводили водные экстракты *Cymbopogon proximus* каждый день внутрибрюшинно (2 мг/кг/мл) в течение 20 дней и доксорубицин (2мг/кг/мл) однократно, опытной группе №2 из 6 крыс вводили водный экстракт *Trigonella foenum-graecum* (2мг/кг/мл) вместе с доксорубицином (2мг/кг/мл) однократно. В сыворотке крови крыс определяли содержание общего белка, альбуминов, активность трансаминаз - АЛТ, АСТ, общего холестерина, триглицеридов, мочевины и креатинина. Противоопухолевый эффект оценивали по объему первичного опухолевого узла и в конце эксперимента. *Результаты исследования*. Включение в комплекс терапии опухоли доксорубицина в дозе 2 мг/кг и водных экстрактов *Cymbopogon proximus* или *Trigonella foenum-graecum* существенно повышает противоопухолевую активность доксорубицина даже в сниженной дозировке и снижает его токсичность. *Выводы.* Введение экстрактов исследуемых фитоагентов на фоне уменьшенной в два раза дозы доксорубицина – 2 мг/кг, полностью предотвратило гибель животных с опухолевым ростом, повысило противоопухолевую активность и снизило токсическое действие доксорубицина.

Ключевые слова: доксорубицин, опухоль WALKER 256, Cymbopogon proximus, Trigonella foenum-graecum.

# STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF THE COMPOSITION DOXORUBICIN WITH PHYTOPREPARATIONS IN WALKER 256 TUMORS

V. I. INCHINA, HAK ZIAUL, O.A. KULIKOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Mordovia State University named after "N.P. Ogarev", Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Abstract. The research purpose is an experimental development of new effective methods for the treatment of malignant neoplasms by creating compositions of the antitumor antibiotic doxorubicin hydrochloride with water extracts of the herbs Trigonella foenum-graecum( fenugreek-helba), Cymbopogon proximus on a model of a Walker 256 solid tumor in 40 rats. Materials and research methods. Animal groups: 11 control group rats (control 1). There were 5 rats with doxorubicin intravenously (4 mg/kg/ml) on the fifth day after tumor transplantation-control 2. Experimental group No. 1 (6 rats) was administered aqueous extracts of Cymbopogon proximus every day intraperitoneal (2 mg/kg/ml) for 20 days and doxorubicin (2 mg/kg/ml) once, experimental group No. 2 of 6 rats was administered aqueous extract of Trigonella foenum-graecum (2 mg/kg/ml) together with doxorubicin (2 mg/kg/ml) once. In the blood serum of rats, the content of total protein, albumins, the activity of transaminases - ALT, AST, total cholesterol, triglycerides, urea and creatinine were determined. The anti-tumor effect was evaluated by the volume of the primary tumor node and at the end of the experiment. Results and its discussion. The inclusion of doxorubicin at a dose of 2 mg/kg and aqueous extracts of Cymbopogon proximus or Trigonella foenum-graecum in the complex of tumor therapy significantly increases the anti-tumor activity of doxorubicin even at a reduced dosage and reduces its toxicity. Conclusions. The introduction of extracts of the studied phytoagents against the background of a halved dose of doxorubicin – 2 mg/kg, completely prevented the death of animals with tumor growth, increased the anti-tumor activity and reduced the toxic effect of doxorubicin.

Keywords: Doxorubicin, WALKER 256 tumor, Cymbopogon proximus, Trigonella foenum-graecum..

Актуальность. Оптимизация противоопухолевой терапии проводится в различных областях фармакотерапии, направленной на повышение эффективности и снижение риска развития токсических эффектов. Наличие в ряде лекарственных растений соединений с противоопухолевой активностью создаёт предпосылки для использования фитопрепаратов в комплексной терапии злокачественных новообразований. К соединениям, с которыми связывают противоопухолевую активность пажитника, относят фитоэстрогены и сапонины [1]. Сапонины селективно ингибируют деление опухолевых клеток и могут

также активировать программы апоптоза [2]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* была продемонстрирована профилактическая противоопухолевая активность диосгенина из пажитника, выражавшаяся в подавлении индуцируемого канцерогенами предопухолевого процесса в кишечнике, а также прямое противоопухолевое действие в отношении клеток НТ-29 (человеческая клеточная линия рака кишечника), связанное с ингибированием пролиферации и индукцией апоптоза. Другой сапонин пажитника – протодиосцин, также продемонстрировал проапоптотическое

действие при исследовании на лейкемических клетках [1]. В ряде исследований были показаны противоопухолевые свойства других веществ в составе пажитника, в частности алкалоида тригонеллина [4].

**Цель исследования** – экспериментальная разработка новых эффективных методов лечения злокачественных новообразований путём создания композиций противоопухолевого антибиотика доксорубицина гидрохлорида с водными экстрактами трав *Trigonella foenumgraecum* (пажитник-хелба), *Cymbopogon proximus* на модели перевиваемой солидной опухоли *Walker* 256 у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе вивария ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» в весенне-летнее время. Исследование проведено на 40 нелинейных белых крысах обоего пола массой 200-250 г., полученных из питомника лабораторных животных «Андреевка» (филиал ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл.). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с «Руководством по содержанию и использованию лабораторных» животных. – Washington, DC: National Academy Press., в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных используемых для научных исследований», «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальнобиологических клиник от 06.04.1993 и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». В соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2005] максимально допустимое внутривенное введение жидкости белым нелинейным крысам составляет 2,0 мл/кг. Все манипуляции, вызывающие боль, проводились под наркозом, состоявшем из Рометара (2% ксилазина гидрохлорида) 0,05 на 1 кг и Золетил (золазепама гидрохлорид, тилетамина гидрохлорид в равных пропорциях) 10 мг/кг.

В работе использованы противоопухолевые препараты: доксорубицин Доксорубицин-тева («*TEVA*» Израиль).

Опухоль была перевита 28 крысам. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, а также по площади под кинетической кривой роста опухоли и индексу роста опухоли. В зависимости от проводимой терапией химиотерапии и фитотерапии крысы были разделены на группы в каждой:

Группа 1: 11 крыс контрольной группы. Наблюдалась в течение всего периода без лечения.

Группа 2: в этой группе 5 крыс, получившие в неоадъювантном режиме химиотерапии, монохимиотерапию 1 раз 5 крысам вводили доксорубицин внутривенно (4мг/кг/мл) в зависимости от массы крыс на пятый день от перевивки опухоли – контроль 2.

Группа 3: в данной группе 6 крыс получали водные экстрактов *Cymbopogon proximus* (трава верблюда-махарееп) каждый день внутрибрюшинно (2 мг/кг/мл) после роста опухоли (5 день) в течение

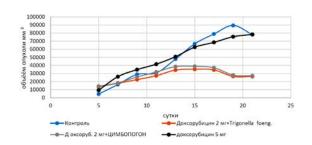
20 дней+цикл химиотерапии доксорубицином (2 мг/кг/мл) внутривенно однократно на 5-й день после перевивки опухоли.

Группа 4: Группа из 6 крыс получала в неоадъювантном режиме водный экстракт *Trigonella foenum-graecum* каждый день внутрибрюшинно (2 мг/кг/мл) после роста опухоли (5 день)+цикла химиотерапии доксорубицином (2 мг/кг/мл) внутривенно однократно на 5-й день.

12 крыс составили группу интактных животных. По окончании эксперимента из хвостовой вены крыс забирали кровь, стабилизировали раствором цитрата натрия в соотношении 1:10, исследовали на гематологическом анализаторе *PCE-90Vet* (США). Биохимические исследования проводили в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы «HUMASTAR 600, (Германия)». В сыворотке крови крыс определяли содержание общего белка, альбуминов, активность трансаминаз - АЛТ, АСТ, общего холестерина, триглицеридов, мочевины и креатинина. Противоопухолевый эффект оценивали по объему первичного опухолевого узла и в конце эксперимента - по его массе. Размеры опухолей на месте трансплантации определяли с помощью штангенциркуля и рассчитывали их объем по формуле эллипсоида:  $V=0,131 \times L \times (D1+D2)^2$ , где L – длина опухоли, а D1 и D2 – два других взаимно перпендикулярных диаметра (Забежинский М.А., 1999).

Статистическая обработки результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере  $Pentium\ IV$  с помощью пакета прикладных программ « $Microsoft\ Excel$ ». Статистическая обработка включала расчет средних арифметических значений (M), ошибок средних арифметических  $(\pm m)$ , определение достоверности различий средних арифметических (p) с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при значении p<0,05

Результаты и их обсуждение. Без введения противоопухолевого препарата контрольная 1 группа - наблюдался прогрессивный опухолевый рост, достигающий максимума к 20 суткам от момента имплантации опухолевого штамма, превышая данные 5-х суток на 95% (рис.) На фоне коррекции доксорубицином в режиме монотерапии – 2-я группа контроля, наблюдалась тенденция подавления опухолевого роста (рис.1), однако сохранялись высокие показатели летальности экспериментальных животных, как в 1-й контрольной группе без фармакотерапии летальность достигала 40%. В группах опытных животных 3-й и 4й коррекция опухолевого роста проводилась уменьшенными в два раза по сравнению с контролем дозами доксорубицина гидрохлорида – 2 мг/кг в комбинации с водными экстрактами в концентрации 1:10 Cymbopogon proximus или Trigonella foenum-graecum 2 мл на крысу в течении 20 суток внутрибрющинно. Исследуемые композиции проявляли выраженный противооопухолевый эффект, ингибируя рост опухоли на 20% достоверно с 13 суток от момента имплантации клеток опухоли WOLKER 256 (рис).



Puc. Динамика роста опухоли WOLKER 256 фоне коррекции доксорубицином 2 мг/кг однократно внутривенно в сочетании с водными экстрактами Cymbopogon proximus или Trigonella foenum-graecum 2 мл на крысу в течении 20 суток

Максимальное ингибирование роста опухоли на фоне исследуемых композиций достигло к 19 суткам и различие составило 218% по сравнению с 1-й контрольной серией (без лечения). Весьма позитивен факт отсутствия летальности в данных группах.

В группе животных, получавших стандартное лечение – 4 мг/кг доксорубицина без экстрактов трав, подавление роста опухоли к 19 суткам было существенно меньше – 168%.

Доксорубицин проявляет системную органную токсичность, на что указывают изменения функциональных показателей. Наблюдается явления кардиои гепатотоксичности, о чём свидетельствуют рост активности ферментов АЛТ (аланиновая трансаминаза) на 44,4% и АСТ (аспарагиновая трансаминаза) на 228%. Нарушается и белковосинтетическая функция печени, на что указывают уменьшение значений общего белка на 36,3% % и альбуминов сыворотки крови на 25% (табл.).

О развитии нефротоксичности свидетельствуют рост креатинина на 9,65% и мочевины сыворотки крови на 321%%. (табл.). Повышение уровня общего холестерина на 35% и триглицеридов в сыворотки крови на 33,9%, вызванное ростом опухоли и влиянием доксорубицина, также признак системных метаболических сдвигов и развития дислипидемии. О высокой токсичности доксорубцина при коррекции опухолевого процесса свидетельствует и летальность экспериментальных животных, составляющая 40% к 25 суткам эксперимента.

Таким образом, побочные эффекты доксорубицина, в том числе и катаболические процессы, приводящие к системным органным нарушениям являются основным лимитирующим фактором выживания при фармакотерапии противоопухолевыми препаратами.

В этой связи остро возникает проблема коррекции цитотоксичности используемых в лечении опухолевых заболеваний фармакологических средств. Для решения данной проблемы нами использованы фитопрепараты на основе водных экстрактов *Trigonella foenum-graecum*, *Cymbopogon proximus* в концентрации 1:10. Введение экстрактов исследуемых трав на фоне уменьшенной в два раза дозы доксорубицина – 2 мг/кг, полностью предотвратило гибель животных с опухолевым ростом и повысило противо-

опухолевую активность доксорубицина, что свидетельствует о синергетическом эффекте фитокомпозиций в комбинации с цитостатиком.

Таблица

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделирования острого опухолевого процесса на фоне доксорубицина 2 мг/кг с введения водных экстрактов трав

	Показа- тели	Интактные	Контроль доксоруби- цин 4 мг/кг	Доксорубицин 2 мг/кг+ Cymbopogon proximus	Доксоруби- цин 2 мг/кг +Trigonella foenum-grae- cum
1	Общий белок, г/л	64±5,61	40,8±3,27 Ри<0,05	43,4±10,83 Ри<0,005 Рк<0,05	49,4±6,54 <i>Р</i> и<0,05 <i>Р</i> к<0,05
2	Альбу- мины, г/л	29,6±3,28	22,2±1,30 <i>P</i> и<0,005	23,8±6,65 Ри>0,05 Рк>0,05	26,8±4,44 Ри>0,05 Рк<0,05
	АЛТ, Ед/л	41±10,22	59,2±11,23 <i>Pu</i> <0,05	48,8±13,08 Ри>0,05 Рк>0,05	63,8±24,44 Pu>0,05 Pк>0,05
5	АСТ, Ед/л	146,4±20,99	479,5±57,88 Ри<0,05	670,8±331,01 Ри<0,05 Рк>0,05	490±85,05 Ри<0,05 Рк>0,05
6	Об. холе- стерин, ммоль/л	1,3±0,27	1,76 на 35%±0,16 <i>Р</i> и<0,05	1,4±0,46 Ри<0,05 Рк>0,05	1,66±0,46 <i>Р</i> и>0,05 <i>Р</i> к>0,05
7	Триглице- риды моль/л	1,09±0,34	1,46±0,39 <i>Р</i> и<0,05	0,97±1,33 <i>P</i> и>0,05 <i>P</i> к>0,05	0,76±0,27 <i>P</i> и>0,05 <i>P</i> к>0,05
8	Моче- вина, моль/л	5,2±0,87	21,9±2,46 Pu<0,005	33,48±21,17 <i>P</i> и<0,05 <i>P</i> к>0,05	32,4±21,35 Ри>0,05 Рк>0,05
9	Креати- нин, мкмоль/л	0,047±0,005	0,052±0,008 <i>P</i> и<0,05	0,056±0,011 <i>Pu</i> >0,05 <i>Pκ</i> >0,05	0,09±0,05 Ри<0,05 Рк>0,05

 $\it Примечание$ : достоверность различия  $\it Pu$  рассчитана по отношении к интактным животным,  $\it Pk$  – контролю

Значимую роль в реализации выраженного противоопухолевого действия исследуемых композиций имеет и коррекция цитотоксических эффектов противоопухолевого антибиотика. Наиболее эффективно корригировали снижение показателей белкового обмена - общего белка и альбуминов сыворотки крови – экстракты Trigonella foenum-graecum. Данная композиция была эффективной и в устранении нарушений дислипидемий, снижая рост холестерина и триглицеридов сыворотки крови, корригировала снижение показателей общего белка и альбуминов сыворотки крови, что свидетельствует о анаболической активности фитокомпозиции Trigonella foenum-graecum.

Мы не выявили уменьшения роста ферментов АЛТ и АСТ, а также снижения креатинина и мочевины сыворотки крови на фоне доксорубицина с фитопрепаратами *Trigonella foenum-graecum* и *Cymbopogon proximus*.

В этой связи основными критериями эффективности лечения противоопухолевыми препаратами следует считать клинические проявления – регрессию опухолевого процесса и отсутствие летальности.

Таким образом, включение в комплекс терапии опухоли доксорубицина в уменьшенной в два раза

дозировки и водных экстрактов *Cymbopogon proximus* или *Trigonella foenum-graecum* существенно повышает противоопухолевую активность доксорубицина даже в сниженной дозировке и снижает его токсичность.

Заключение. Таким образом, исследованная нами композиции малых (в 2 раза меньше стандартной) доз доксорубицина - 2 мг/кг в сочетании с экстрактами Trigonella foenum-graecum и Cymbopogon proximus обладают мощной противоопухолевой активностью на модели Wolker 256, что подтверждается регрессом опухолевого роста уже с 11 суток от момента имплантации опухоли и сохраняется до окончания эксперимента. Очень важно, что при данной композиции не наблюдалась гибель животных от истощения и интоксикации, развивались позитивные метаболические сдвиги - рост общего белка и альбуминов сыворотки крови, коррекции дислипидных нарушений. Как следует из опубликованных научных исследований, семена пажитника греческого обладают антиканцерогенными свойствами из-за ингибирования активности β-глюкоронидазы – фермента, который гидролизует токсины и мутагены, высвобождая активные канцерогенные вещества в печени [5].

Многие авторы связывают это с системным действием галактоманнанов, сапонинов и флавоноидов.

Противоопухолевая активность зависит и от структуры агликона (стероидной части молекулы) – количества гидроксильных и кетогрупп, наличия двойных связей [5].

Пажитник греческий обладает антиоксидантной активностью за счет содержания широкого спектра флавонидов (апигенин, лютеолин, ориентин, витексин, кварцетин), содержащихся в семенах [1]. Флавоноиды выступают мощными ингибиторами окисления *LDL*-холестерина, а также обладают противовоспалительным, ранозаживляющим, капилляроукрепляющим эффектом [3,6,7].

Немаловажную роль в реализации онкопротекторного эффекта растений имеет и его нутрицевтивная ценность, поэтому применение *Trigonella foenumgraecum* и *Cymbopogon proximus* в качестве пищевого продукта может быть эффективной мерой профилактики онкологических заболеваний.

#### Выводы:

1. Выявлено потенцирующее действие водных экстрактов *Trigonella foenum-graecum* или *Cymbopogon proximus* на противоопухолевые эффекты доксорубицина гидрохлорида и уменьшение его токсичности на модели опухоли *Wolker* 256 крыс.

2. Лекарственные композиции доксорубицина гидрохлорида 2 мг/кг внутривенно однократно с водным экстрактом Trigonella foenum-graecum или Cymbopogon proximus 2 мл внутрибрюшинно в течении 20 дней обладают выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными 4 мг/кг дозами доксорубицина гидрохлорида в виде монотерапии на модели опухоли Wolker 256 крыс.

Достоверная регрессии опухолевого роста начинается на 11 сутки от момента перевивания опухоли и сохраняется до окончания эксперимента. Введение в противоопухолевую терапию фитопрепаратов на основе Trigonella foenum-graecum и Cymbopogon proximus предотвращает летальность экспериментальных животных и корригирует негативные изменения метаболических процессов.

#### Литература / References

- 1. Кузьмичева Н.А. Фитохимический анализ семян пажитника сенного // Вестник фармации. 2017. №2. С. 23–27 / Kuz'micheva NA. Fitokhimicheskiy analiz semyan pazhitnika sennogo [Phytochemical analysis of hay fenugreek seeds]. Vestnik farma-tsii. 2017;2:23-7. Russian.
- 2. Asadi-Samani M.1, Moradi M.T.2, Mahmoodnia L., Alaei S., Asadi-Samani F., Luther T. Traditional uses of medicinal plants to prevent and treat diabetes; an updated review of ethnobotanical studies in Iran. // J Nephropathol. 2017. N6. P. 118–125 / Asadi-Samani M1, Moradi MT2, Mahmoodnia L, Alaei S, Asadi-Samani F, Luther T. Traditional uses of medicinal plants to prevent and treat diabetes; an updated review of ethnobotanical studies in Iran. J Nephropathol. 2017;6:118-25.
- 3. Avalos-Soriano A., De la Cruz-Cordero R., Rosado J.L., Garcia-Gasca T. Hydroxyisoleucine from Fenugreek (Trigonella foenum-graecum): Effects on Insulin Resistance Associated with Obesity // Molecules. 2016. No 22. P.1596 / Avalos-Soriano A, De la Cruz-Cordero R, Rosado JL, Garcia-Gasca T-Hydroxyisoleucine from Fenugreek (Trigonella foenum-graecum): Effects on Insulin Resistance Associated with Obesity. |//Molecules. 2016;22:1596.
- 4. Avoseh, Opeyemi&Oyedeji, Opeoluwa&Rungqu, Pamela &Nkeh-Chungag, Benedicta&Oyedeji, Adeola. Cymbopogon Species; Ethnopharmacology // Phytochemistry and the Pharmacological Importance. Molecules. 2015. N 20. P. 7438–7453 / Avoseh, Opeyemi&Oyedeji, Opeoluwa&Rungqu, Pamela &Nkeh-Chungag, Benedicta&Oyedeji, Adeola. Cymbopogon Species; Ethnopharmacology. Phytochemistry and the Pharmacological Importance. Molecules. 2015;20:7438-53.
- 5. El Bairi K.1, Ouzir M.2, Agnieszka N.3, Khalki L.4. Anticancer potential of Trigonella foenum-graecum: Cellular and molecular targets // Biomed Pharmacother. 2017. N 90. P. 479–491 / El Bairi K1, Ouzir M2, Agnieszka N3, Khalki L4.Anticancer potential of Trigonella foenum-graecum: Cellular and molecular targets. Biomed Pharmacother. 2017;90:479-91.
- 6. Gong J.1, Fang K.1, Dong H.1, Wang D.1, Hu M.1, Lu F. Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: A meta-analysis // J Ethnopharmacol. 2016. N.194. P. 260–268 / Gong J1, Fang K1, Dong H1, Wang D1, Hu M1, Lu F Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: A meta-analysis. J Ethnopharmacol. 2016;194:260-8.
- 7. Zafar M.I.1, Gao F. 2.4-Hydroxyisoleucine: A Potential New Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus // BioDrugs. 2016. N4. P. 255–262 / Zafar MI1, Gao F2.4-Hydroxyisoleucine: A Potential New Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. BioDrugs. 2016;4:255-62.

#### Библиографическая ссылка:

Инчина В.И., Зиаул Х., Куликов О.А. Исследование противоопухолевой активности композиции доксорубицина с фитопрепаратами при опухоли walker 256 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 36–39. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-36-39.

#### Bibliographic reference:

Inchina VI, Hak Ziaul, Kulikov OA. Issledovanie protivoopukholevoy aktivnosti kompozitsii doksorubitsina s fitopreparatami pri opukholi walker 256 [Study of the antitumor activity of the composition doxorubicin with phytopreparations in walker 256 tumors]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:36-39. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-36-39. Russian.

УДК: 61 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-40-44

#### ЭКСПРЕСС-ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СТУДЕНТОВ-СПОРТСМЕНОВ В ДИНАМИКЕ УЧЕБНОГО ДНЯ

С.А. ПОЛИЕВСКИЙ, О.И. БЕЛИЧЕНКО, Е.В. ЦОЙ, В.С. МАРКАРЯН

ГБОУ ВО «Российский Государственный Университет Физической Культуры, Спорта, Молодежи и Туризма (ГЦОЛИФК)» Министерства спорта РФ, Сиреневый бульвар, д. 4, г. Москва, 105122, Россия

Аннотация. *Целью исследования* явилась оценка значимости для состояния организма и перенесения учебных нагрузок экспресс-методов восстановления работоспособности студентов спортивных вузов в динамике учебно-тренировочного дня. Проводилось анкетирование, определение кожно-гальванической реакции и уровня физиологического тремора. В работе использованы не медикаментозные и без приборные экспресс-средства и методы срочного восстановления работоспособности – точечный массаж особых точек на пальцах, ладони и ушной раковине. *Результаты и их обсуждение*. Проведено изучение студентами арсенала экспресс-средств и упражнений. Рекомендованы в качестве основных стимулирующих работоспособность в процессе лекционных, семинарских и практических занятий специальные упражнения и приёмы. Они как простой немедикаментозный метод способствовали улучшению функционального состояния, снятию нервно-эмоционального утомления. Студенты отметили их высокую эффективность и мгновенный эффект (наступает через несколько минут, иногда секунд), доступность и простоту. В результате применения восточных техник отмечена положительная динамика восстановления функционального состояния, работоспособности и самочувствия студентов. *Заключение*. С учётом результатов приведенных исследований разработано первое в РФ наглядное пособие по оздоровлению студентов с учётом требований дистанта.

**Ключевые слова:** стимуляция, восстановление, работоспособность, срочная эффективность, студенты-спортсмены, точечный массаж.

# EXPRESS RESTORATION OF THE WORKING CAPACITY OF STUDENTS-ATHLETES IN THE DYNAMICS OF THE STUDENT DAY

S.A. POLIEVSKY, O.I. BELICHENKO, E.V. CHOI, V.S. MARKARYAN

State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism (GTsOLIFK)" of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Sirenevy Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia

Abstract. The research purpose was to assess the significance for the state of the body and the transfer of training loads of express methods of restoring the performance of students of sports universities in the dynamics of the training day. A questionnaire survey was conducted to determine the skin-galvanic reaction and the level of physiological tremor. The work uses non-medical and non-instrument express means and methods of urgent recovery of working capacity – acupressure of special points on the fingers, palm and auricle. Results. The students studied the arsenal of express tools and exercises. Special exercises and techniques are recommended as the main ones that stimulate performance in the course of lectures, seminars and practical classes. They, as a simple non-drug method, helped to improve the functional state, relieve nervous and emotional fatigue. The students noted their high efficiency and instant effect (occurs in a few minutes, sometimes seconds), accessibility and simplicity. As a result of the use of oriental techniques, a positive dynamics of the restoration of the functional state, efficiency and well-being of students was noted Conclusion. Taking into account the requirements of distance learning.

Keywords: stimulation, recovery, performance, urgent effectiveness, student-athletes, acupressure.

**Введение.** Информационное обеспечение студента-спортсмена, знания о средствах минимизации симптомов утомления и повышения работоспособности в состоянии усталости, обучение умениям и навыкам поддержания оптимума функционального состояния в динамике учебного дня студентов-спортсменов представляется актуальными как компоненты самооздоровления и саморегуляции [5,12,14-17].

Каждый третий студент-спортсмен РГУФКСМиТ уже находится в состоянии предболезни [5]. Психофизиологический статус (или функциональное состояние) студента-спортсмена в динамике учебного дня (на учебных занятиях) понижен, что может привести к проявлениям синдрома хронической усталости [10].

Это тревожные данные для физкультурного вуза, при отборе в который предъявляются повышенные

требования к состоянию физического здоровья.

Поэтому наряду со средствами, обладающими кумулятивно-пролонгированным, длительным эффектом интерес представляют стимуляторы-восстановители, отличающиеся экспресс-оздоровительным эффектом.

Представляет интерес вопрос: применять ли экспресс-средства восстановления (ЭСВ) в комплексе, по показаниям, в момент появления конкретного выраженного симптома утомления, или в фиксированные интервалы времени?

**Результаты экспериментов по проблеме.** Прежде всего для внедрения ЭСВ и стимуляции работоспособности в динамике учебного дня нужно знать время наступления утомления.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 40-44

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 40-44

Исследования проведены на студентах ГЦОЛИФК факультета физической культуры.

Было проведено анкетирование 25 студентов-спортсменов.

24,0% студентов отметили ухудшения самочувствия, с 3-го часа работы (конец 2-го); 36,0% – в конце 5-го часа и 40% респондентов – в конце 4-го часа работы

Усталость мышц спины отметили 36,0% респондентов уже к концу 3-го часа работы, а еще 64,0% обратили на это внимание в конце 5-го часа. Ухудшение процесса мышления начиная с 4-го часа отмечают 100% опрошенных. Таким образом, начиная с 5 часа учебного процесса можно рекомендовать средства восстановления.

Проведен также пилотный опрос студентов РГУФКСМиТ (42 опрошенных студента 4-го курса) о применении ими *средств восстановления* (СВ) в процессе занятий.

Из общего массива опрошенных всего 7 студентов применяли СВ, да и то нерегулярно, хотя нужду в этом отметили 29 человек.

Большинство (27 студентов) хотят использовать СВ со срочным эффектом, и 21 студент согласен их использовать, если они эффективны, кратковременны, просты и доступны.

Далее был проведен анализ и определена возможность использования в процессе учебно-тренировочного дня студента-спортсмена различных немедикаментозных оздоровительных средств, характеризующиеся быстрым эффектом прежде всего в виде массажа особых точек на пальцах, ладони и ушной раковине, некоторых дополнительных приёмов рефлексотерапии [1,3,4,6-10].

Студенты были ознакомлены с рекомендуемыми методиками, им были доложены их возможности и особенности воздействия на организм, после чего был с пояснениями специалиста просмотр презентации (рисунки, фотографии и описания отобранных предварительно стимулирующих 14 точек массажа).

Затем выявлялась эффективность отдельных упражнений для улучшения работоспособности и самочувствия с целью перспективности использования.

Для этого студентам были розданы Дневники выполнения мероприятий по оздоровлению и стимуляции работоспособности и самочувствия (табл. 1) и схемы оценки влияния элементов экспресс-методов восстановления работоспособности (табл. 2) с заданием их изучения, апробации и использования.

Всего в эксперименте участвовало 13 студентов. По заданию им нужно было в течении двух недель выполнять упражнения специального комплекса состоящего из предложенных 14 упражнений, фиксировать каждое выполненное задание в анкетах, оценить свое самочувствие и отметить итоговые показатели восстановления самочувствия.

Таблица 1

# Дневник выполнения мероприятий по оздоровлению и стимуляции работоспособности и самочувствия

ФИО:								Пол	
Курс			Рост			M	Масса тела		
Возраст(лет)			Спортивный разряд				яд		
День техники	1	2	3	4	5	6	7	Самочувствие	
1									
2									
3									

Примечание: в строке графика – время оздоровительных занятий по дням.По вертикали-выполнение № упражнения: Самочувствие выражается по 5-балльной системе

Таблица 2

# Итоговые показатели влияния элементов программы экспресс-методов восстановления работоспособности

ФИО:

Nº	Показатели	- 0+
1	Улучшение сна	
2	Нормализация аппетита	
3	Улучшение общего самочувствия	
4	Тонус организма	
5	Повышение умственной работоспособности	
6	Повышение физической работоспособности	
7	Желание заниматься оздоровительными мероприятиями	
8	Тактильная чувствительность	
9	Улучшение зрения	
10	Улучшение слуха	

Примечание: «-» – ухудшение показателей; «+» – улучшение показателей; «0» – отсутствие выраженных сдвигов

В результате проведенного анкетирования определились следующие особенности стимуляции. 10 (77%) студентов отметили повышение тонуса, улучшение общего самочувствия, физической работоспособности. 2 (15%) студентов отметили повышение умственной работоспособности.

С учётом данных анкетирования были отобраны и рекомендованы в качестве основных для лекционных, семинарских и практических занятий упражнения под номерами 3, 6, 8.

Они составили оздоровительные задания, направленные на экспресс-снижение нервно-эмоционального возбуждения студентов и улучшения функционального состояния.

Эти же 13 студентов, уже знакомые с методиками стимуляции и одобряющие их, приняли участие в следующем эксперименте (спустя 1,5 месяца) по оценке эффективности рекомендованных приёмов точечного массажа в динамике ученого дня. Испытуемые выполняли 3 упражнения (см. раздел статьи Рекомендации) после наглядных демонстрации и полу-

чения необходимых инструкций, под строгим контролем. Каждое упражнение выполнялось в течении двух минут.

В начале дня и после занятий определялись показатели кожно-гальванической реакции и физиологического тремора без использования средств стимуляции.

На следующих занятиях утром им раздавались иллюстрированные описания 3 отобранных приёмов точечного массажа с заданием использовать их после 4 часов занятий (на третьей паре). В начале дня и после учебного дня также определялись психофизиологическое показатели.

Как известно, регистрация сопротивления кожи ладони к постоянному току прибором Мищука рекомендуется для измерения нервно-эмоционального напряжения и ранжирования таким образом различных видов производственной и спортивной деятельности.

Показатель КГР определялся до занятий и после 15 часов дня.

Использовался специальный датчик, который прикладывается к коже ладони вертикально и обеспечивает постоянный уровень давления на кожу.

Резкое понижение кожной проводимости свидетельствует обычно о росте эмоционального напряжения и возбуждения. Отмечается корреляция между такими критериями нервно-эмоционального напряжения как частота пульса и объём дыхания, и выходом эмоционального пота.

Обратная зависимость имеет место между качеством деятельности и выраженностью нервно-эмоционального напряжения, измеренного по степени выхода нервно-эмоционального пота (5).

Таблица 3

Данные изучения кожно-гальванической реакции в динамике учебного дня при стимуляции студентов средствами точечного массажа (в кОм)

	Показатели	До заня-	После 15 ча-	Показатель
	КГР	тий	сов	P
1.	КГР слева	18,3±6,26	23,6±3,89	p<0,05
2.	КГР справа	16.4±6.51	20,9±5,53	p<0.05

Таким образом, получены благоприятные сдвиги, свидетельствующие об улучшении нервнопсихического состояния испытуемых.

Следующим очень важным и тонким показателем, отражающим функциональное состояние двигательного анализатора студентов-спортсменов, особенно в динамике гиподинамического состояния, что характерно для пребывания на теоретических занятиях, является уровень физиологического тремора. В данном случае нас интересует динамика тремора утомления.

При исследовании тремора как показателя функционального состояния нервно- мышечного аппарата фиксировались касания стенок отверстия щупом за 15 – секундный интервал времени.

Данные уровня физиологического тремора в динамике цикла отражены в табл. 4.

Таблица 4

Уровень физиологического тремора у студентов-спортсменов в динамике учебного дня (кол-во касаний)

Время измерения и условия	В начале учебного дня	В конце
При применении экспресс-средств восстановления работоспособности	19,6±1,24	15,0±1,06
Без их использования	18,9±1,74	23,5±2,41

По табличным данным видно, что уровень тремора в начале пребывания в аудитории был примерно равным. Эти различия были недостоверны при P>0,05

В конце учебного дня различия были иными; разница между данными первой и второй групп составила 8,5 касаний в сторону лучшего показателя у представителей стимулированной группы, а различия при этом были достоверны при *P*<0,05.

Эти данные свидетельствуют о выраженном благоприятном воздействии экспресс-массажных приёмов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата студентов—спортсменов.

**Выводы и рекомендации.** Функциональное состояние студента-спортсмена в динамике учебного дня (на учебных занятиях) ухудшается.

Несмотря на выявленное желание студентов применять экспресс-средства восстановления в течение учебного дня, они не используются, в частности по незнанию арсенала.

Проведено изучение студентами арсенала экспресс-средств и упражнений.

Ими были рекомендованы в качестве основных стимулирующих работоспособность в процессе лекционных, семинарских и практических занятий упражнения под номерами 1, 6, 8. Приёмы точечного массажа как простой немедикаментозный метод способствовали улучшению функционального состояния, снятию нервно-эмоционального утомления.

Достоинства этих массажных приёмов в следующем – высокая эффективность и мгновенный эффект (наступает через несколько минут, иногда секунд; – доступность и простота.

В результате применения техник точечного массажа отмечена положительная динамика восстановления функционального состояния, работоспособности и самочувствия студентов

Пользование арсеналом средств точечного массажа, описанных в данной статье, ни в коей мере не снижает ценности других средств, которые при одинаковой направленности могут быть использованы для предотвращения эффекта привыкания у студентов-спортсменов, как коллективно, так и индивидуально [11,12].

На основании данных приведенных исследований разработано первое в РФ наглядное пособие с учётом эры дистанта и Ковида по оздоровлению студентов [13]. Оно рекомендовано для студентов высшего и среднего профессионального образования, преподавателей, научных работников РГУФКСМиТ, а также широкого круга читателей.

Научно-методические рекомендации «Кодекса здоровья» и справочная информация нацелены на активизацию интереса читателей к процессу самооздоровления с учётом психологии работы в дистанте и необходимости срочной стимуляции и восстановления работоспособности студентов. Приведены также средства поддержки иммунной системы и дезинфекции обстановки занятий.

Оздоровительные и контрольные методики, средства и препараты прошли апробацию на кафедре спортивной медицины РГУФКСМиТ. Содержание включает следующие разделы:

Постулаты самооздоровления, Программный материал Кодекса здоровья, Простые признаки оптимального функционального состояния и состояния предболезни,

Полезные приборы, тесты контроля здоровья и степени закалённости организма оздоровительные методики, рецепты и приёмы, Экспресс-методы минимизации утомления и стимуляции иммунитета из арсенала рефлексотерапии, наглядную оздоровительную информацию.

Отмечена желательность безвредности процедуры, простота и кратковременность проведения, ясность с временным интервалом и пролонгированностью воздействия. Использование экспресс-методов восстановления нуждается в обсуждении и в пропаганде, так как в ряде случаев они могут быть эффективнее средств традиционной медицины.

Для самостоятельного точечного массажа в динамике учебного дня рекомендуются следующие точки воздействия.

Обязательные точки программы точечного массажа (рис. 1-3). Точка «Бай-хуэй» находится на макушке головы (самая верхняя точка). Улучшает память, концентрацию внимания, умственную работоспособность. Устраняет ощущение вялости и сонливости. Обладает общетонизирующим эффектом, нормализует мозговое кровообращение.

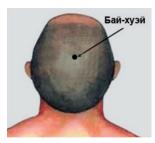
Воздействие на точку производят указательным пальцем, в течении одной минуты.

**Точка** «Хэ-гу» находится на руке, между суставами большого и указательного пальцев, на тыльной поверхности кисти. Точка обладает мощным обезболивающим эффектом. Помогает снять головную боль, повысить умственную работоспособность. Массирование проводят большим пальцем руки, 1-2 минуты.

Точка «Лао-гун» находится в центре ладони. Имеет много полезных свойств. Применяется при нарушении функции органов пищеварительного

тракта. Улучшает работу всех внутренних органов брюшной полости. Так же эта точка способствует нормализации кровообращения и иннервации верхних конечностей.

Массирование точки проводят с помощью большого пальца, противоположной руки, круговыми движениями по часовой стрелке, в течении 1-2 минуты.



*Puc. 1.* Расположение точки «Бай-хуэй»



Puc. 2. Расположение точки «Хэ-гу» на тыльной поверхности кисти



Рис. 3. Расположение на ладони точки «Лао-гун»

Вращательный массаж осуществляется круговыми движениями в области зоны соответствия с частотой вращения около 60 в минуту.

Это воздействие также производится со значительным давлением Следует выполнять вращательные движения массажного типа в разных направлениях до появления ощущения тепла и исчезновения болевого синдрома.



Рис. 4. Расположение в центре ступни точки «Юн-цюань»

При усталости от занятий в условиях общежития или дома рекомендована дополнительная *Точка* «*Юн-цюань*», которая находится в центре ступни, в углублении (рис. 4). При сгибании пальцев стопы там образуется складка. Эта точка обладает выраженным

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 40-44

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 40-44

общеукрепляющим воздействием. Улучшает общее самочувствие. Помогает снять усталость и освободиться от стресса и страха.

Точку массируют по часовой стрелке, большим пальцем руки, в течении 1-2 минут.

#### Литература / References

- 1. Авакян Г.Н., Катунина Е.А., Коротаев Н.А. Рефлексотерапия в практике спортивной медицины: методические рекомендации. М.: PГМУ, 2000. 48 с. / Avakyan GN, Katunina EA, Korotaev NA. Refleksoterapiya v praktike sportivnoy meditsiny: metodicheskie rekomendatsii [Reflexology in the practice of sports medicine: guidelines]. Moscow: RGMU; 2000. Russian
- 2. Барбараш Н.А. Оцените своё здоровье сами. СПб.: Питер, 2003. 256 с. / Barbarash NA. Otsenite svoe zdorov'e sami [Assess your health yourself]. SPb.: Piter; 2003. Russian.
- 3. Евсеев Ю.И. Физическая культура (Сер. «Учебники, учебные пособия»). Ростов н/Д: Феникс, 2003. 384 с. / Evseev YuI. Fizicheskaya kul tura (Ser. «Uchebniki, uchebnye posobiya») [Physical culture (Series "Textbooks, teaching aids")]. Rostov n/D: Feniks; 2003. Russian.
- 4. Зеленцова Т.И. Су-джок дело тонкое // Вокруг света. 2002. C. 66–71 / Zelentsova TI. Su-dzhok delo tonkoe [Su-jok is a delicate matter]. Vokrug sveta. 2002;66-71. Russian.
- 5. Иванов А.А. Технология самооздоровления студентаспортсмена в связи с состоянием предболезни. Автореф. Дисс. д.п.н. М., 2012. 47 с. / Ivanov AA. Tekhnologiya samoozdorovleniya studentasportsmena v svyazi s sostoyaniem predbolezni [Self-healing technology of a stu-dent-athlete in connection with a state of pre-illness] [dissertation]. Moscow; 2012. Russian.
- 6. Ниши К. Золотые правила здоровья. СПб.: Невский проспект, 2001. 123 с. / Niches K. Golden rules of health. SPb.: Nevsky Prospect; 2001. Russian.
- 7. Островский В.А. К здоровью в позе «Лотоса» // Планета Wellness. 2004. № 3 / Ostrovskiy VA. K zdorov'yu v poze «Lotosa» [Health in the Lotus position]. Planeta Wellness. 2004;3. Russian.
- 8. Пак Ч.В. Су-джок для всех. М.: Су Джок Академия, 2001. 136 с./Pak ChV. Su-dzhok dlya vsekh [Su-jock for everyone]. Moscow: Su Dzhok Akademiya; 2001. Russian.
- 9. Пак Ч.В. Су-джок-терапия в экстренных ситуациях. М.: Су Джок акад., 2001. 206 с. / Pak ChV. Su-dzhok-terapiya v ekstrennykh situatsiyakh [Su-jok therapy in emergency situations]. Moscow: Su Dzhok akad.; 2001. Russian.
- 10. Подколзин А.А., Донцов В.И., Мороз И.Н., Дмитриев Н.Н. Диагностика и лечение синдрома хронической усталости: методические рекомендации. М.: BVHMЦ, 1997. 39 с. / Podkolzin AA, Dontsov VI, Moroz IN, Dmitriev NN. Diagnostika i lechenie sindroma khronicheskoy ustalosti: metodicheskie re-komendatsii [Diagnostics and treatment of chronic fatigue syndrome: methodological recommendations]. Moscow: VUNMTs; 1997. Russian.
- 11. Полиевский С. А., Цой Е. В., Мохаммед Абдалла Абдельмонем Ибрагим. Технологии стимуляции и восстановления (СиВ) работоспособности и функционального состояния студентов-спортсменов // Журнал «Терапевт». 2019. № 1. С. 9–19 / Polievskiy SA, Tsoy EV, Mokhammed Abdalla Abdel'monem Ibragim. Tekhnologii stimulyatsii i vosstanovleniya (SiV) rabotosposobnosti i funktsional'nogo sostoyaniya studentov-sportsmenov [Stimulation and recovery technologies (S&R) of

working capacity and functional state of student-athletes]. Zhurnal «Terapevt». 2019;1:9-19. Russian.

- 12. Полиевский С.А., Григорьева О.В., Цой Е.В. Кодекс здоровья как базовый компонент системы самооздоровления. М.: ООО «Торговый дом «Советский спорт», 2021. 60 с. / Polievskiy SA, Grigor'eva OV, Tsoy EV. Kodeks zdorov'ya kak bazovyy komponent sistemy samoozdorovleniya [The Health Code as a Basic Component of the Self-Healing System]. Moscow: OOO «Torgovyy dom «Sovetskiy sport»; 2021. Russian.
- 13. Полиевский С.А., Цой Е.В. Обоснование экспресс-методов самооздоровления студентов-спортсменов в динамике учебно-тренировочного дня. Современные проблемы формирования и укрепления здоровья: тезисы докладов VII Международной научно-практич. конф., посвящ. 1000-летию Бреста, Брест, 24-26 октября 2019 г. / ред. кол.: А.Н. Герасевич (гл. редактор), А.В. Шаров. Брест: БрГУ им. A.С.Пушкина, 2019. 105 с. / Polievskiy SA, Tsoy EV. Obosnovanie ekspress-metodov samo-ozdorovleniya studentov-sportsmenov dinamike uchebno-trenirovochnogo dnya. Sovremennye problemy formirovaniya i ukrepleniya zdorov'ya: tezisy dokladov Mezhdunarodnoy nauchno-praktich. konf., posvyashch. 1000-letiyu Bresta, Brest, 24-26 oktyabrya 2019 g. / red. kol.: A.N. Gerasevich (gl. redaktor), A.V. Sha-rov [Substantiation of express methods of self-improvement of stu-dent-athletes in the dynamics of the training day. Modern problems of the formation and strengthening of health: abstracts of the VII Inter-national scientific and practical. conf., dedicated. To the 1000th anni-versary of Brest, Brest, October 24-26, 2019 / ed. count .: A.N. Gerase-vich (editor-in-chief), A.V. Sharov]. Brest: BrGU im. A.S. Pushkina; 2019. Russian.
- 14. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с. / Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sports]. Moscow: OOO Izda-tel'stvo «Sport»; 2018. Russian.
- 15. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с. / Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [Nondrug technologies (reflexology, hirudotherapy, herbal medicine, physiotherapy)]. Germaniya: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.
- 16. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электрон-Nº3. Публикания 8-4. 2015. излание. http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378 / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyv stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/13378.
- 17. Шевцов С.А. Саморегуляция здоровья в повседневной жизни. СПб.: Изд-во «Диля», 2005. 160 с. / Shevtsov SA. Samoregulyatsiya zdorov'ya v povsednevnoy zhizni [Self-regulation of health in everyday life]. SPb.: Izd-vo «Dilya»; 2005. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Полиевский С.А., Беличенко О.И., Цой Е.В., Маркарян В.С. Экспресс-восстановление работоспособности студентов-спортсменов в динамике учебного дня // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 40–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-40-44.

#### **Bibliographic reference:**

Polievsky SA, Belichenko OI, Choi EV, Markaryan VS. Ekspress-vosstanovlenie rabotosposobnosti studentov-sportsmenov v dinamike uchebnogo dnya [Express restoration of the working capacity of students-athletes in the dynamics of the student day]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:40-44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-40-44. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 45-49

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 45-49

УДК: [612.13+612.2]:616.728.2-089.2 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-45-49

# СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Н.А. ГОРЯННАЯ, Н.И. ИШЕКОВА, М.Н. РЕПИЦКАЯ

ФГОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», просп. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия, e-mail: nadachka@rambler.ru

Аннотация. Целью настоящего исследования был сравнительный анализ показателей гемодинамики и внешнего дыхания у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. Материалы и методы исследования. Исследование проводили в 3 этапа: I этап – до операции, II этап – ранний послеоперационный период реабилитации (10-12 день после операции), III этап – поздний восстановительный период реабилитации (10-12 неделя с момента операции). На I и II этапах исследования принимали участие 140 пациентов, из них 73 женщины и 67 мужчин, средний возраст составил 57,0±9,0 лет. На III этапе исследования участвовало 43 пациента (26 женщины и 17 мужчин, средний возраст 55,81±7,8 лет). Всем пациентам была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. На всех этапах исследования была проанализирована динамика показателей: ЧСС, АД (САД, ДАД, АД среднее), сатурации, жесткости сосудистой стенки, функции внешнего дыхания. Показатели внешнего дыхания определяли с помощью прибора SpirolabII; исследование скорости распространения пульсовой волны проводили фотоплетизмографическим методом с помощью прибора *PulseTrace*. По пульсовой волне анализировали параметры индекса жесткости (*SI*, м/c), связанного со скоростью пульсовой волны в крупных артериях и индекса отражения (RI, %), характеризующего преимущественно тонус мелких артерий. Результаты и их обсуждение. Анализ гемодинамики показал, что САД, АД среднее после операции на раннем периоде реабилитации снижалось, которое сопровождалось компенсаторным повышением ЧСС, также выявили снижение показателей SI, характеризующего тонус крупных сосудов и RI, отражающего тонус мелких сосудов. Анализ внешнего дыхания, не выявил существенной динамики, показатели варьировалось в пределах должных значений, кроме должных значений МОС25%, МОС50%, МОС75%, которые были ниже рекомендуемой нормы, что косвенно указывало на снижение проходимости бронхов. В целом операция не оказала негативного влияния на состояние дыхательного аппарата пациентов.

Ключевые слова: эндопротезирование, гемодинамика, показатели внешнего дыхания.

# STATE OF HEMODYNAMICS AND PARAMETERS OF EXTERNAL RESPIRATION DURING ENDOPROSHETICS OF THE HIP JOINT

N.A. GORIANNAYA, N.I. ISHEKOVA, M.N. REPITSKAYA

Federal State Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University", Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk, 163000, Russia, e-mail: nadachka@rambler.ru

Abstract. The research purpose was a comparative analysis of hemodynamic parameters and external respiration in patients after hip replacement. Materials and methods of research. The study was conducted in 3 stages: the 1st stage - before the operation, the 2nd stage - early postoperative rehabilitation period (10-12 days after the operation), the 3rd stage - late recovery period of rehabilitation (10-12 weeks after the operation). At the first and second stages, there were 140 patients, including 73 women and 67 men, the average age was 57.0±9.0 years. At the third stage, there were 43 patients (26 women and 17 men), the average age - 55.81±7.8 years). All patients underwent total hip replacement surgery. At all stages of the study, we examined the main indicators of the functional state - heart rate, blood pressure (SAD, DBP, average blood pressure), saturation, vascular wall stiffness, and the study of the function of external respiration. Indicators of external respiration were determined using the SpirolabII device; the pulse wave propagation velocity was studied by the photoplethysmographic method using the PulseTrace device. The parameters of the stiffness index (SI, m/s) associated with the pulse wave velocity in large arteries and the reflection index (RI,%), which mainly characterizes the tone of small arteries, were analyzed using the pulse wave. Results and its discussion. Analysis of hemodynamics showed that BP after surgery in the early rehabilitation period decreased, accompanied by a compensatory increase in heart rate. We also found a decrease in SI indicators, which characterizes the tone of large vessels, and RI, which reflects the tone of small vessels. The analysis of external respiration did not reveal significant dynamics, the indicators varied within the proper values, except for the proper values of MOS<sub>25%</sub>, MOS<sub>50%</sub>, MOS<sub>50%</sub>, MOS<sub>50%</sub>. This indirectly indicated a decrease in bronchial patency. In general, the operation did not have a negative effect on the condition of the patient's

 $\textbf{Keywords:} \ endoprost hetics, he modynamics, indicators of external \ respiration.$ 

Введение. По данным литературы, эндопротезирование тазобедренного сустава является сложной и высокотехнологичной операцией, требующей комплексной реабилитации для снижения рисков послеоперационных осложнений и восстановления функционального состояния пациента [5,11,13]. Известно, что после проведения сложных операций послеоперационный период может осложняться кровотече-

нием, инфекцией, нарушением проходимости дыхательных путей, тромбозом сосудов и т.д. Профилактика осложнений в послеоперационном периоде связана с рациональной предоперационной подготовкой больного и ранним началом восстановительного лечения. Для профилактики осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем после эндопротезирования распространённым методом

профилактики является раннее выполнение специальных упражнений лечебной гимнастики, поддержание рационального двигательного режима, медикаментозная профилактика и т.д. Все упражнения для снижения послеоперационных рисков при эндопротезировании рекомендуется начинать на раннем этапе реабилитации в первые часы после операции [2,4,9,10,14]. Послеоперационные нарушения кровобращения часто предопределяют все дальнейшее течение послеоперационного периода и, в конечном итоге, возможность проведения реабилитации и клинического выздоровления пациентов [6-8].

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ показателей гемодинамики и внешнего дыхания у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили в 3 этапа: І этап – до операции, ІІ этап – ранний послеоперационный период реабилитации (10-12 день после операции), ІІІ этап – поздний восстановительный период реабилитации (10-12 неделя с момента операции). На І и ІІ этапах исследования принимали участие 140 пациентов, из них 73 женщины и 67 мужчин, средний возраст составил 57,0±9,0 лет. На ІІІ этапе исследования участвовало 43 пациента (26 женщины и 17 мужчин, средний возраст 55,81±7,8 лет). Всем пациентам была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Основной диагноз – коксартроз 3 степени.

*Критерием включения* пациентов в исследование было одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

На всех этапах исследования были проанализированы показатели гемодинамики - ЧСС, АД (САД, ДАД, АД среднее), сатурация, жесткость сосудистой стенки. Оценку состояния жесткости сосудов (индекс отражения – RI, %; индекс жесткости – SI, м/с), опреприбора помощью деляли C **PulseTrace** («MicroMedical», Великобритания), на котором осуществили измерение скорости пульсовой волны фотоплетизмографическим методом. По пульсовой волне анализировали параметры SI, м/с, который отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам, таким как аорта и её ветви. Индекс жесткости показывает, что со снижением эластичности крупных резистивных сосудов, в первую очередь аорты, скорость распространения пульсовых волн возрастает, что отражается на увеличении индекса жёсткости. При сохраненной эластичности аорты индекс жесткости колеблется в пределах от 5 до 8 м/с, а в случаях увеличения жёсткости стенки аорты может достигать 14 м/с. RI, % – это процентное отношение высоты диастолического компонента периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента, индекс характеризует состояние тонуса мелких артерий и значение пульсовой волны отражения. Данный индекс может быть полезен при определении спазма мелких периферических артерий, как одного из компонентов патогенеза артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Нормальная величина индекса отражения не превышает 30%. Повышение значения индекса отражения от 50% и более свидетельствует о высоком тонусе мелких мышечных артерий. Критериями повышенных показателей рекомендованы SI>9,0 м/c; RI>80% [1,3,5,12].

При любых оперативных вмешательствах с применением наркоза, а также для контроля состояния пациента важным критерием служит определение оксигенации крови. Измерение сатурации проведено пульсоксиметром Армед ҮХЗО1. Насыщение (сатурация) гемоглобина кислородом является жизненно важным (витальным) показателем, значение которого определяется: насосной функцией сердца, способностью легких насыщать кровь кислородом и состоянием гемоглобина. Нормальное значение насыщения (сатурации) гемоглобина кислородом варьируется от 96 до 99%. Падение насыщения гемоглобина кислородом ниже 90% рассматривается как острая дыхательная недостаточность. Снижение этого показателя говорит о развивающейся гипоксии, повышение обычно наблюдается при проведении оксигенотерапии [12].

Данные литературы свидетельствуют, что эффективность деятельности системы внешнего дыхания во многом определяется состоянием воздухоносных путей [4], что, как правило, возможно, при хирургических вмешательствах, а, именно, при проведении наркоза. Нарушение дыхания зависит от длительности наркоза и травматичности операции. Поэтому был проведен анализ функции внешнего дыхания при помощи спирометрии (SpirolabII), для определения возможных нарушений со стороны дыхательной системы после замещения тазобедренного сустава.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы SPSS 18 для Windows. Для проверки вида распределения изучаемых показателей использовался одновыборочный тест Колмогорова–Смирнова. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Уилкоксона, средние значения представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями (Md(Q1-Q3)), так как распределение отличалось от нормального. Различия по сравнению с исходными показателями считались статистически значимыми при: \*- p<0,001.

**Результаты и их обсуждение.** Провели сравнение гемодинамики: до операции, после операции и в период поздней восстановительной реабилитации. Анализ показателей представлен в табл. 1.

Таблииа 1

Динамика показателей гемодинамики при реабилитации после эндопротезирования

Этап исследования P1-2 P1-3 P2-3 Показатели I этап, III этап, II этап n=140 n=140САД 140,00 130,00 133,50 0,001 0,012 0,193 (120,00-150) (120,00-140,00) (120,00-140,00) мм рт.ст. ДАД 80.00 80.00 80.00 0,135 0,240 0.163 (80,00-90,00)(80,00-90,00) (80,00-90,00) мм рт.ст. АД среднее 101.67 100,00 98.33 0,037 0,274 0,006 (95,00-110,00) (93,33-106,25) (93,33-106,67) мм рт.ст. чсс 71,00 78.33 73.00 0,001 0,554 0,007 (68,00-81,00) (64,33<sup>-</sup>78,33) (71,17-83,33) уд/мин 7,49 6,85 6,47 0.001 0,330 0,660 (м/сек) (5,69-9,87) (6,08-9,86)(6,02-8,77)45,00 57,33 58,17 0,001 0,156 RI, % 0,626 (49,08-72,67) (43,33-66,67) (39,67-63,75)97,00 SPO2, % 97,00±1,96 96,00±2,88 0,521 0,133 0,289 (96,00-98,00)

Таблица 2

#### Динамика показателей внешнего дыхания после операции эндопротезирования

Показа-		Пер	иод реабилита	ции	P1-2	P1-3	P2-3
тель	Величина	I этап,	II этап,	III этап,			
тель		n=140	n=140	n=43			
	фактическое	3,29	3,36	3,30	0,182	0,429	0,458
ЖЕЛ, л	фактическое	(2,5-4,04)	(2,5-4,0)	(2,5-3,88)	0,102		0,430
λκΕ/1, /I	должное %	93,22	92,16	93,31	0,314	0,169	0,184
	должное ⁄о	(82-106,0)	(83-105)	(81,5-103,7)	0,314	0,109	0,104
	фактическое	3,45	3,46	3,30	0,031	0,206	0,378
ФЖЕЛ, л	фактическое	(2,79-4,08)	(2,76-5,00)	(2,86-3,8)	0,031	0,200	0,378
Ψ/ΚΕ/1, /1	должное %	99,16	98,92	96,94	0,006	0,334	0,472
	должное ⁄о	(90,0-112,0)	(92-113,00)	(86,13-117)	0,000		
	фактиноское	4,08	4,09	4,16	0,330	0,570	0,809
MOC25%	фактическое	(2,68-5,02)	(2,74-5,00)	(2,85-5,02)	0,330		0,809
WOC2576	должное %	63,36	62,98	63,6	0,270	0,454	0,754
		(49,98-82,9)	(50,5-81,85)	(50,5-71,3)	0,270		
	фактическое	2,75	2,75	2,6	0,229	0,091	0,225
MOC50%		(2,26-3,9)	(2,26-3,8)	(2,40-3,13)	0,229		
10003070	должное %	70,14	70,14	68,8	0,397	0,063	0,141
	должное ⁄о	(57,0-89,0)	(57-88)	(58,9-74,8)	0,391	0,003	0,141
	фактиноское	1,11	1,11	1,05	0,365	0,258	1,000
MOC75%	фактическое	(0,85-1,37)	(0,85-1,37)	(0,9-1,23)	0,303	0,236	1,000
WOC7576	должное %	71,69	65,79	60,90	0,594	0,096	0,476
	должное ⁄₀	(56,0-99,0)	(56,0-99,0)	(53,9-84,9)	0,394	0,096	0,476
	фактическое	81,57	81,79	84,40	0,482	0,119	0,080
ИТ %	фактическое	(74,0-88,0)	(73,8-86,4)	(79,3-91,9)	0,462	0,119	0,080
V11 %	должное %	100,93	101,02	104,30	0,657	0,372	0,172
	должное %	(91,9-108,5)	(93,0-112,0)	(96-108)	0,057	0,372	0,172

Анализ показателей гемодинамики выявил, что до операции показатели *систолического АД* (САД) составили 140,00 (120,00-150) мм рт. ст. На фоне послеоперационной реабилитации САД снижалось: в раннем периоде до 133,50 (120,00-140,00) мм рт. ст., p=0,001, на позднем периоде реабилитации до 130,00 (120,00-140,00) мм рт.ст., p=0,012. Показатели duacmonuveckoro AJ (ДАД) на этапах исследования не изменялись.

Среднее АД выявило значимые изменения при повторном измерении после операции и составило до операции 101,67~(95,00-110,00) мм рт.ст., после операции – 100,00~(93,33-106,25) мм рт.ст., p=0,006, в период поздней реабилитации – 98,33~(93,33-106,67) мм рт.ст., p=0,037.

Показатели ЧСС статистически значимо возросли после операции с 71,00 (64,33-78,33) уд/мин (p=0,001) до 78,33 (71,17-83,33) уд/мин, далее на позднем периоде отмечалось их снижение до 73,00 (68,00-81,00) уд/мин (p=0,007).

Измерение насыщения крови кислородом (SPO2, %), измеряемое при помощи пульсоксиметра, не выявило достоверных различий на всех этапах исследования и соответствовало норме.

Наши данные согласовываются с результатами исследования Сафарова Д.М., в котором изучали показатели кровотока и выявили снижение показателей до операции, после операции ТЭТС наблюдалась

тенденция к улучшению параметров кровообращения [8].

Проанализировали динамику индексов жесткости и отражения у пациентов до и после замены сустава. До операции индекс SI был равен 7,49 (6,08-9,86) м/сек и значимо снизился после ранней реабилитации до 6,85 (6,02-8,77) м/сек, p=0,001, на третьем этапе исследования 6,47 (5,69-9,87) м/сек. Показатель свидетельствовал о нормальном состоянии крупных артерий у пациентов до и после операции. Анализ индекса отражения, показал значимое снижение тонуса мелких артерий после проведения операции. Индекс отражения RI достоверно снизился ко второму исследованию после проведения ранней реабилитации с 58,17 (49,08-72,67)% до 45,00 (39,67-63,75)%, p=0,001, а в период поздней восстановительной реабилитации отмечалась тенденция к его повышению до 57,33 (43,33-66,67)%.

Анализ данных спирометрии, выявил, что показатели ЖЕЛ не имели

значимых различий в динамике исследования и соответствовали нормальным значениям (табл. 2). При анализе показателей спирограммы получили информацию о механических свойствах дыхательной системы по показателю ФЖЕЛ, до операции ФЖЕЛ соответствовала норме, после операции показатель на раннем периоде реабилитации значимо увеличился (p=0,031), на позднем периоде наблюдалась тенденция к его снижению.

Для более точной оценки проходимости воздухоносных путей дополнительно рассчитали индекс Тиффно, который уменьшается при обструктивном синдроме, так как при нем скорость выдоха замедляется. Анализ индекса Тиффно не выявил значимых

различий на всех этапах исследования и соответствовал допустимой норме значений индекса.

Измерение показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей ( $MOC_{25\%}$ ,  $MOC_{50\%}$ ,  $MOC_{75\%}$ ), на всех этапах исследования не выявило достоверно значимых различий, однако их процентное соотношение было ниже 75%, что может свидетельствовать о снижении проходимости бронхов.

При анализе показателей бронхиальной проходимости установили, что проходимость мелких и средних бронхов имела тенденцию к снижению параметров, все показатели не имели значимых различий в период восстановительного лечения.

Заключение. Для оценки динамики функционального состояния сердечно-сосудистой системы исследовали ЧСС, АД, жесткость сосудистой стенки (показатели SI и RI) и сатурацию. Анализ гемодинамики показал, что САД, АД среднее после операции на раннем периоде реабилитации снижались, и сопровождалось компенсаторным повышением ЧСС. Одной из возможных причин уменьшения АД могло быть снижение тонуса сосудов, что подтверждало уменьшением показателей SI, характеризующего тонус крупных сосудов и RI, отражающего тонус мелких сосудов. По-видимому, это результат кровопотери во время операции, послеоперационной профилактикой тромбоза, а именно, применение низкомолекулярного гепарина, а также проведением лечебной гимнастики, направленной на уменьшение застойных явлений и улучшения периферического кровообращения. Полученные изменения гемодинамики обосновывают необходимость включения в комплекс лечебной гимнастики в раннем восстановительном периоде физических упражнений в статическом и статико-динамическом режимах на все группы мышц, а не только на мышцы оперированной конечности, что, в основном, рекомендуется в общепринятых методиках ведения пациентов после операции по эндопротезированию тазобедренного сустава. На позднем периоде реабилитации наблюдался постепенно возврат показателей гемодинамики к дооперационным значениям - снижение ЧСС, повышение тонуса мелких сосудов.

Также нами был проведен анализ внешнего дыхания, который показал, что в процессе исследования не было выявлено существенной динамики в показателях внешнего дыхания, и они варьировалось в пределах должных значений, кроме должных значений МОС25%, МОС50%, МОС75%, характеризующие проходимость бронхов разного калибра, которые в сравниваемых группах были ниже рекомендуемой нормы, что косвенно указывало на снижение проходимости бронхов. Характерной особенностью исследования можно выделить снижение показателя МОС25%-75%. при отсутствии изменений ЖЕЛ, что свидетельствует о начальных проявлениях бронхиальной обструкции у пациентов в результате измерений на трех этапах

исследования. В целом операция не оказала негативного влияния на состояние дыхательного аппарата пациентов, вариации показателей соответствовали возрастным и половым особенностям. Параметры ФЖЕЛ на протяжении всего исследования оставались в пределах нормальных значений, должные значения МОС<sub>25%</sub>, МОС<sub>50%</sub>, МОС<sub>75%</sub> были ниже нормы.

Все мероприятия по профилактике осложнений со стороны дыхательной системы после эндопротезирования проводились в должном объеме.

#### Литература / References

- 1. Гарамян Б.Г., Гриневич А.А., Хадарцев А.А., Чемерис Н.К. Сравнительный анализ контурного и фазового подходов к оценке времени прохождения пульсовой волны // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 92–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708 / Garamyan BG, Grinevich AA, Khadartsev AA, Chemeris NK. Sravnitel'nyy analiz konturnogo i fazovogo podkhodov k otsenke vremeni prokhozhdeniya pul'sovoy volny [Comparative analysis of contour and phase approaches to estimating the time of passage of the pulse wave]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:92-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708. Russian.
- 2. Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Ишеков А.Н. Динамика показателей стабилометрии на втором этапе реабилитации пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 3. С. 277–284 / Gorjannaja NA, Ishekova NI, Ishekov AN. Dinamika pokazatelej stabilometrii na vtorom petape reabilitacii pacientov posle jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava [Dynamics of stabilometry indicators at the second stage of rehabilitation of patients after hip replacement]. Zhurn. med.-biol. issledovanij. 2020;8(3):277–84. Russian.
- 3. Гриневич А.А., Гарамян Б.Г., Чемерис Н.К. Фазовый метод оценки времени прохождения пульсовой волны по сосудистому руслу человека // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 107-111. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642 / Grinevich AA, Gharamyan BG, Chemeris NK. Fazovyy metod otsenki vremeni prokhozhdeniya pul'sovoy volny po sosudistomu ruslu cheloveka [Phase method for estimating the pulse transit time in the human vascular bed]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:107-11. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642. Russian.
- 4. Гудков А.Б. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере: монография / А.Б. Гудков, О.Н. Попова. 2-е изд., испр. и доп. Архангельск: Изд-во Северного гос. мед. ун-та, 2012. 252 с. / Gudkov AB. Vneshnee dyhanie cheloveka na Evropejskom Severe: monografija [Vneshneye dykhaniye cheloveka na Yevropeyskom Severe: monografiya] / AB Gudkov, ON Popova. 2-e izd., ispr. i dop. Arhangel'sk: Izd-vo Severnogo gos. med. un-ta; 2012. Russian.
- 5. Остродумова О.В., Борисова Е.В. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления // Кардиология. 2017. № 11. С. 68–75 / Ostrodumova OV, Borisova EV. Variabel'nost' arterial'nogo davlenija. Mezhvizitnaja variabel'nost' arterial'nogo davlenija [Blood pressure variability. Inter-site variability of blood pressure]. Kardiologija. 2017;(11):68-75. Russian.
- 6. Пальшин Г.А., Павлов С.С., Марковчина М.Ю., Комиссаров А.Н., Марков П.В., Винокуров М.М., Костив Е.П., Устинова А.И., Пальшин В.Г. Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости от комплаентности и вида профилактики при эндопротезировании крупных суставов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020.  $\mathbb{N}^2$  1 (79). С. 46–48 / Pal'shin GA, Pavlov SS, Markovchina MJu, Komissarov AN, Markov PV, Vinokurov MM, Kostiv EP, Ustinova AI, Pal'shin VG. Chastota trombojembolicheskih oslozhnenij v zavisimosti ot komplaentnosti i vida profilaktiki pri jendoprotezirovanii krupnyh sustavov [The frequency of thromboembolic complications, depending on compliance and the type of prevention in large joint replacement]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2020;(1):46–8. Russian.
- 7. Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э. Профилактика венозных тромбоэмболий и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56,

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 45-49

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 45-49

- $N^{9}$  6. C. 797–804 / Rybnikov AV, Bjalik EI, Reshetnjak TM, Makarov SA, Hramov AJe. Profilaktika venoznyh trombojembolij i risk razvitija posleoperacionnyh oslozhnenij u pacientov s revmatoidnym artritom i osteoartritom pri jendoprotezirovanii tazobedrennogo sustava [Prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis during hip replacement]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2018;56(6):797–804. Russian.
- 8. Сафаров Д.М., Артыков К.П. Оценка кровообращения области тазобедренного сустава до и после операции эндопротезирования при врождённом вывихе бедра // Вестник Авиценны. 2016.  $N^{\circ}$  S. C. 18–21 / Safarov DM, Artykov KP. Ocenka krovoobrashhenija oblasti tazobedrennogo sustava do i posle operacii jendoprotezirovanija pri vrozhdjonnom vyvihe bedra [Assessment of blood circulation in the hip joint area before and after endoprosthesis surgery for congenital hip dislocation]. Vestnik Avicenny. 2016;3:18–21. Russian.
- 9. Секирин А.Б., Майбродская А.Е., Санкаранараянан А.С. Оценка эффективности трехэтапного комплексного подхода в реабилитации пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 60 / Sekirin AB, Sekirin AB, Majbrodskaja AE, Sankaranarajanan AS. Ocenka jeffektivnosti trehjetapnogo kompleksnogo podhoda v reabilitacii pacientov posle total'nogo jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava [Evaluation of the effectiveness of a three-stage integrated approach in the rehabilitation of patients after total hip replacement]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2018;(5):60. Russian.
- 10. Сухарукова О.В. Опыт комплексной физической реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде // Научные вести. 2020. № 8. С 91–95 / Suharukova OV. Opyt kompleksnoj fizicheskoj reabilitacii posle jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava v rannem posleoperacionnom periode [Experience of complex physical rehabilitation after hip replacement in the early postoperative period]. Nauchnye vesti. 2020;8:91-5. Russian.

- 11. Черноротов В.А., Баркетова Д.А., Андрияшек Ю.И. Оценка эффективности медицинской реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава по данным цифровой рентгенографии и уз-денситометрии // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21,  $\mathbb{N}^{\circ}$  1. С. 153–158 / Chernorotov VA, Barketova DA, Andrijashek JuI. Ocenka jeffektivnosti medicinskoj reabilitacii posle jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava po dannym cifrovoj rentgenografii i uz-densitometrii [Evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation after hip replacement according to digital radiography and ultrasound densitometry]. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2018;21(1):153–8. Russian.
- 12. Юшков А.Г., Прохоренко В.М., Ильин В.П. Прогнозирование тромбоэмболических осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде // Клиническая медицина. 2008. № 2. С. 45–47 / Jushkov AG, Prohorenko VM, Il'in VP. Prognozirovanie trombojembolicheskih oslozhnenij jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava v rannem posleoperacionnom periode [Prediction of thromboembolic complications of hip replacement in the early postoperative period]. Klinicheskaja medicina. 2008;2:45-7. Russian.
- 13. Aprato A. Rehabilitation after total hip arthroplasty: Is there an evidence? // Physical Medicine and Rehabilitation Research. 2018. Vol. 3, N4. P.  $\,1-2$  / Aprato A. Rehabilitation after total hip arthroplasty: Is there an evidence? Physical Medicine and Rehabilitation Research. 2018;3(4):1-2.
- 14. Edwards P.K., Mears S.C., Stambough J.B., Foster S.E., Barnes S.L. Choices, Compromises, and Controversies in Total Knee and Total Hip Arthroplasty Modifiable Risk Factors: What You Need to Know // J. Arthroplasty. 2018. Vol. 30. P. 1–6 / Edwards PK, Mears SC, Stambough JB, Foster SE, Barnes SL. Choices, Compromises, and Controversies in Total Knee and Total Hip Arthroplasty Modifiable Risk Factors: What You Need to Know. J. Arthroplasty. 2018;30:1-6.

#### Библиографическая ссылка:

Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Репицкая М.Н. Состояние гемодинамики и параметров внешнего дыхания при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-45-49.

#### Bibliographic reference:

Goriannaya NA, Ishekova NI, Repitskaya NI. Sostoyanie gemodinamiki i parametrov vneshnego dykhaniya pri endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava [State of hemodynamics and parameters of external respiration during endoproshetics of the hip joint]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:45-49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-45-49. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 50-53

# IOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 50-53

УДК: 615.272.3 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-50-53

#### СКРИНИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗО МХА ЦЕТРАРИЯ ИСЛАНДСКАЯ НА МОДЕЛИ СТЕРОИДНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Г.П. ВДОВИНА, Г.В. ГОЛДОБИНА, А.А. БУРЛУЦКАЯ, М.П. ЧУГУНОВА, Н.В. БОЛОТСКАЯ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614600, Россия

Аннотация. Препараты Цетрарии исландской обладают обволакивающим, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием. *Цель исследования* – проведение скринингового изучения противодиабетической активности водного извлечения (отвар) из мха Цетрарии исландской (*Cetraria islandica*), собранного на территории Пермского края в летний период. *Материалы и методы исследования*. Водное извлечение (отвар) получали из растительного сырья в соотношении 1:20. Исследования проводились на белых нелинейных крысах. Животным вводили отвар в дозе 10 мл/кг через рот. Противодиабетическая активность была изучена на модели дексаметазонового диабета с применением теста толерантности к глюкозе в сравнении со стандартным сахаропонижающим препаратом. Препаратом сравнения был метформин, который применяли перорально в дозе 150 мг/кг. Дексаметазон в дозе 0,1 мг/кг вводили внутримышечно на протяжении 28 дней. Уровень глюкозы определяли с использованием портативного глюкометра Акку-чек Актив, Германия. Образцы крови для определения уровня глюкозы забирали из хвостовой вены. Для подтверждения активности препарата рассчитывались гликемические коэффициенты Бодуэна и Рафальского. *Результаты и их обсуждение*. Препарат растительного происхождения значительно уменьшал гипергликемию у животных с дексаметазоновым преддиабетом. Применение отвара цетрарии приводило к нормализации гликемических коэффициентов у крыс. *Заключение*. Исследование выявило хорошую сахаропонижающую активность отвара, сопоставимую с эффектом применения стандартного препарата. Препарат мха проявлял активность как в период наиболее интенсивного всасывания глюкозы, так и в период её усвоения клетками.

Ключевые слова: Цетрария исландская, противодиабетическая активность, диабет, метформин, дексаметазон, крысы.

# SCREENING STUDY OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF WATER EXTRACTION FROM THE MOSS CETRARIA ISLANDICA ON THE MODEL OF STEROID DIABETES MELLITUS

G.P. VDOVINA, G.V. GOLDOBINA, A.A. BURLUTSKAYA, M.P. CHUGUNOVA, N.V. BOLOTSKAYA

E. A. Vagner Perm State Medical University, Petropavlovskaya Str., 26, Perm, 614600, Russia

Abstract. Preparations from Icelandic moss have an enveloping, anti-inflammatory and immunostimulating effects. *The research purpose* was to carry out a screening study of the antidiabetic activity of water extract (decoction) from the moss Cetrariaislandica, collected in the Perm region in the summer. *Materials and methods*. Water extraction (decoction) from plant material was obtained in a ratio of 1: 20. The study was carried out on white non-linear rats. Animals were administered a decoction at a dose of 10 ml/kg through the mouth. The antidiabetic activity was studied on a model of dexamethasone diabetes using a glucose tolerance test in comparison with a standard drug. The reference drug was Metformin, which was administered orally at a dose of 150 mg/kg. Dexamethasone at a dose of 0.1 mg/kg was administered intramuscularly during 28 days. Glucose levels were measured using a portable glucosemeter Accu-chek active, Germany. Blood samples were taken from the caudal vein to determine glucose levels. Glycemic coefficients were calculated in order to confirm the activity of the drug. *Results and its discussion*. The herbal preparation significantly reduced hyperglycemia in animals with prediabetes caused by dexamethasone. The use of decoction improved glycemic coefficients in rats. *Conclusions*. The study revealed a good sugar-reducing activity of decoction, comparable to the effect of using a standard drug. The preparation from moss showed activity both during the period of the most intensive absorption of glucose, and during its assimilation by cells.

Keywords: Cetrariaislandica, antidiabetic activity, diabetes, Metformin, Dexamethasone, rats.

Введение. Мох исландский или цетрария (Cetraria islandica) – космополитический элемент флоры. Широко распространен в Европе, Азии, Африке, Америке и Австралии. Это – типичный представитель сосновых боров, дюн, открытых бесплодных пространств. Растет прямо на почве или на коре старых пней. В европейской части бывшего СССР более широко распространен, чем в азиатской, где к этому виду примешиваются близкие виды цетрарий. Произрастает также в горах Кавказа, Алтая, Саян и Дальнего Востока [11,22].

Цетрария исландская или мох исландский имеет кустистое прямостоящее, реже беспорядочно распро-

стертое слоевище, состоящее из довольно компактных вертикальных лопастей. В слоевище цетрарий найдено много углеводов, близких по своей химической природе к целлюлозе. Содержание их колеблется от 30% до 80%. Извлекаются они кипящей водой и после охлаждения образуют студенистую массу. Большую часть этих углеводов составляет лихенин или лишайниковый крахмал. Он растворяется в горячей воде, обеспечивает желирующую консистенцию, обладает высокой питательной ценностью, но не вызывает повышения уровня глюкозы в крови [8,10]. В слоевище лишайника содержится 2-3% кристаллического горького вещества — цетрарина (цетраровой

кислоты). Обнаружены также лихестериновая, протолихестериновая, фумарпротоцетраровая, аскорбиновая и фолиевая кислоты, камеди, сахара, минеральные соли (1-2%) и витамины группы B, в том числе витамин B1 в достаточно большом количестве [8]. Как известно, витамин B1 принимает активное участие в регуляции углеводного обмена в организме человека.

Проведено немало исследований фармакологической активности различных извлечений из цетрарии.

В народной медицине применяют цетрарию для лечения воспалительных заболеваний суставов, как общеукрепляющее средство [17,22]. Цетрария действует обволакивающе на слизистые оболочки, и поэтому ее используют при расстройствах деятельности кишечника и желудка. Назначают при поносах, атонии желудка, хроническом запоре и отсутствии аппетита. Употребляют внутрь в виде отвара (20 частей на 200 частей воды), студня или в составе сборов (чаев). Имеются данные о противоязвенном действии цетрарии, которое может быть связано с её способностью подавлять Helicobacter pylori [23].

Применяют цетрарию также для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. По данным Европейского агентства лекарственных средств основные области применения цетрарии в настоящее время это воспалительные заболевания горла и полости рта, простудные заболевания, сопровождающиеся кашлем [20,21]. Лишайниковые кислоты, в том числе усниновая кислота, обладают выраженной антибактериальной и противовирусной активностью [19], и могут использоваться в комплексной терапии туберкулеза [1].

На данный момент имеются зарегистрированные лекарственные средства и биологически активные добавки, содержащие в своем составе Мох исландский: Тубелон (отхаркивающее, противовоспалительное), Исла-моос (местное антимикробное и иммуностимулирующее), Бронхиал (противокашлевый эффект) [12-14].

В комплексной терапии заболеваний важное значение может иметь антиоксидантное и иммуномодулирующее действие компонентов мха [6,10].

Выполняются работы по созданию препаратов для лечения ожоговых и раневых инфекций на основе активных компонентов цетрарии [7].

Использование лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья в некоторых случаях является приоритетным по сравнению с применением препаратов на основе химического синтеза (дети, беременные женщины, пожилые пациенты) в связи с более высоким профилем безопасности [16,17].

Задачи исследования. Исследование возможной противодиабетической активности цетрарии исландской с целью выбора приоритетного направления для дальнейших углубленных исследований.

**Материалы и методы исследования.** Водное извлечение (отвар) получали в соотношении 1:20 по стандартной технологии [3].

Противодиабетическая активность. Опыты проводили на беспородных крысах обоего пола массой 200-300 грамм в возрасте 12-16 недель. Животных распределяли по группам методом случайной рандомизации. Все исследовательские работы выполнялись в соответствии с правилами по работе с лабораторными животными в Российской федерации, а также правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [2,5,15].

Для изучения сахароснижающей способности водного извлечения из цетрарии использовали модель дексаметазонового диабета [17]. Дексаметазон вводили в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно в физиологическом растворе в мышцу бедра ежедневно в течение 28 дней. Исследуемой группе параллельно с первого дня введения дексаметазона перорально через металлический атравматический зонд вводили водный отвар цетрарии в дозе 10 мл/кг. Группе стандарта также с первого дня введения дексаметазона перорально вводили метформин в дозе 150 мг/кг в виде водной суспензии. Группе чистого контроля в течение всего периода наблюдения вводили питьевую воду в количестве 10 мл/кг, что соответствовало водной нагрузке экспериментальных групп. На 29 день был проведён глюкозотолерантный тест (ГТТ): измерение глюкозы в крови крыс натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после внутрижелудочного введения глюкозы в дозе 3 г/кг (15 мл стандартного 20% водного раствора глюкозы на 1 кг массы тела) [16]. Животных лишали корма на ночь перед взвешиванием и введением препаратов. Доступ к воде не ограничивали. В день проведения ГТТ препараты ввели за 1 час до внутрижелудочного введения глюкозы. Уровень глюкозы замеряли с использованием портативного глюкометра Акку-чек Актив, Германия (диапазон измерения 0,6-33,3 ммоль/л). Кровь для измерения забирали из хвостовой вены.

В качестве препарата сравнения был выбран метформин. Он понижает концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи, уровень гликозилированного гемоглобина, повышает толерантность к глюкозе. Уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике, ее продукцию в печени, потенцирует чувствительность к инсулину периферических тканей (повышается усвоение глюкозы и ее метаболизм) [20].

Статистическую оценку результатов исследования проводили с использованием программы Mi-crosoft Office Excel 2007. Определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение и ошибку среднего арифметического (m). Оценку достоверности отличий проводили по критерию Стьюдента (t-тест) с применением уровня значимости p<0,05.

**Результаты и их обсуждение**. Длительное введение дексаметазона приводило к изменению общего состояния животных. Уменьшалась двигательная активность, отмечалось ухудшение состояния шерсти,

частичное облысение, наблюдалось уменьшение мышечной массы конечностей. Использование метформина и препарата растительного происхождения уменьшало последствия введения глюкокортикоида, животные внешне не отличались от контрольных.

Статистически значимой фоновой (тощаковой) гипергликемии в группе крыс, получавших только дексаметазон в течение 28 дней, выявить не удалось. Вместе с тем, следует отметить, что глюкокортикоиды часто вызывают скрытый диабет, выявить который можно, в том числе и с помощью глюкозотолерантного теста [16]. При его проведении у крыс, получавших только дексаметазон, отмечалась выраженная и стойкая гипергликемия. Уровень глюкозы оставался высоким на протяжении 2 часов наблюдения. У контрольных животных уровень глюкозы повышался не так значительно, а через 2 часа возвращался к исходному (табл. 1).

Сочетанное применения отвара мха и дексаметазона в значительной степени предупреждало выраженную гипергликемию. На протяжении всего периода наблюдения концентрации глюкозы в крови животных, получавших препарат растительного происхождения, были достоверно ниже таковых у крыс, которым вводили только дексаметазон. Следует отметить, что уровни глюкозы в крови животных, получавших отвар мха, при проведении ГТТ через 30 и 120 минут не отличались от таковых у контрольных животных.

Таблица 1

# Влияние на уровень глюкозы водного извлечения мха исландского в тесте толерантности к глюкозе (модель дексаметазонового диабета)

	Фон, ммоль/л, <i>М</i> ± <i>m</i>	30 мин, ммоль/л, <i>М</i> ±т	60 мин, ммоль/л, <i>М</i> ± <i>m</i>	90 мин, ммоль/л, <i>М</i> ± <i>m</i>	120 мин, ммоль/л, <i>М</i> ± <i>m</i>
Контрольная группа	5,63±0,29	8,60±0,21	8,31±0,17	7,90±0,14	5,54±0,27
Модель диабета	6,35±0,17	11,73±0,55*	11,73±0,47*	11,43±0,44*	9,63±0,16*
Метформин	5,69±0,36	8,04±0,24	8,01±0,24	7,74±0,22	5,50±0,36
Отвар мха	5,71±0,28	8,96±0,19	8,87±0,18*	8,47±0,15*	5,71±0,26

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с данными контрольной группы

Введение метформина способствовало нормализации уровня глюкозы в крови на протяжении всего периода наблюдения. Это может свидетельствовать как о сниженном всасывании глюкозы, так и об её лучшем усвоении. При проведении ГТТ у животных, получавших метформин, уровни глюкозы в крови соответствовали показателям контрольной группы животных во всех временных точках.

Одним из способов идентификации толерантности к глюкозе является расчёт гликемических коэффициентов, допустимый для оценки и в случае использования лабораторных крыс [4]. Мы использовали коэффициент Бодуэна и коэффициент Рафальского.

В норме коэффициент Бодуэна должен быть

меньше 1,6. Повышение коэффициент Бодуэна свидетельствует о дискоординации процессов всасывания глюкозы и секреции инсулина. Нормальные показатели коэффициента Рафальского составляют 0,9-1,04. Превышение значения выше 1,04 говорит о недостаточности выброса инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [9].

Анализ таблицы 2 показывает, что введение дексаметазона привело к формированию толерантности к глюкозе, введение метформина полностью скорректировало нарушения углеводного обмена. Введение водного отвара цетрарии повлияло неоднозначно: коэффициент Бодуэна находится на границе нормы и патологии, коэффициент Рафальского соответствует норме.

Таблица 2

#### Гликемические коэффициенты

Группы животных	Коэффициент Бодуэна, <i>М</i> ± <i>m</i>	Коэффициент Рафальского, $M\pm m$
Контроль	1,52±0,07	0,99±0,01
Модель диабета	1,87±0,07	1,52±0,05
Метформин	1,44±0,06	0,97±0,03
Отвар мха	1,59±0,06	1,00±0,01

Заключение. При сравнении действия отвара мха и метформина, препарат растительного происхождения уступал синтетическому, но также проявлял активность как в период наиболее интенсивного всасывания глюкозы, так и в период её усвоения. Это свидетельствует о наличии противодиабетической активности отвара мха.

Таким образом, мы считаем целесообразным дальнейшее изучение противодиабетической активности препаратов Цетрарии исландской, в том числе настоек или отваров большей концентрации, а также исследование других видов активности.

#### Литература / References

- 1. Витовская М.Л. Оценка эффективности сухого экстракта из слоевищ цетрарии исландской (ислацета) в терапии генерализованного туберкулеза (экспериментальное исследование): автореф. дисс. к.м.н. СПб., 2005. 23 с. / Vitovskaya ML. Ocenka effektivnosti suhogo ekstrakta iz sloevishch cetrarii islandskoj (islaceta) v terapii generalizovannogo tuberkuleza (eksperimental'noe issledovanie) [Evaluation of the effectiveness of a dry extract from the thalli of Icelandic cetraria in the treatment of generalized tuberculosis (experimental study)] [dissertation]. SPb.; 2005. Russian.
- 2. ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (введен в действие Приказом Росстандарта от 20.11.2014 N 1700-ст) / GOST 33044-2014. Mezhgosudarstvennyj standart. Principy nadlezhashchej laboratornoj praktiki [Principles of good laboratory practice] (weden v dejstvie Prikazom Rosstandarta ot 20.11.2014 N 1700-st). Russian.
- 3. Государственная фармакопея XIV. ОФС.1.4.1.0018.15 Настои и отвары / Gosudarstvennaya farmakopeya XIV. OFS.1.4.1.0018.15 Nastoi i otvary [Infusions and decoctions]. Russian.
- 4. Доклинические исследования лекарственных средств: учебное пособие / Под редакцией А.А. Свистунова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 384 с. / Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyh sredstv [Preclinical studies of medicines]: uchebnoe posobie / Pod redakciej AA Svistunova. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.
- 5. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST  $N^{\circ}$  123 от 18 марта 1986 г., Страсбург / Evropejskaja konvencija o zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah [European Convention for the protection of vertebrates

used for experiments or other scientific purposes]: EST  $N^0$  123 ot 18 marta 1986 g., Strasburg.

- 6. Жезняковская Л.Ф. Применение лекарственных растений в фитотерапии иммунодефицитных состояний. Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого. Под редакцией В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова, 2018. С. 252–255 / ZHeznyakovskaya LF. Primenenie lekarstvennyh rastenij v fitoterapii immunodeficitnyh sostoyanij. Aktual'nye voprosy fundamental'noj, klinicheskoj mediciny i farmacii [Application of medicinal plants in phytotherapy of immunodeficiency states]. Sbornik nauchnyh statej po materialam nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 25-letiyu Instituta medicinskogo obrazovaniya Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni YAroslava Mudrogo. Pod redakciej V.R. Vebera, R.A. Sulimanova; 2018. Russian.
- 7. Жиляева В.В., Климкина Е.А., Криштанова Н.А. К вопросу о разработке мягкой лекарственной формы, содержащей комплекс биологически активных веществ из слоевищ цетрарии исландской // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Ижевск, 2016. С. 109–111 / ZHilyaeva VV, Klimkina EA, Krishtanova NA. K voprosu o razrabotke myagkoj lekrstvennoj formy, soderzhashchej kompleks biologicheski aktivnyh veshchestv iz sloevishch cetrarii islandskoj [On the question of the development of a soft dosage form comprising a complex of biologically active substances from the thalli of Cetraria islandica]. Sbornik: Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii. Izhevsk; 2016. Russian.
- 8. Забалуева Ю.Ю., Баженова Б.А., Бурханова А.Г., Мелешкина Н.В., Андреева С.В. Изучение качеств настоев и отваров из растительного сырья // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 12-3 (54). С. 87–89 / Zabalueva YuYu, Bazhenova BA, Burhanova AG, Meleshkina NV, Andreeva SV. Izuchenie kachestv nastoev i otvarov iz rastitel'nogo syr'ya [The study of the quality of extracts and decoctions from plant material]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2016;12-3(54):87-9. Russian.
- 9. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: 3-е изд. М.: МЕД пресс-информ, 2009. 463 с. / Kamyshnikov VS. Kliniko-biohimicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]: spravochnik: 3-е izd. Moscow: MED press-inform; 2009. Russian.
- 10. Комшина Л.А., Мартазова В.В. Определение антиоксидантной активности цетрарии исландской методами физико-химического анализа. Сборник материалов научно-практической конференции «Естествознание: исследования и обучение». Ярославль, 2020. С. 128–151 / Komshina LA, Martazova VV. Opredelenie antioksidantnoj aktivnosti cetrarii islandskoj metodami fiziko-himicheskogo analiza [Determination of the antioxidant activity of the Icelandic cetraria by methods of physico-chemical analysis]. Sbornik materialov nauchnoprakticheskoj konferencii «Estestvoznanie: issledovaniya i obuchenie». YAroslavl'; 2020. Russian.
- 11. Пастушенков Л.В. Лекарственные растения. СПб.: Лениздат, 1990. С. 351–384 / Pastushenkov LV. Lekarstvennye rasteniya [Drug plants]. SPb.: Lenizdat; 1990. Russian.
- 12. Патент RU 2710236: Шашурин М. М. Композиция на основе бетулина и слоевищ лишайников, обладающая антибактериальным, противовирусным и детоксикационным действием / Patent RU 2710236: SHashurin M. M. Kompoziciya na osnove betulina i sloevishch lishajnikov, obladayushchay aantibakterial'nym, protivovirusnym i detoksikacionnym dejstviem [A composition based on betulin and lichen thalli, which has antibacterial, antiviral and detoxifying effects]. Russian.
- 13. Патент RU 2270689: Базлова Л. М. Фитосбор для лечения мастопатии / Patent RU 2270689: Bazlova L. M. Fitosbor dlya lecheniya mastopatii [Phytosbor for the treatment of mastopathy]. Russian.
- 14. Патент RU 2137489: Востоков В. Ф. Чайный сбор востокова в.ф. / Patent RU 2137489: Vostokov V. F. CHajnyj sbor vostokova v.f [Tea of Vostokov V. F.]. Russian.

- 15. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016, № 45232 / Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 № 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej laboratornoj praktiki». Zaregistrirovano v Minjuste Rossii 15.08.2016, № 43232 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016 No. 199n "On approval of the Rules of good Laboratory Practice". Registered with the Ministry of Justice of Russia]. Russian.
- 16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под редакцией А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. / Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya [Handbook for pre-clinical trials of drugs. Part one] / Pod redakciej A. N. Mironova. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.
- 17. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15,  $N^2$  2. С. 56–63 / Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapol'skij VP. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoj farmakologii [Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology]. Obzory po klinicheskoj farmakologii I lekarstvennoj terapii. 2017;15(2):56-63. Russian.
- 18. Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Одинцов С.В. Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133,  $\mathbb{N}^2$  4. С. 394–396 / Selyatickaya VG, Kuz'minova OI, Odincov SV. Dinamika formirovaniya insulinorezistentnosti u eksperimental'nyh zhivotnyh pri dlitel'nom vvedenii glyukokortikoidnyh gormonov [Dynamics of the formation of insulin resistance in experimental animals with prolonged administration of glucocorticoid hormones]. Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny'. 2002;133(4):394-6. Russian.
- 19. Солодянкин П. А. Органические метаболиты лишайников: потенциал, причины, сдерживающие широкое производство на их основе фармацевтических препаратов, перспективы исследований. Сборник материалов II Международной научно-практической конференции. Уфа, 2020. С. 10–19/ Solodyankin PA. Organicheskie metabolity` lishajnikov: potencial, prichiny`, sderzhivayushhie shirokoe proizvodstvo na ix osnove farmacevticheskix preparatov, perspektivy` issledovanij [Organic metabolites of lichens: the potential, the reasons hindering the widespread production of pharmaceuticals based on them, research prospects]. Sbornik statej po materialam II Mezh-dunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Ufa; 2020. Russian.
- 20. Справочник лекарств РЛС® [Электронный ресурс] // Метформин (Metforminum) описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. URL: https://www.rls-net.ru/mnn\_index\_id\_182.htm / Spravochnik lekarstv RLS® [Elektronnyjresurs]. Metformin (Metforminum) opisanie veshchestva, instrukciya, primenenie, protivopokazaniyai, formula. url-https-www-rls-net-ru-mnn-index-id-182-htm. Russian.
- 21. European Medicines Agency [Электронныйресурс]//Lichen islandicus. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lichen-islandicus/European Medicines Agency [Elektronnyjresurs]. Lichen islandicus. url-https-www-ema-europa-eu-en-medicines-herbal-lichen-islandicus.
- 22. Karting T. CetrariaIslandica Islandishes moos // Phytoterapia. 1987. N8. P. 127–130 / Karting T. CetrariaIslandica Islandishes moos. Phytoterapia. 1987;8:127-30.
- 23. Ingolfsdottir K., Hjalmarsdottir M. A., Sigurdsson A., Gudjonsdottir G.A., Brynjolfsdottir A., Steingrimsson O. In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to protolichesterinic acid from the lichen Cetraria islandica // Antimicrob Agents Chemother. 1997. Vol. 41, N1. P. 215–277. DOI: 10.1128/AAC.41.1.215 / Ingolfsdottir K, Hjalmarsdottir MA, Sigurdsson A, Gudjonsdottir GA, Brynjolfsdottir A, Steingrimsson O. In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to protolichesterinic acid from the lichen Cetraria islandica. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(1):215-7. DOI: 10.1128/AAC.41.1.215.

#### Библиографическая ссылка:

Вдовина Г.П., Голдобина Г.В., Бурлуцкая А.А., Чугунова М.П., Болотская Н.В. Скрининговое изучение противодиабетической активности водного извлечения изо мха цетрария исландская на модели стероидного сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 50-53. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-50-53.

#### Bibliographic reference:

Vdovina GP, Goldobina GP, Burlutskaya AA, Chugunova MP, Bolotskaya NV. Skriningovoe izuchenie protivodiabeticheskoy aktivnosti vodnogo izvlecheniya izo mkha tsetrariya islandskaya na modeli stero-idnogo sakharnogo diabeta [Screening study of antidiabetic activity of water extraction from the moss cetraria islandica on the model of steroid diabetes mellitus]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:50-53. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-50-53. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 54-57

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 54-57

УДК: 612.821 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-54-57

#### ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА КАК ФАКТОР МОДУЛЯЦИИ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СТУДЕНТОВ

#### Т.М. НИКОЛАЕВА, Е.К. ГОЛУБЕВА

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шереметевский проспект, д. 8, г. Иваново, 153012, Россия, e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

Аннотация. Важной характеристикой функционального состояния организма является работоспособность, которая зависит от состояния здоровья, умственного и физического развития. Под влиянием физических и умственных нагрузок происходит снижение показателей умственной работоспособности, развивается утомление. *Целью работы* является исследование влияния физической нагрузки на ментальные функции студентов медицинского вуза в зависимости от степени физической тренированности. *Материалы и методы исследования*. Исследование физической работоспособности проводилось с помощью нагрузочного теста *PWC*<sub>170</sub>. Ментальные способности оценивали с использованием корректурного буквенного теста (проба Бурдона - Анфимова), который проводили до и после физической нагрузки. *Результаты и их обсуждение*. Показано, что уровень физической работоспособности испытуемых соответствует норме для мужчин без специальной физической подготовки. Анализ результатов корректурного теста позволил выявить снижение ментальных способностей испытуемых после нагрузочной пробы *PWC*<sub>170</sub> в сравнении с исходным состоянием. Корреляционный анализ между показателями умственной работоспособности до и после физической нагрузки и степенью физической тренированности испытуемых не выявил достоверных взаимосвязей. *Заключение*. Влияние физической нагрузки на ментальные способности студентов проявляется в снижении умственной работоспособности, точности работы, концентрации внимания, скорости переработки информации, что свидетельствует о развитии утомления, степень которого не зависит от физической тренированности испытуемых.

Ключевые слова: работоспособность, физическая нагрузка, утомление, ментальные способности.

#### PHYSICAL EXERCISE AS A FACTOR OF MODULATION OF STUDENTS' MENTAL WORK ABILITY

#### T.M. NIKOLAEVA, E.K. GOLUBEVA

Ivanovo State Medical Academy, Sheremetevsky prospect, 8, Ivanovo, 153012, Russia, e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

**Abstract.** An important characteristic of the functional state of the organism is the working capacity, which depends on the state of health, mental and physical development. Under the influence of physical and mental loads, there is a decrease in mental performance indicators, fatigue is developing. **The research purpose** is to study the influence of physical activity on the mental functions of medical students, depending on the degree of physical training. **Materials and research methods.** The study of physical working capacity was carried out using the PWC<sub>170</sub> load test. Mental abilities were assessed using a correctional letter test (Bourdon - Anti-Antimony), which was performed before and after exercise. **Results and its discussion.** It is shown that the level of physical working capacity of the subjects corresponds to the norm for men without special physical training. Analysis of the results of the proofreading test allowed to identify the decrease in the mental abilities of the PWC<sub>170</sub> under the load sample in comparison with the initial state. The correlation analysis between indicators of mental working capacity before and after exercise and the degree of physical trainingof the subjects did not reveal reliable relationships. **Conclusions.** The influence of physical activity on the mental abilities of students is manifested in a decrease in mental working capacity, accuracy of work, concentration of attention, speed of information processing, which indicates the development of fatigue, the degree of which does not depend on the physical training of the subjects.

Keywords: working capacity, physical activity, fatigue, mental abilities.

Актуальность. Одной из важнейших характеристик функционального состояния организма является работоспособность, которая может зависеть от состояния здоровья, степени тренированности, умственного и физического развития [6,12-14]. Выделяют физическую и умственную работоспособность. Умственные способности зависят от сочетания физиологических и психологических функций организма, от состояния памяти, степени концентрации внимания и усвоения информации. Кроме того, показатели умственной работоспособности являются критериями адаптации организма к учебным нагрузкам и устойчивости к утомлению. Под влиянием интенсивных физических и умственных нагрузок происходит снижение показателей умственной работоспособности, развивается утомление [2,3]. Показано, что степень нарушения концентрации внимания после физической нагрузки не зависит от ее мощности и продолжительности [8]. Оценить динамику умственной работоспособности можно при помощи корректурных буквенных тестов [10]. С развитием умственного утомления повышается количество ошибок, снижается концентрация внимания, замедляется скорость обработки информации, вследствие нарушения баланса возбуждения и торможения. Интенсивное внедрение и применение в современной системе образования инновационных технологий, психическая и физическая перегрузка ведет к развитию утомления и ухудшению здоровья студентов [11,15]. Поэтому актуальным становится изучение влияние физической активности на умственную работоспособность и развитие утомления.

**Цель исследования** – изучить влияние физической нагрузки на ментальные функции студентов медицинского вуза в зависимости от степени физической тренированности.

Материалы и методы исследования. Для исследования были отобраны 10 мужчин-добровольцев (средний возраст - 19,40±0,3 лет) без специальной физической подготовки, имеющих нормальное физическое развитие. Оценку физической работоспособности, характеризующей степень тренированности испытуемых, проводили с помощью нагрузочного теста PWC<sub>170</sub> (physical working capacity). Мышечная нагрузка воспроизводилась с помощью велоэргометра. Проба проводилась в два этапа. Мощность нагрузки (N1) на первом этапе устанавливали из расчета 1 Вт/кг массы тела. Продолжительность нагрузки составляла 5 минут, скорость вращения педалей 50 об/мин. В последние 30 секунд нагрузки определяли *частоту сердечных сокращений (F1)*. После 5-минутного отдыха проводили второй этап. Мощность нагрузки второго этапа (N2) составляла 2 Вт/кг массы тела. Продолжительность нагрузки составляла 5 минут, скорость вращения педалей 50 об/мин. Частота сердечных сокращений (F2) определялась в последние 30 секунд второго этапа.

Физическую работоспособность ( $PWC_{170}$ , Вт) рассчитывали по формуле:  $PWC_{170}$ = $N_1$ +( $N_2$ - $N_1$ )×(170- $F_1$ )/( $F_2$ - $F_1$ ), где  $N_1$ ,  $N_2$  – мощность первой и второй нагрузок соответственно;  $F_1$ ,  $F_2$  – частота пульса первой и второй нагрузок соответственно [5].

Ментальные способности исследовали с помощью корректурного буквенного теста (проба Бурдона-Анфимова), который проводили до и после выполнения пробы  $PWC_{170}$ . Корректурная проба выполнялась каждым испытуемым самостоятельно на заранее приготовленных бланках, испытуемый должен был внимательно просматривать ряды букв и вычеркивать определенную букву (например, букву «А») [7]. По результатам корректурного теста определяли количество верно выбранных символов (S), количество пропущенных символов (S), количество ошибочно выбранных символов (S), время, затраченное на работу (S), сек).

Для оценки умственной работоспособности рассчитывали следующие количественные показатели концентрации и распределения внимания.

- 1) Показатель скорости (производительности) внимания (A, знаков в секунду): A=N/t, где N количество всех просмотренных символов, t время, затраченное на выполнения теста.
- 2) Показатель точности работы (T, условных единиц): T=S/n, где S верно выбранные символы, n количество символов, которые необходимо было вычеркнуть.
- 3) Коэффициент умственной продуктивности (E, знаков):  $E=N\times T$ , где N количество просмотренных символов до последнего выбранного символа, T по-казатель точности работы.

- 4) Умственная работоспособность (Au, знаков в секунду): Au=(N/t)×(M-(O+P)/n, где, N количество всех просмотренных символов, t время, затраченное на работу, M общее количество вычеркнутых символов, O количество ошибочно выбранных символов, P количество пропущенных символов, P количество символов, которые необходимо было вычеркнуть.
- 5) Концентрация внимания (K, %):  $K=((M-O)\times 100)/n$ , где M общее количество вычеркнутых символов, O количество ошибочно выбранных символов, n количество символов, которые необходимо было вычеркнуть.
- 6) Показатель устойчивости концентрации внимания (Ku, условных единиц):  $Ku=C\times(C/(P+O+1))$  где, C общее количество просмотренных строк, P количество пропущенных символов, O количество ошибочно выбранных символов,
- 7) Скорость переработки информации (Q, 3на-ков):  $Q=(V-2,807\times(P+O))/t$ , где 2,807- потеря информации на один пропущенный знак, V- объем зрительной информации, P- количество пропущенных символов, O- количество ошибочно выбранных символов [1].

Таблица

Показатели корректурной пробы до и после физической нагрузки ( $M^{\pm}m$ )

	До	После
Показатель	физической	физической
	нагрузки	нагрузки
Количество правильно		
выбранных знаков $(S)$ ,	40,90±2,29	37,40±2,22
знаков		
Количество правильно	93,71±1,30	81,15±2,03
выбранных символов, %	95,71-1,50	(p=0,0001)
Количество ошибочно		2 00+2 00
выбранных символов (Р),	0,30±0,21	2,80±2,80
знаков		(p=0,004)
Количество ошибочно	0.6010.40	6,05±1,15
выбранных ответов, %	0,60±0,42	(p=0,001)
Количество пропущен-	2 4010 40	5,90±0,55
ных символов (О), знаков	2,40±0,48	(p=0,0001)
Количество пропущен-	5 (0)11 16	12,80±1,26
ных ответов, %	5,69±1,16	(p=0,001)
P. 6 (1)	405 4010 50	230,30±18,48
Время работы ( <i>t</i> ), сек	185,10±9,58	(p=0.05)
Производительность	E 0110 E0	5,93±0,41
внимания (А), знаков/сек	7,21±0,39	(p=0,04)
Показатель точности		
работы $(T)$ , условных	0,95±0,01	0,86±0,01
единиц	, ,	(p=0,0001)
Коэффициент умствен-		1110 10 122 070
ной продуктивности $(E)$ ,	1231,69±23,981	1119,19±22,070
знаков	, ,	(p=0,003)
Умственная работоспо-	( 2010 47	4,29±0,43
собность ( <i>Au</i> ), знаков/сек	6,28±0,43	(p=0,005)
Концентрация внимания	00 70   0 77	73,27±3,32
(K), %	88,78±2,33	(p=0,001)
Показатель устойчивости		-
концентрации внимания	197,49±43,79	62,65±8,90
(Ки), услов.ед.	, , , ,	(p=0,01)
Скорость переработки	4.4.4.0.05	3,38±0,21
( <i>Q</i> ), знаков	4,14±0,23	(p=0.03)
(2//		v -,,

Примечание: *p* – статистическая значимость различий показателей до и после физической нагрузки

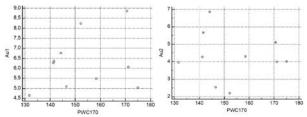
Статистический анализ полученных результатов производили с использованием программ Excel, Statistica, MedCalc. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рассчитывали *t*-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для выявления корреляционных связей между параметрами корректурного теста и физической работоспособности использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез принимали ≤0,05.

Результаты и их обсуждение. Исследование физической работоспособности с помощью нагрузочного теста  $PWC_{170}$  показало, что уровень ее у студентов, участвующих в эксперименте, составляет 153,32±4,71 Вт и соответствует норме для мужчин, не имеющих специальной физической подготовки [6].

Анализ результатов корректурного теста, проведенного после нагрузочной пробы PWC<sub>170</sub>, позволил выявить снижение ментальных способностей испытуемых в сравнении с исходным состоянием. Так, после физической нагрузки снижается количество правильно выбранных ответов, повышается количество ошибочно выбранных и пропущенных знаков в корректурном тесте (табл.), что может свидетельствовать о снижении сосредоточенности и степени концентрации внимания.

Время, затраченное испытуемыми на проведение корректурной пробы, после физической нагрузки увеличивается, что может свидетельствовать о снижении скорости обработки информации. Показатель скорости внимания (А), отражающий устойчивость внимания и работоспособность в динамике, после нагрузочного теста также снижается. Повышение количества пропущенных и ошибочно выбранных символов приводит к понижению точности выполняемой работы (T), что можно объяснить снижением сосредоточенности на выполнении корректурной пробы после мышечной нагрузки. Анализ корреляционных взаимосвязей параметров пробы Бурдона показал наличие высокой обратной корреляционной зависимости между скоростью внимания и точностью выполнения работы как до физической нагрузки (r=-0,964, p<0,0001), так и по ее окончании (r=-0,900, p<0,0004). Коэффициент умственной продуктивности (E) после теста PWC<sub>170</sub> снижается, что связано с уменьшением количества правильных ответов и снижением точности выполнения корректурной пробы. Скорость внимания и умственная работоспособность до и после физической нагрузки имеют высокую положительную взаимосвязь (r=0.745, p=0,0133 и r=0,697, p=0,0251 соответственно). Чем менее устойчиво внимание человека, тем больше снижается интенсивность внимания. Показателями колебания внимания являются продуктивность работы и число допущенных ошибок. Коэффициент умственной продуктивности и концентрация внимания до физической нагрузки прямо коррелируют друг с другом (*r*=0,697, *p*=0,0251). Понижение точности работы и производительности внимания после физической нагрузки связано со снижением показателя концентрация внимания (К), который характеризует степень сосредоточенности на выполнении работы и является следствием возбуждения в доминантном очаге при одновременном торможении остальных зон коры головного мозга [9]. Показатель устойчивости концентрации внимания (Ки) также уменьшается после нагрузки. Это можно объяснить монотонностью и однообразием рабочих действий при выполнении корректурного теста. Показатель скорости переработки информации (Q становится меньше после мышечной нагрузки. Скорость переработки информации до и после физической нагрузки положительно коррелирует со скоростью внимания (r=0.894, p<0,0005 и r=0,967, p<0,0001 соответственно). Скорость переработки информации является важным элементом для интеллектуального развития, мышления, процессов обучения и успеваемости [4].

Корреляционный анализ показателей корректурного теста, характеризующих ментальные способности студентов до и после физической нагрузки, и физической работоспособности (тренированности) не выявил достоверных взаимосвязей (рис.).



а. Корреляционные взаимо- б. Корреляционные взаимособности и показателя умдо физической нагрузки.

связи физической работоспо-связи физической работоспособности и показателя умственной работоспособности ственной работоспособности после физической нагрузки.

Рис. Корреляционные взаимосвязи показателей физической и умственной работоспособности студентов

Заключение. Таким образом, влияние физической нагрузки на ментальные способности студентов проявляется в снижении умственной работоспособности, точности работы, концентрации внимания, скорости переработки информации, что свидетельствует о развитии утомления, степень которого не зависит от физической тренированности испытуемых.

#### Литература / References

- 1. Андронникова Е.А., Заика Е.В. Методы исследования восприятия, внимания и памяти: Руководство для практических психологов. Харьков, 2011. 161 с. / Andronnikova EA, Zaika EV. Metody issledovaniya vospriyatiya, vnimaniya i pamyati: Rukovodstvo dlya prakticheskikh psikhologov [Research Methods for Perception, Attention, and Memory: A Guide for Practical Psychologists]. Khar'kov; 2011. Russian.
- 2. Бичев В.Г. Влияние физических нагрузок на эмоциональное состояние студента // Международный журнал гуманитарных и естественных наук, 2019. С. 51-56 / Bichev VG. Vliyanie fizicheskikh nagru-

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2021 – Т. 28, № 3 – С. 54–57

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 54-57

zok na emotsional 'noe sostoyanie studenta [The influence of physical activity on the emotional state of the student]. Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk; 2019. Russian.

- 3. Брагинский М.Я., Вечканов И.Н., Глущук А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Меркулова Н.Н., Мишина Е.А., Пашнин А.С., Полухин В.В., Степанова Д.И., Филатова О.Е., Филатов М.А., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Шипилова Т.Н., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с. / Braginskiy MYa, Vechkanov IN, Glushchuk AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Merkulova NN, Mishina EA, Pashnin AS, Polukhin VV, Stepanova DI, Filatova OE, Filatov MA, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khisa-mova AV, Shipilova TN, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, uprav-lenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VIII. Obshchaya teoriya sistem v klinicheskoy kibernetike. Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva [System analysis, management and information processing in biology and medicine. Part VIII. General systems theory in clinical cybernetics. Ed. V.M. Eskova, A.A. Khadartseva]. Samara: OOO «Ofort»; 2009. Russian.
- 4. Воробьева Т.Г., Дементьева Е.В., Турманидзе В.Г., Турманидзе А.В. Психофизиологическая адаптация студентов в период обучения // Вестник Нижневартовского государственного университета. 2016. №2. С. 59–65 / Vorob'eva TG, Dement'eva EV, Turmanidze VG, Turmanidze AV. Psikhofiziologicheskaya adaptatsiya studentov v period obucheniya [Psychophysiological adaptation of students during the period of study]. Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universite-ta. 2016;2:59-65. Russian.
- 5. Катханова Ю.Ф. Творческие способности и их развитие в графической деятельности: монография. Чебоксары: ИД «Среда», 2018. 140 с. / Katkhanova YuF. Tvorcheskie sposobnosti i ikh razvitie v graficheskoy deyatel'nosti: monografiya [Creative abilities and their devel-opment in graphic activity: monograph]. Cheboksary: ID «Sreda»; 2018. Russian.
- 6. Ковалева А.В., Корельская И.Е. Влияние физических упражнений на когнитивные способности студентов вуза. М: Наука, 2016. 8 с. / Kovaleva AV, Korel'skaya IE. Vliyanie fizicheskikh uprazhneniy na kognitivnye sposobnosti studentov vuza [Impact of Exercise on Cognitive Abilities of University Students]. Moscow: Nauka: 2016. Russian.
- 7. Кошелев В.Ф., Малозёмов О.Ю., Бердникова Ю.Г., Минаев А.В., Филимонова С.И. Физическое воспитание студентов в техническом вузе: Учебное пособие / Под ред. О.Ю. Малозёмова. Екатеринбург: УГЛТУ; Изд-во АМБ, 2015. 464 с. / Koshelev VF, Malozemov OYu, Berdnikova YuG, Minaev AV, Filimonova SI. Fizicheskoe vospitanie studentov v tekhnicheskom vuze: Uchebnoe posobie. Pod red. O.Yu. Malozemova [Physical edu-cation of students in a technical university: Textbook. Ed. O.Yu. Ma-lozyomova]. Ekaterinburg: UGLTU; Izd-vo AMB; 2015. Russian.
- 8. Медицинская реабилитация в спорте: Руководство для врачей и студентов / Под общ. ред. В.Н. Сокрута, В.Н. Казакова. Донецк: «Каштан», 2011. 620 с. / Meditsinskaya reabilitatsiya v sporte: Rukovodstvo dlya vrachey i studentov. Pod obshch. red. V.N. Sokruta, V.N. Kazakova [Medical Rehabilitation in Sports: A Guide for Physicians and Students. Under total. ed. V.N. Sokrut, V.N. Kazakova]. Donetsk: «Kashtan»; 2011. Russian.

- 9. Николаева Т.М., Голубева Е.К. Особенности периферической гемодинамики и когнитивных способностей человека при динамической физической нагрузке нарастающей мощности // Современные проблемы науки и образования. 2020. №6. С. 36. DOI: 10.17513/spno.30296 / Nikolaeva TM, Golubeva EK. Osobennosti perifericheskoy gemodinamiki i kognitivnykh sposobnostey cheloveka pri dinamiche-skoy fizicheskoy nagruzke narastayushchey moshchnosti [Studying the level of moral education in primary schools]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2020;6:36. DOI: 10.17513/spno.30296. Russian
- 10. Пеняева С.М. Влияние физических нагрузок на умственную деятельность // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 2-1. С. 12-16 / Penyaeva SM. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na umstvennuyu deyatel'nost' [The effect of physical activity on mental performance]. Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki. 2019;2-1:12-6. Russian.
- 11. Сидоров К.Р. Количественная оценка продуктивности внимания в методике «Корректурная проба» Б. Бурдона // Вестник удмуртского университета. 2012. Вып. 4. С. 50–57 / Sidorov KR. Kolichestvennaya otsenka produktivnosti vnimaniya v metodike «Korrekturnaya proba» В. Burdona [Quantitative assessment of the productivity of attention in the method "Proof test" В. Bourdon]. Vestnik udmurtskogo universiteta. 2012;4:50-7. Russian.
- 12. Солодков С.В. Особенности утомления и восстановления спортсменов. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта, 2013. С. 131–142 / Solodkov SV. Osobennosti utomleniya i vosstanovleniya sportsmenov. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta [Features of fatigue and recovery of athletes. Scientific notes of the University. P.F. Lesgaft1: 2013. Russian.
- 13. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электрон-Nº3. излание. 2015. Публикация 8-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378. / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyv stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. e-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/13378.
- 14. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Зилов В.Г., Сафоничева О.Г., Смоленский А.В. Психология движений и восприятия в спорте // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. № 4(130). С. 47–56 / Khadartsev AA, Fudin NA, Zilov VG, Safonicheva OG, Smolenskiy AV. Psikhologiya dvizheniy i vospriyatiya v sporte [Psychology of movement and perception in sports]. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2015;4(130):47-56. Russian.
- 15. Khadartsev A.A., Zilov V.G., 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 / Khadartsev AA, Zilov VG, 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:

Николаева Т.М., Голубева Е.К. Физическая нагрузка как фактор модуляции умственной работоспособности студентов // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 54-57. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-54-57.

#### Bibliographic reference:

Nikolaeva TM, Golubeva TM. Fizicheskaya nagruzka kak faktor modulyatsii umstvennoy rabotosposobnosti studentov [Physical exercise as a factor of modulation of students' mental work ability]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:54-57. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-54-57. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 58-63

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 58-63

УДК: 614.441 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63

# АССОЦИАЦИЯ *SARS-COV-2* С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ, ВИРУСНЫМИ И ГРИБКОВЫМИ ПАТОГЕНАМИ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ *COVID-19* (обзор литературы)

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.С. ПОДШИБЯКИНА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, пр. Ленина, д. 92, г. Тула, Тульская область, 300012, Россия

Аннотация. Актуальность проблемы: статистические данные на начало августа 2021 года свидетельствуют более, чем о двухстах трёх миллионах заболевших с начала пандемии, вызванной действием вируса Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, спровоцировавшего вспышку инфекционного заболевания Coronavirus Disease – 2019 во всем мире. Пополняются аналитические сведения, проводятся многогранные исследования для эффективной борьбы с новой коронавирусной инфекцией. Но появляются новые штаммы возбудителя, приходят данные о новых клинических симптомах болезни. Одним из направлений научных исследований в настоящий момент является определение ассоциации данного вируса с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами, как возможной причины развития тяжелых форм заболевания, характеристика способов взаимодействия разных видов патогенов между собой и изменения клинических проявлений Coronavirus Disease – 2019 вследствие такового. Полученные данные будут способствовать оценке реальной распространенности вариантов коинфекции, разработке адекватного и своевременного алгоритма проведения антибиотикотерапии и подбору эффективных антимикотических препаратов. Цель исследования – проведение на основе имеющихся данных анализа коинфекции вируса Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 с различными видами патогенов, гипотез их взаимодействия при тяжелых формах патогенеза, обзор статистических данных. Материалы и методы исследования. Анализ данных литературных источников. Результаты, их обсуждение и выводы: определены наиболее распространенные виды ассоциированных патогенов, приведены аналитические данные их распространенности, гипотезы и механизмы взаимодействия.

**Ключевые слова:** коинфекция, антибиотикотерапия, бактерии, микоплазма, грибы, патогенез, вирус, резистентность, пневмония, инфекционные агенты.

# ASSOCIATION OF SARS-COV-2 WITH BACTERIAL, VIRAL AND FUNGAL PATHOGENS AS A POSSIBLE CAUSE OF SEVERE FORMS OF COVID-19 (literature review)

T.V. CHESTNOVA, A.S. PODSHIBIAKINA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Relevance of the problem: statistics for the beginning of August 2021 indicate more than two hundred and three million cases since the beginning of the pandemic caused by the action of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, which provoked an outbreak of the infectious disease Coronavirus Disease – 2019 worldwide. Analytical information is being updated, multi – aceted research is being conducted to effectively combat the new coronavirus infection. But new strains of the pathogen appear, data on new clinical symptoms of the disease come. One of the directions of scientific research at the moment is to determine the association of this virus with bacterial, viral and fungal pathogens as a possible cause of the development of severe forms of the disease, to characterize the ways in which different types of pathogens interact with each other and to change the clinical manifestations of Coronavirus Disease – 2019 as such. The obtained data will contribute to the assessment of the actual prevalence of coinfection variants, the development of an adequate and timely algorithm for antibiotic therapy and the selection of effective antimycotic medications. *The purpose of the study:* analysis of coinfection of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 virus with various types of pathogens, hypotheses of their interaction in severe forms of pathogenesis, review of statistical data based on available data. *Materials and methods of research:* analysis of data from literary sources. *Results, discussion and conclusions:* the most common types of associated pathogens are identified, analytical data on their prevalence, hypotheses and mechanisms of interaction are presented.

**Keywords:** coinfection, antibiotic therapy, bacteria, mycoplasma, fungi, pathogenesis, virus, resistance, pneumonia, infectious agents.

Проблема пандемии инфекционного заболевания *Coronavirus Disease – 2019 (COVID-19)*, с которой человечество столкнулось в 2020 году, создала беспрецедентную нагрузку на системы здравоохранения стран мира. В последнее время высокую озабоченность среди научных сотрудников и медицинских работников вызывает информация об ассоциации коронавируса *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* 2 (*SARS-CoV-2*) с различными видами бактериальной,

грибковой и вирусной инфекции, нередко приводящая к развитию тяжелых форм болезни. При этом, если в общем количестве больных *COVID-19* распространенность коинфекций невелика, то у находящихся на стационарном лечении вторичные бактериальные пневмонии выявляются достаточно часто. Определение вида патогена на практике затруднено и требует тщательного анализа, поэтому возникает необходимость привлечения многопрофильной команды клиницистов, микробиологов и фармацевтов.

Тяжелые формы COVID-19 сопровождаются полиорганным и полисистемным поражением. В настоящее время зафиксированы поражения центральной и периферической нервной системы, желудочно кишечного тракта. Гастроинтестинальные жалобы чаще наблюдались на фоне поражения легких, не являясь первыми проявлениями заболевания, при этом больные с такими симптомами имели большую продолжительность заболевания, чем пациенты без данных симптомов. Описаны случаи тяжелого течения острого панкреатита, ассоциированного с COVID-19, с исключением у обследованных альтернативных причин его возникновения. Имеются сообщения о поражении кожных покровов при COVID-19. Отмечено, что уртикарные высыпания чаще появлялись на ранних стадиях заболевания, в отличие от всех остальных видов кожных проявлений (акроваскулиты, папуло - везикулезные высыпания, папуло сквамозные и кореподобные сыпи), наблюдавшиеся совместно с другими симптомами COVID-19. Описаны острый коронарный синдром, миокардит и перикардит. Важную роль в патогенезе COVID-19 также играют нарушения В системе гемостаза [6,7,10,15,17,21,25,27,34,35].

Среди теорий патогенеза тяжелых форм *COVID-19* (вирусного сепсиса, иммунологических механизмов образования избыточных нейтрофильных внеклеточных ловушек, множественного аутоиммунного воспаления), наиболее вероятной считается связь с нарушениями микроциркуляции по причине эндотелиальной дисфункции, при которой диффузное повреждение альвеол определяется наличием многочисленных гиалиновых мембран без признаков интерстициальной организации, но с обнаружением мелких фибриновых тромбов в легочных артериолах, почечных клубочках и капиллярах дермы [7,22,23,30].

Тяжелое течение заболевания и наибольший процент летальности отмечен у больных с различными видами дислипидемии [3,7,14,35]. J. Fan с коллегами обнаружили, что уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) значительно снижались и оставались постоянно низкими во время прогрессирования заболевания, возвращаясь к исходным значениям после выздоровления, а в летальных случаях уменьшались до смерти пациента. Как известно, микоплазмы не способны синтезировать жирные кислоты, пурины и пиримидины самостоятельно, но, в представители родов Mycoplasma, частности, Ureaplasma и Spiroplasma потребляют стеролы, являющиеся компонентом их клеточных мембран [7]. Некоторые виды микоплазм являются комменсалами респираторного тракта, что указывает на высокую степень возможности их взаимодействия с SARS-CoV-2.

Сценарий бронхолегочной дисплазии – тяжелой формы микоплазменной инфекции, аналогичен таковому для *COVID-19*: взаимодействие микоплазмы с

клетками эпителия бронхов, развитие воспалительных и иммунных реакций больного характеризуются уменьшением потребления кислорода, усвоения глюкозы, происходит вакуолизация, формирование легочных инфильтратов [7,32]. Клинические проявления инфицирования микоплазмой в различной степени тяжести могут быть представлены трахеобронхитом, диффузной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом, тромбозом сосудов и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с полиорганной недостаточностью. Сходство с протеканием тяжелых форм COVID-19 проявляется возникновением миокардита, эндокардита, перикардита, поражением нервной системы, кожи [Снижение иммунного ответа при проникновении SARS-CoV-2 облегчает бактериемию, которая, в свою очередь, потенциирует вирусемию. Таким образом, инфекционные агенты «маскируют» друг друга, что объясняет отсутствие характерного для инфицирования микоплазмой лейкоцитоза, сокращение инкубационного периода и трудности выявления SARS-CoV-2 при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7,26,32].

В исследованиях L. Qin было показано, что разные виды микоплазм способны ингибировать активность Т- и В- лимфоцитов, деление и пролиферацию лимфоидных клеток, ослабляя иммунный ответ, и, тем самым обеспечивая себе персистирование в организме больного [6,27]. Кроме того, *T. Ipoutcha* с коллегами обнаружили, что M. pneumoniae, M. genitalium, M. hominis, M. penetrans, U. urealyticum и U. parvum, не имеют системы защиты клетки от инородной генетической информации (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR). Это позволяет предположить возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 микоплазм человека. Недоступность вируса для иммунного ответа и его дальнейшая инвазия объясняется нахождением его внутри микоплазмы, как в своеобразном чехле [7,18].

Британские ученые провели исследование 3834 пациентов с *COVID-19* с сопутствующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией. Ассоциированная бактериальная инфекция обнаружилась у 7% госпитализированных, тогда как среди лечившихся в отделениях интенсивной терапии 14%. Наиболее распространенными были определены *Mycoplasma pneumonia* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), и *Haemophilus influenzae* (12%). У четырех пациентов была выявлена *Klebsiella pneumoniae*. Общее количество больных с сопутствующей вирусной инфекцией 3%, с преобладанием респираторно – синцитиального вируса (16,9%) и гриппа A (15,5%). В трех исследованиях были идентифицированы четыре грибковых патогена родов *Candida* и *Aspergillus* [20].

Согласно исследованиям, проведённым в Российской Федерации с марта по май 2020 года, из 1204 пациентов с *COVID-19* у 433 (35,96%) зафиксиро-

ваны положительные результаты анализов на бактериальные агенты. Возможно, полученные данные определяют также варианты вторичной бактериальной пневмонии, осложнение заболевания, а не только сопутствующие бактериальные инфекции [8].

При обследовании с марта по апрель 2020 года 92 взрослых пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии одной из больниц Франции по поводу острой дыхательной недостаточности на фоне пневмонии SARS-CoV-2 26 человек (28%) были коинфицированы бактериальными патогенами. Распределение 32 видов бактерий, выделенных из культуральных и/или респираторных ПЦР, было следующим: метициллин – чувствительный Staphylococcus aureus 31%, Haemophilus influenzae 22%, Streptococcus pneumoniae 19%, Enterobacteriaceae 16%, Pseudomonas aeruginosa 6%, Moraxella catarrhalis 3% и Acinetobacter baumannii 3% [11].

Исследование, проведенное с января по февраль 2020 года в больнице Тунцзи (Ухань, Китай), показало, что из 93 пациентов с COVID-19 44 были коинфицированы вирусом гриппа А, двое - вирусом гриппа В, один - аденовирусом и один - парагриппом. Сезонность гриппа провоцирует увеличение пациентов с данным видом коинфекции, поэтому её клинические исследования, особенно у пациентов с тяжелыми формами, необходимы в глобальном масштабе. Исследования различных регионов, рас, возрастных групп и штаммов гриппа помогут более точно выявить эпидемиологические и клинические характеристики пациентов с коинфекцией. Также исследования в более крупной когорте будут способствовать выяснению, является ли данная ассоциация патогенов причиной высокого риска тяжелых форм и смертности от новой коронавирусной инфекции [12,16,24].

Согласно временным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11, при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции, таких как повышение уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз >  $12 \times 10^9$ /л, повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% назначается антибактериальная терапия. Выбор антибиотиков и способа их введения основывается на тяжести состояния больного, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики [2].

Длительное применение антибиотиков вызывает явления дисбактериоза, что провоцирует дальнейшее развитие грибковой суперинфекции, ограниченные и генерализованные грибковые заболевания. При ограниченных микозах поражаются слизистые оболочки полости рта, глотки и гортани. При генерализованных грибковых заболеваниях поражаются

слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта и внутренних органов [гриб 9]. Эти заболевания в основном вызываются дрожжеподобными грибами Candida albicans (более 90% поражений), которые обитают на слизистых оболочках полости рта и глотки, однако увеличивается доля C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis и C. krusei, C. Auris – важных патогенов кровотока при ослабленном иммунитете человека. Эти возбудители часто резистентны к противогрибковым лекарственным средствам и способны вызывать вспышки внутрибольничного кандидоза [1,4,28].

Активация противовирусного иммунитета, необходимая в борьбе с SARS-CoV-2, вносит вклад в развитие формы воспаления, способствующей грибковому патогенезу. Тяжелая форма болезни ведёт к повреждению лёгочного эпителия, что может стать предрасполагающим фактором риска легочного аспергиллёза. В нескольких исследованиях, проведенных в Китае, сообщается о высокой частоте инфекций Aspergillus среди пациентов с COVID-19 (23,3%), образцы мазка из горла дали положительный результат на Aspergillus spp. и были зарегистрированы как коинфекция Aspergillus [9,13,19,29]. В другом исследовании, также проведенном в Китае, было зарегистрировано, что 27% пациентов с COVID-19 имели как коинфекцию аспергиллёз. Но в этих исследованиях не использовались стандартизированные диагностические алгоритмы для выявления и определения ковид - ассоциированного легочного аспергиллёза (САРА). Диагностика легочного аспергиллёза является сложной задачей, так как культура имеет ограниченную чувствительность, а тестирование на галактоманнан золотой стандарт – является малодоступным в Китае. Вероятно, что, часть из зарегистрированных показателей, занижают реальный процент инвазивного лёгочного аспергиллёза у пациентов с COVID-19, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии, тогда как другие показатели могут быть завышенными из - за потенциально неправильной интерпретации колонизации Aspergillus в верхних дыхательных путях как инфекции Aspergillus. [33,36]. Ярким примером стало исследование, проведенное во Франции, когда посевы и серологические анализы были отрицательными для исходных респираторных образцов и стали положительными только после смерти пациента [9,33].

Большое количество коинфицированных Aspergillus выявлено в Индии с начала лета 2021 года [31]. Патогенами CAPA чаще являются Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus terreusu Aspergillus calidoustus. Гистопатология инвазивного трахеобронхита Aspergillus у больных с тяжелыми формами COVID-19 доказывает образование язв трахеи с тканевой инвазией гиф Aspergillus, но без ангиоинвазии, что является существенным отличием от коинфекции с тяже-

лым гриппом, где таковая наблюдается в раннем периоде [5]. *CAPA* наблюдается, в основном, у механически вентилируемых пациентов (до 33%), показатели смертности для которых также намного (до 74%) выше, чем у тяжелобольных пациентов с *COVID-19* без данной коинфекции. Отмечается повышенный риск развития *CAPA* при применении кортикостероидов, необходимых остановки синдрома цитокинового шторма при тяжелых формах *COVID-19*. Также причиной высокого уровня инвазии данного патогена указывается большое число больных неконтролируемым сахарным диабетом в Индии [31].

На сегодняшний день описаны два механизма, объясняющие развитие САРА. Согласно первому, при реакции иммунной системы на SARS-CoV-2 происходит высвобождение ассоциированных с опасностью молекулярных паттернов (Damage associated molecular pattern, DAMP), сигнальных молекул, высвобождаемых поврежденными клетками, выступающими эндогенными импульсами, способствующими обострению иммунного и воспалительного ответов, ведущих к повреждению легких. DAMPs также регулируют воспаление и при грибковых заболеваниях. Установлена интеграция с Toll-подобными рецепторами (Toll-Like Receptor, TLR) для генерации и усиления воспалительной реакции при экспериментальном аспергиллезе. Данная гипотеза объясняет грибковый патогенез в условиях воспаления у пациентов с COVID-19, и указывает нацеливание на DAMP как потенциальную иммуномодулирующую стратегию при САРА.

Второй из предлагаемых механизмов связан с побочными эффектами путей распознавания, необходимых для активации противовирусного иммунитета, которые, тем не менее, способствуют возникновению воспалительной среды, благоприятствующей вторичным инфекциям. SARS-CoV-2 распознается TLR4 и TLR3, что усиливается в присутствии Aspergillus spp., активирующего TLR4 расщепление фибриногена. Вероятно, что SARS-CoV-2может вызывать в значительной степени перекрывающиеся сигнальные пути к продукции воспалительных цитокинов [9,33].

Оптимальный диагностический алгоритм для диагностики *CAPA* пока не выработан, но предполагается, что, приоритетными для определения высокоэффективной терапевтической тактики у пациентов с *CAPA* должны стать персонализированные подходы к иммунотерапии.

Таким образом, хотя данные обзора литературы показывают не слишком высокий процент коинфицирования больных *COVID-19*, но рост разнообразия патогенов подчеркивает необходимость уделить большее внимание данному направлению исследования. Коинфекция *COVID-19* с различными бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами представляет серьезную проблему в период пандемии, оказывая большое влияние на прогрессирование и прогноз заболевания, особенно у пациентов

с тяжелой формой, что может привести к увеличению потребности в интенсивной терапии, лечению антибиотиками, а также росту смертности. Накопление клинических данных о коинфекции SARS-CoV-2 необходимы для научно обоснованного лечения заболевания. Необходимо проведение масштабных исследований для оценки реальной распространенности и предикторов коинфекции, особенно у тяжелобольных пациентов.

#### Литература / References

- 1. Бурова С.А. Комплексный подход к терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта // Российский медицинский журнал. 2015. № 13. С. 760–762 / Burova SA. Kompleksnyy podkhod k terapii bol'nykh s kandidozom organov pishchevaritel'nogo trakta [An integrated approach to the treatment of patients with candidiasis of the digestive tract]. Ros-siyskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;13:760-2.
- 2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07. 05.2021). URL: http://nasci.ru/?id =40123&download=1 (дата обращения: 08.08.2021) / Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). Russian. Available from: http://nasci.ru/?id=40123&download=1 (cited: 08.08.2021).
- 3. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. Клиническая характеристика 1007 больных тяжёлой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. 2020. № 2. С. 21–29 / Glybochko PV, Fomin VV. Avdeev SN. Klinicheskaya kharakteristika 1007 bol'nykh tyazheloy SARS-CoV-2 pnevmoniey, nuzhdavshikhsya v respiratornoy podderzhke [Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020;2:21-9. Russian.
- 4. Климко Н.Н. Микозы скрытая угроза // Медицина экстремальных ситуаций. 2018.  $N^{\circ}$  20. С. 289–292 / Klimko NN. Mikozy skrytaya ugroza [Mycoses a hidden threat]. Meditsina ekstremal'nykh situatsiy. 2018;20:289-92. Russian.
- 5. Кубенский Г. Е. COVID-19-ассоциированный трахеобронхит Aspergillus: взаимодействие между вирусным тропизмом, защитой хозяина и грибковой инвазией // Наука и технологии. Сайт ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) Управления делами Президента РФ. URL: https://volynka.ru/Articles/Text/2612 (дата обращения 09.08.2021) / Kubenskiy GE. COVID-19-assotsiirovannyy trakheobronkhit Aspergillus: vzaimodeystvie mezhdu virusnym tropizmom, zashchi-toy khozyaina i gribkovoy invaziey. Nauka i tekhnologii. Sayt FGBU «Klinicheskaya bol'nitsa №1» (Volynskaya) Upravleniya de-lami Prezidenta RF [COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: Interaction between viral tropism, host defense and fungal invasion. Science and technology. Site of the Federal State Budgetary Institution "Clinical Hospital No. 1" (Volynskaya) of the Administrative Department of the President of the Russian Federa-tion.]. Russian. Available from: https://volynka.ru/Articles/Text/2612 (Cited 2021 Aug 09).
- 6. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н., Кожевникова Г.М. Клиническая характеристика кожных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-COV-2 // Клиническая дерматология и венерология. 2020. № 3. С. 1–42 / Potekaev NN, Zhukova OV, Protsenko DN, Kozhevnikova GM. Klinicheskaya kharakteristika kozhnykh proyavleniy novoy koronavirus-noy infektsii COVID-19, vyzvannoy SARS-COV-2 [Clinical characteristics of cutaneous manifestations of the novel corona virus infection COVID-19 caused by SARS-COV-2]. Klinicheskaya derma-tologiya i venerologiya. 2020;3:1-42. Russian.
- 7. Чихирева Л.Н.,Черкашов А.М., Ли Е.Д., Чихирев О.А., Беленков Ю.Н. Вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 с микоплазмой как одна из возможных причин тяжелых форм COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 7. С. 143-151 / Chikhireva LN, Cherkashov AM, Li ED, Chikhirev OA, Belenkov YuN. Virusno-bakterial'naya assotsiatsiya SARS-CoV-2 s mikoplazmoy kak odna iz vozmozhnykh prichin tyazhelykh form COVID-19 [The viral and bacterial association of SARS-CoV-2 with mycoplasma

as one of the possible causes of severe forms of COVID-19]. Eksperi-mental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020;7:143-51. Russian.

- 8. Шаров К.С. Случаи пневмонии, связанной с SARS-CoV-2, в картине пневмонии в России в марте-мае 2020 г.: вторичная бактериальная пневмония и сопутствующие вирусные инфекции // J Glob Health. 2020. Т. 10, №2. С. 020504. DOI:10.7189/jogh.10.-020504 / Sharov KS. Sluchai pnevmonii, svyazannoy s SARS-CoV-2, v kartine pnevmonii v Rossii v marte-mae 2020 g.: vtorichnaya bakterial'naya pnevmoniya i soputstvuyushchie virusnye infektsii [SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections]. J Glob Health. 2020;10(2):020504. DOI:10.7189/jogh.10.-020504. Russian.
- 9. Arastehfar A., Carvalho A., Frank L. van de Veerdonk, Jenks J.D., Koehler P., Krause R., Cornely O.A., Perlin D. S., Lass-Flörl C., Hoenigl M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) From Immunology to Treatment // J. Fungi. 2020. Vol. 6, N2. P. 91 / Arastehfar A, Carvalho A, Frank L van de Veerdonk, Jenks JD, Koehler P, Krause R, Cornely OA, Perlin DS, Lass-Flörl C, Hoenigl M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) From Immunology to Treatment. J. Fungi. 2020;6(2):91.
- 10. Casas C., Catala A., Carretero Hernandez G., Rodriguez Jimenez P., Fernandez Nieto D., Navarro Fernandez I., Ruiz Villaverde R., Falkenhain Lopez D., Llamas Velasco M., Garcia Gavin I., Banjandres O., Gonzalez Cruz C., Morillas Lahuerta V., Cubiro X., Figueras Nart I., Selda Enriquez G., Romani J., Fusta Novell X., Melian Olivera A., Roncero Riesco M., Burgos Blasco P., Sola Ortigosa J., Feito Rodriguez M., Garcia Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // British journal of dermatology. 2020. Vol. 183. P. 71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163 / Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, Rodriguez Jimenez P, Fernandez Nieto D, Navarro Fernandez I, Ruiz Villaverde R, Falkenhain Lopez D, Llamas Velasco M, Garcia Gavin J, Baniandres O, Gonzalez Cruz C, Morillas Lahuerta V, Cubiro X, Figueras Nart I, Selda Enriquez G, Romani J, Fusta Novell X, Melian Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, Garcia Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British journal of dermatology. 2020;183:71-7. DOI:10.1111/bjd.19163.
- 11. Contou D., Claudinon A., Pajot O., Micaëlo M. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU// Annal of Intensive Care. 2020. Vol. 10. P. 119. DOI: 10.1186/s13613-020-00736-x / Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Annal of Intensive Care. 2020;10:119. DOI: 10.1186/s13613-020-00736-x. Russian.
- 12. Chen X., Liao B. The microbial coinfection in COVID-19 // Applied Microbiology and Biotechnology. 2020. Vol. 104. P. 7777–7785 / Chen X, Liao B. The microbial coinfection in COVID-19. Applied Microbiology and Biotechnology. 2020;104:7777-85.
- 13. Day J.W., Fox T.A., Halsey R., Carpenter B., Kottaridis P.D. IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement // Br. J. Haematol. 2020 / Day JW, Fox TA, Halsey R, Carpenter B, Kottaridis PD. IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. Br. J. Haematol. 2020.
- 14. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // The New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720 / Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382:1708-20.
- 15. Hadi A., Werge M., Kristiansen K. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members // Pancreatology. 2020. Vol. 20, Issue 4. P. 665–667 / Hadi A, Werge M, Kristiansen K. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. Pancreatology. 2020;20(4):665-7.
- 16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. P. 497–506 / Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.
  - 17. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac Involvement in a

- Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiology. 2020. Vol. 5, N7. P. 819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096 / Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020;5(7):819-24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- 18. Ipoutcha T., Tsarmpopoulos I., Talenton V. Multiple Origins and Specifi c Evolution of CRISPR/Cas9 Systems in Minimal Bacteria (Mollicutes) // Evolutionary and genomic microbiology. 2019. Vol. 10. P. 2701 / Ipoutcha T, Tsarmpopoulos I, Talenton V. Multiple Origins and Specifi c Evolution of CRISPR/Cas9 Systems in Minimal Bacteria (Mollicutes). Evolutionary and genomic microbiology. 2019;10:2701.
- 19. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis // Thorax. 2015. Vol. 70. P. 270–277 / Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 2015:70:270-77.
- 20. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Shen L.W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Journal of infection. 2020. Vol. 81, Issue 2. P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046 / Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Shen LW. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of infection. 2020;81(2):266-75. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- 21. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // European Archives of Oto-rhino-laryngology. 2020. DOI 10.1007/s00405-020-05965-1/ Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. European Archives of Oto-rhino-laryngology. 2020. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- 22. Li H., Liu L., Zhang D. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // The Lancet. 2020. DOI: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/fulltext / Li H, Liu L, Zhang D. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet. 2020. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/fulltext.
- 23. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS- CoV-2 infection a review of immune changes in patients with viral pneumonia // Emerging Microbes and Infections. 2020. Vol. 9. P. 272–732 / Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS- CoV-2 infection a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerging Microbes and Infections. 2020;9:272–772
- 24. Ma S., Lai X., Chen Z., Tu S., Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China // International journal of infectious diseases. 2020. Vol. 96. P. 683–687 / Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. International journal of infectious diseases. 2020:96.683-7.
- 25. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurologi. 2020. Vol. 77, N6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127 / Mao L, Jin H, Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurologi. 2020;77(6):683-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- 26. Mazzoni A., Salvati L., Maggi L., Capone M., Vanni A., Spinicci M., Mencarini J., Caporale R., Peruzzit B. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent // The journal of clinical investigations. 2020. Vol. 130, N9. P. 4694–4703 / Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, Mencarini J, Caporale R, Peruzzit B. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. The journal of clinical investigations. 2020;130(9):4694-703.
- 27. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // Radiology. 2020. Vol. 296. P. E119–E120 / Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffi th B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. Radiology. 2020;296:E119-20.
- 28. Qin L., Chen Y., You X. Subversion of the Immune Response by Human Pathogenic Mycoplasmas// Microbial immunology. 2019.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 58-63

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 58-63

Vol. 10. P. 1934 / Qin L, Chen Y, You X. Subversion of the Immune Response by Human Pathogenic Mycoplasmas. Microbial immunology. 2019:10:1934.

- 29. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A.H. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing // Clinical Infection Dis. 2020. Vol. 6, N3. P. 163 / Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes AH. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clinical Infection Dis. 2020;6(3):163.
- 30. Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids// International Immunopharmacology. 2020. Vol. 84. P. 106560 / Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. International Immunopharmacology. 2020;84:106560 / Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. International Immunopharmacology. 2020;84:106560.
- 31. The Times of India. 2021. June. URL: https://timesofindia.in-diatimes.com/2021/6/17/archivelist/year-2021,month-6,starttime-44364.cms / The Times of India. 2021. June. Available from: https://timesofindia.indiatimes.com/2021/6/17/archivelist/year-2021,month-6,starttime-44364.cms.
  - 32. Waites K.B., Xiao L., Liu Y., Balish M.F., Atkinson T.P. Myco-

- plasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond // Clinical Microbiology Reviews. 2017. Vol. 30, N3. P. 747–809 / Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. Clinical Microbiology Reviews. 2017;30(3):747-809
- 33. Wang J., Yang Q., Zhang P., Sheng J., Zhou J., Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series // Crit Care. 2020. Vol. 24. P. 299 / Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series. Crit Care. 2020;24:299.
- 34. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // The Lancet Respiratory Medicine. 2020. Vol. 8, N5. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 / Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):475-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 35. Zeng J., Liu Y., Yuan J. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights // Infection. 2020. Vol. 125. P. 259–265 / Zeng J, Liu Y, Yuan J. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Infection. 2020;125:259-65.
- 36. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B., Zhu F., Zhu B., Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases // Virus. Res. 2020. Vol. 6, N2. P. 91 / Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, Zhu F, Zhu B, Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus. Res. 2020;6(2):91.

#### Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. № 3. С. 58-63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63.

#### Bibliographic reference:

Chestnova TV, Podshibiakina AS. Assotsiatsiya SARS-CoV-2 s bakterial'nymi, virusnymi i gribkovymi patogenami kak vozmozhnaya prichina tyazhelykh form COVID-19 (obzor literatury) [Association of SARS-CoV-2 with bacterial, viral and fungal pathogens as a possible cause of severe forms of COVID-19 (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:58-63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63. Russian.

### Раздел III

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

#### **Section III**

### PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 577.322.9 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67

# КОМПЛЕКС ЦИТОХРОМА С С КАРДИОЛИПИНОМ. ЧАСТЬ 1. ЦИТОХРОМ С И КАРДИОЛИПИН (обзор литературы)

#### Л.А. РОМОДИН

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

Аннотация. Проблема запрограммированной гибели клеток занимает всё большее место в научном мире. Известно несколько механизмов запрограммированной клеточной гибели, при некоторых из которых ключевую роль при запуске данного процесса играет перекисное окисление липидов. Таковыми являются ферроптоз и апоптоз по митохондриальному пути. При этом основополагающую роль при последнем играет цитохром C, один из переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, который в цитозоле способствует олигомеризации фактора активации апоптотических протеаз (APAF1), что в итоге приводит к развитию касакада апоптотических реакций. Однако, помимо этого, цитохром C перед разрушением мембран митохондрий ещё в межмембранном пространстве может участвовать и в их разрушении за счёт катализа липопероксидазной реакции. Свойства фермента-пероксидазы цитохром C приобретает при изменении его конформации, происходящей при его связывании с кардиолипином — основополагающим фосфолипидом внутренней мембраны митохондрий. Настоящий обзор посвящён структуре и пероксидазной функции комплекса цитохрома C с кардиолипином. В первой его части приводятся сведения о веществах, его составляющих — цитохроме C и кардиолипине. Во второй части будут описаны строение комплекса цитохрома C с кардиолипином и механизм его пероксидазной активности.

Ключевые слова: цитохром С, кардиолипин, комплекс цитохрома С с кардиолипином, апоптоз, пероксидаза.

# CYTOCHROME C-CARDIOLIPIN COMPLEX. PART 1. CYTOCHROME C AND THE CARDIOLIPIN (literature review)

#### L.A. ROMODIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin», Akademik Skryabin Str., 23, Moscow, 109472, Russia, e-mail: rla2904@mail.ru

**Abstract.** In the modern scientific world, the problem of programmed cell death occupies an increasing place. Several mechanisms of programmed cell death are known, in some of which the important role is played by lipid peroxidation, in starting this process. These are ferroptosis and apoptosis by the mitochondrial pathway. At the same time, as far as the latter is concernd the fundamental role in it is played by cytochrome c. It is one of the electron carriers in the mitochondrial respiratory chain, which contributes to the oligomerization of the apoptotic protease activation factor (APAF1), in the cytosol. APAF1 ultimately leads to the development of apoptotic reactions cascade. At the same time, cytochrome c can participate in the mitochondrial membranes destruction due to the catalysis of the lipoperoxidase reaction, before the destruction of mitochondrial membranes in the intermembrane space. The properties of the enzyme-cytochrome c peroxidase, acquires with the change of its conformation, which occurs simultaneously with its binding to cardiolipin that is the fundamental phospholipid of the inner mitochondria membrane. This review focuses on the peroxidase structure and function of the cytochrome c-cardiolipin complex. The first part provides the information on the substances that make up it. There are the cytochrome c-cardiolipin. In the second part, the structure of the cytochrome c-cardiolipin with and the mechanism of its peroxidase activity will be described.

**Keywords:** cytochrome *c*, cardiolipin, cytochrome *C*–cardiolipin complex, apoptosis, peroxidase

**Цитохром** C (ЦитC) является шаровидным гемопротеином, массой немного большей, чем 12 кДа, в его состав у разных видов входит от 94 до 114 амино-

кислотных остатков [9]. На момент начала 3-го десятилетия XXI века установлены 4 канонические функции ЦитС в клетках высших животных:

- 1) Перенос электронов в митохондриальной дыхательной цепи с комплекса III на комплекс IV за счёт изменения степени окисления гемового железа с +3 на +2 на III комплексе и с +2 на +3 на IV комплексе.
- 2) Окисление супероксидного радикала до молекулярного кислорода, выполняемое окисленной формой белка по реакции:

$${}^{\bullet}O_2^- + \coprod umC(Fe^{3+}) \rightarrow O_2 + \coprod umC(Fe^{2+})$$

Таким образом, окисленная форма Цит*С* выступает в качестве антиоксиданта, предотвращающего воздействие супероксида на клетку [2].

- 3) Катализ реакций ПОЛ, осуществляемый ЦитС, находящимся в комплексе с митохондриальным фосфолипидом кардиолипином [2]. Это приводит к нарушению целостности митохондриальной мембраны и возможности попадания свободного ЦитС в цитозоль наряду с другими проапоптотическими факторами. Данная функция будет рассмотрена подробнее ниже.
- 4) Участие в развитии апоптоза через активацию инициаторной каспазы-9 в цитоплазме в результате формирования апоптосомы при связывании ЦитС с Apaf-1. Это связывание в наибольшей степени обусловлено аминокислотными остатками Gly56, Lys72, Pro76, Ile81 [21]. При рассмотрении данной функции также стоит заметить, что в цитозоле цитохром С может связываться не только с Apaf-1: взаимодействие цитоплазматического белка теплового шока 27 с ЦитС способно заблокировать индукцию апоптоза [9] таким образом, видимо, проявляется один из способов защиты клетки от нежелательного апоптоза.

Две последние, проапоптотические функции, видимо, вносят значительный вклад в процесс старения организма: так, по сообщению авторов [11], нокдаун гена, кодирующего данный белок, при сохранении экспрессии других генов у круглого червя Caenorhabditis elegans значительно увеличивал продолжительность жизни. Данный результат, в целом, хорошо укладывается в теорию феноптоза (и теорию антагонистической плейотропии, предполагающей выполнение продуктами экспрессии одного гена жизненно важных функций и функций по реализации программы гибели организма [7,14], как части теории феноптоза), говорящую, что в генетической программе заложено и программирование смерти, реализация которого происходит за счёт систем самого организма [4,10,19]. Указанный результат вовсе не означает, что выключение гена ЦитС – залог увеличения продолжительности жизни, т.к. у авторов [11] экспериментальной моделью выступала нематода, а у всех представителей этого таксона роль аэробного метаболизма в поддержании жизнедеятельности организма либо мала, либо отсутствует вовсе [5]. А у подавляющего большинства животных именно аэробный метаболизм, работающий в том числе за счёт экспрессии гена ЦитС (благодаря его участию в переносе электронов в респираторной цепи), играет основополагающую роль в поддержании жизни.

Апопротеин ЦитС кодируется геном *CYCS* (у млекопитающих), локализованном в ядерной ДНК,

несмотря на то, что сам ЦитС – митохондриальный белок. По данным базы *HGNC* у человека указанный ген локализован в 3-й полосе 15-го участка короткого плеча 7-й хромосомы. Данный ген мономорфен [9]. А если сравнивать первичную аминокислотную последовательность этого белка у разных видов, то легко прийти к выводу, что ЦитС – консервативный белок: так первичные аминокислотные последовательности для данного белка у человека и дрожжей идентичны на 70%. Наибольшее различие между сиквенсом ЦитС разных видов наблюдается среди аминокислот, которые находятся на поверхности белковой глобулы и участвуют в связывании с кардиолипином [9].

У абсолютного большинства видов в последовательности аминокислот в ЦитС совпадают остатки: Cys14, Cys17, His18, Gly29, Gly41, Pro30, Gly41, Asn52, Trp59, Tyr67, Leu68, Pro71, Pro76, Thr78, Met80 u Phe82 [9]. При этом особенно консервативен «карман связывания гема». В нём ключевую роль играют остатки Cys14 и Cys17, необходимые для тиоэфирной связи с гемом. Остатки His18 и Met80 координируют гем по оси [2,9], обеспечивая соответствующий окислительно-восстановительный потенциал для переноса электрона на цитохром С-оксидазу в дыхательной цепи (E°=260 мВ) [9]. Остальные четыре связи железа заняты четырьмя атомами азота порфиринового кольца гема [2]. Остаток Туг67 также образует водородную связь к железосерной связи аминокислотного остатка Met80 с гемом [9] - это необходимо для обеспечения переноса электрона при выполнении главной канонической функции данного белка [12]. Важная роль Туг67 подчёркивается его присутствием в подавляющем большинстве вариантов ЦитС.

Необходимо заметить, что гем нативного свободного ЦитС почти полностью находится внутри белковой глобулы, и лишь небольшая его часть доступна для взаимодействия с растворителем [9]. Часть гема, доступная для растворителя, окружена заряженными остатками аргинина и лизина, создающими вокруг неё гидрофильное микроокружение; видимо это способствует такому положению каталитического центра, при котором перенос электронов между ІІІ и ІV комплексами митохондриальной дыхательной цепи будет происходить наиболее эффективно [9].

Фолдинг ЦитС осложнён наличием у него гема, что вызвано его гидрофобностью и способностью железа участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, а кислотные и щелочные значения *pH* среды способствуют различным способам протекания фолдинга этого белка [9]. На данный момент известно, что апопротеин синтезируется в цитоплазме, а затем шапероны доставляют его в межмембранное пространство митохондрий, где к апопротеину присоединяется простетическая группа – железосодержащий гем типа *c*. Созревание цитохрома *C* включает модификацию гема под действием голо-цитохром-*C*-синтетазы, в результате чего гем и занимает «нужное» место в белке. Процесс фолдинга цитохрома *C* 

включает в себя строго последовательное сворачивание каждой из пяти единицы фолдинга — фолдона [9]. А начальная фаза фолдинга цитохрома С обусловлена образованием водородных связей на специфических спиралевидных участках. Схема фолдинга ЦитС приведена на рис. 1°. При фолдинге происходит последовательное уменьшение и увеличение энтропии белковой молекулы, поэтому такой механизм фолдинга получил название от авторов [9] воронкообразного.

Зрелый нативный ЦитC состоит из пяти спиралевидных блоков, связанных так называемыми  $\Omega$ (омега)-петлями. При этом участки высокоупорядоченной вторичной структуры почти отсутствуют; в лошадином цитохроме C они есть лишь на небольших фрагментах, представленных аминокислотными остатками 37-40 и 57-59. Эти участки, расположенные антипараллельно, формируют двуцепочечный  $\beta$ -лист, поддерживаемый тремя межцепными водородными связями [9]. Весьма схожие элементы вторичной структуры обнаружены и в результате анализа человеческого варианта G41S [13] (мутантный цитохром C, в котором в положении 41 от N-конца остаток глицина заменён на остаток серина) и варианта изо-1 цитохрома C дрожжей [9].

Также необходимо отметить, что под действием метанола происходит быстрое изменение вторичной структуры ЦитС. Эти изменения приводят к снижению поглощения в области 695-700 нм, характерного для координационной связи гемового железа с атомом серы в *Met80*, в результате её разрыва [1]. Однако при помещении разрушенного метанолом ЦитС в водную среду, его вторичная структура восстанавливалась [3].

Поскольку ЦитС находится в межмембранном пространстве, то вполне логично, что он имеет высокое сродство к фосфолипидам мембран. При физиологических значениях рН ЦитС обладает общим зарядом, равным +8, при том, что значение изоэлектрической точки у данного белка лежит в диапазоне между 10,2 и 10,5. Такой заряд белковой глобулы способствует её электростатическому связыванию с отрицательно заряженными головками молекул кардиолипина [9].

Авторы [9] говорят о нескольких сайтах связывания фосфолипидов: сайт A включает в себя остатки лизина в положениях 72, 73, 86 и 87; сайт C состоит из одного остатка — Asn52; сайт L включает в себя аминокислотные остатки лизина в положениях 22, 25, 27 и гистидина в положениях 26 и 33. Сайты A и L взаимодействуют с липидами в основном за счёт электростатических взаимодействий; сайт C участвует в образовании с ними водородных связей [9]. Расположение этих сайтов связывание указано на рис. 2.

**Кардиолипин.** Кардиолипин (1,3-бис(sn-3'-фосфатидил)-sn-глицерин) относится к классу глицерофосфолипидов, встречается у эукариот и бактерий, но не обнаружен у архей (вместо него у них имеются его аналоги), структурная формула данного фосфоли-

пида приведена на рис. 3. *Кардиолипин* (КЛ) находится практически исключительно в составе внутренней мембраны митохондрий [6], что позволяет сделать вывод о том, что он был бактериальным фосфолипидом, включённым в состав эукариотической клетки вместе с предком митохондрий, согласно теории симбиотического происхождения эукариот [20].

По своей химической структуре КЛ представляет соединение, в котором две молекулы фосфатидной кислоты через фосфат связаны посредством одной молекулы глицерина. Благодаря такой структуре кардиолипин способен формировать в мембране локальные микродомены, что необходимо для формирования изогнутых крист митохондрий [6].

В КЛ эукариот, в сравнении с прокариотическим, ацильные цепи длиннее и более ненасыщенны. В митохондриях высших эукариот в составе КЛ преобладают моно- и диненасыщенные ацильные группы, а вот у дрожжей Saccharomyces cerevisiae весомую долю составляет тетраолеилкардиолипин. У рыбок Brachidanio rerio (zebrafish) в составе КЛ преобладают докозагексаеновая, стеариновая и олеиновая кислоты, у многих моллюсков – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, причём у морского гребешка Pecten maximus, голубой мидии Mytilus edulis и устрицы Crassotrea gigas среди весьма весомую долю занимает тетрадокозагексаенилкардиолипин. У приматов и грызунов преобладают докозагексаеновая, линолевая и олеиновая кислоты [6].

Необходимо указать, что у млекопитающих ацильный состав КЛ в разных тканях существенно отличается, и молекулярная асимметрия ацилов (различие местоположения заместителей) ярко выражена. Содержание кардиолипина среди других фосфолипидов в тканях пропорционально их катаболической активности: в сердце он составляет примерно 12-15%, в почках - 6-7%, печени - 5-6%, семенниках - 2-3%, в центральной нервной системе - 1-2% [6], а в поперечно-полосатой мускулатуре – до 20% [8]. Ацильный состав КЛ в разных тканях также напрямую зависит от интенсивности диссимиляции: чем она выше, тем больше содержится ненасыщенных алифатических групп. Так, к примеру, семенники имеют высокую долю тетрапальмитаткардиолипина, а вот в сердце преобладает линолевая кислота, причём, по данным, 80% сердечного кардиолипина у человека приходится на тетралиноилкардиолипин; если говорить о КЛ головного мозга, то его состав видоспецифичен [6].

КЛ выполняет такие важнейшие функции, как белковый транспорт и обеспечение условий для проницания ионов через мембрану, он участвует в процессах клеточного сигналинга, являясь критической мишенью для действия митохондриальных АФК [17]. КЛ можно в некоторой степени является кофактором АТФ-синтазы: авторы [15] показали, что из 37 ассоциированных с АТФ-синтазой молекул фосфолипидов

\_

<sup>\*</sup> Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

25 — это кардиолипин. Установлено, что при полном отсутствии кардиолипина в клетках нарушается синтез глутатиона [18] и работа белков, содержащих Fe-S-кластеры, таких как митохондриальные аконитаза, сукцинатдегидрогеназа и убихинол-цитохром C-оксидоредуктаза и цитозольные ферменты сульфитредуктаза и изопропилмалатизомераза [16].

#### Литература / References

- 1. Викулина А.С., Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Комплекс цитохрома C с кардиолипином в неполярном окружении // Биохимия. 2015. Т. 80, № 10. С. 1573–1578. / Vikulina AS, Alekseev AV, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Kompleks citohroma C s kardiolipinom v nepolyarnom okruzhenii [Cytochrome C-cardiolipin complex in a nonpolar environment]. Biohimiya. 2015;80(10):1573–78. Russian.
- 2. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома C с кардиолипином. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, № 10. С. 1391–1404 / Vladimirov JuA, Proskurnina EV, Alekseev AV. Molekuljarnye mehanizmy apoptoza. Struktura kompleksa citohroma C s kardiolipinom [Molecular mechanisms of apoptosis. Structure of the cytochrome C complex with cardiolipin. Review]. Obzor. Biohimija. 2013;78(10):1391–404. Russian.
- 3. Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А., Шангин С.В., Владимиров Г.К., Лысенко Н.П., Демихов Е.И. Изохинолизиновые производные кумарина в качестве активаторов хемилюминесценции в реакциях липидной пероксидации // Биофизика. 2020. Т. 65, № 4. С. 680–690 / Romodin LA, Vladimirov YuA, Shangin SV, Vladimirov GK, Lysenko NP, Deminov EI. Izohinolizinovye proizvodnye kumarina v kachestve aktivatorov hemilyuminescencii v reakciyah lipidnoj peroksidacii [Isoquinoline Coumarin Derivatives as Chemiluminescence Activators in Reactions of Lipid Peroxidation]. Biofizika. 2020;65(4):680-90. Russian.
- 4. Скулачёв В.П. Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? // Биохимия. 2012. Т. 77, № 7. С. 863–868 / Skulachyov VP. Chto takoe «fenoptoz» i kak s nim borot'sya? [What is "phenoptosis" and how to fight it?]. Biohimija. 2012;77(7):863-68. Russian.
- 5. Чесунов А.В. Биология морских нематод. М.: ЛитРес, 2017. 369 c. / Chesunov AV. Biologiya morskih nematod [Biology of marine nematodes]. Moscow: LitRes; 2017. Russian.
- 6. Шиловский Г.А., Путятина Т.С., Ашапкин В.В., Ямскова О.В., Любецкий В.А., Сорокина Е.В., Шрам С.И., Марков А.В., Высоких М.Ю. Биологическое разнообразие кардиолипина и его ремоделирование при окислительном стрессе и возрастных патологиях // Биохимия. 2019. Т. 84,  $\mathbb{N}^2$  12. С. 1815-31/8hlovskij GA, Putyatina TS, Ashapkin VV, YAmskova OV, Lyubeckij VA, Sorokina EV, Shram SI, Markov AV, Vysokih MYu. Biologicheskoe raznoobrazie kardiolipina i ego remodelirovanie pri okislitel nom stresse i vozrastnyh patologiyah [Biological diversity and remodeling of cardiolipinat the oxidative stress and agejrelated pathologies]. Biohimija. 2019;84(12):1815-31. Russian.
- 7. Byars S.G., Voskarides K. Antagonistic Pleiotropy in Human Disease // J Mol Evol. 2020. Vol. 88, Iss. 1. P. 12–25 / Byars SG, Voskarides K. Antagonistic Pleiotropy in Human Disease. J Mol Evol. 2020;88(1):12-25.
- 8. Fajardo V.A., Mikhaeil J.S., Leveille C.F., Saint C., LeBlanc P.J. Cardiolipin content, linoleic acid composition, and tafazzin expression in response to skeletal muscle overload and unload stimuli // Sci Rep. 2017. Vol. 7, Iss. 1. P. 2060 / Fajardo VA, Mikhaeil JS, Leveille CF, Saint C, LeBlanc PJ. Cardiolipin content, linoleic acid composition, and tafazzin expression in response to skeletal muscle overload and unload stimuli. Sci Rep. 2017;7(1):2060.
- 9. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tórtora V., Alvarez-Paggi D., Jemmerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome C: Structure, Function, and Detection // Biochemistry. 2016. Vol. 55. P. 407–428 / Hannibal L, Tomasina F, Capdevila DA, Demicheli V, Tórtora V, Alvarez-Paggi D, Jemmerson R, Murgida DH, Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome C: Structure, Function, and Detection. Biochemistry. 2016;55:407-28.

- 10. Jiang W., Wei Y., Long Y., Owen A., Wang B., Wu X., Luo S., Dang Y., Ma D.K. A genetic program mediates cold-warming response and promotes stress-induced phenoptosis in *C. elegans* // Elife. 2018. Vol. 7. / Jiang W, Wei Y, Long Y, Owen A, Wang B, Wu X, Luo S, Dang Y, Ma DK. A genetic program mediates cold-warming response and promotes stress-induced phenoptosis in *C. elegans*. Elife. 2018;7.
- 11. Lan J., Rollins J.A., Zang X., Wu D., Zou L., Wang Z., Ye C., Wu Z. Translational Regulation of Non-autonomous Mitochondrial Stress Response Promotes Longevity // Cell Rep. 2019. Vol. 28, Iss. 4. P. 1050–1062 / Lan J, Rollins JA, Zang X, Wu D, Zou L, Wang Z, Ye C, Wu Z. Translational Regulation of Non-autonomous Mitochondrial Stress Response Promotes Longevity. Cell Rep. 2019;28(4):1050-62.
- 12. Lan W., Wang Z., Yang Z., Ying T., Zhang X., Tan X., Liu M., Cao C., Huang Z.X. Structural basis for cytochrome *C* Y67H mutant to function as a peroxidase // PLoS One. 2014. Vol. 9, Iss. 9. P. e107305 / Lan W, Wang Z, Yang Z, Ying T, Zhang X, Tan X, Liu M, Cao C, Huang ZX. Structural basis for cytochrome *C* Y67H mutant to function as a peroxidase. PLoS One. 2014;9(9):e107305.
- 13. Liptak M.D., Fagerlund R.D., Ledgerwood E.C., Wilbanks S.M., Bren K.L. The proapoptotic G41S mutation to human cytochrome C alters the heme electronic structure and increases the electron self-exchange rate // J Am Chem Soc. 2011. Vol. 133, Iss. 5. P. 1153–1155 / Liptak MD, Fagerlund RD, Ledgerwood EC, Wilbanks SM, Bren KL. The proapoptotic G41S mutation to human cytochrome C alters the heme electronic structure and increases the electron self-exchange rate. J Am Chem Soc. 2011;133(5):1153–5.
- 14. Mitteldorf J. What Is Antagonistic Pleiotropy? // Biochemistry (Moscow). 2019. Vol. 84, Iss. 12. P. 1458–1468 / Mitteldorf J. What Is Antagonistic Pleiotropy? Biochemistry (Moscow). 2019;84(12):1458-68.
- 15. Muhleip A., McComas S.E., Amunts A. Structure of a mitochondrial ATP synthase with bound native cardiolipin // Elife. 2019. Vol. 8. / Muhleip A, McComas SE, Amunts A. Structure of a mitochondrial ATP synthase with bound native cardiolipin. Elife. 2019;8.
- 16. Patil V.A., Fox J.L., Gohil V.M., Winge D.R., Greenberg M.L. Loss of cardiolipin leads to perturbation of mitochondrial and cellular iron homeostasis // J Biol Chem. 2013. Vol. 288, Iss. 3. P. 1696–1705 / Patil VA, Fox JL, Gohil VM, Winge DR, Greenberg ML. Loss of cardiolipin leads to perturbation of mitochondrial and cellular iron homeostasis. J Biol Chem. 2013;288(3):1696-705.
- 17. Patil V.A., Greenberg M.L. Cardiolipin-mediated cellular signaling // Adv Exp Med Biol. 2013. Vol. 991. P. 195–213 / Patil VA, Greenberg ML. Cardiolipin-mediated cellular signaling. Adv Exp Med Biol. 2013-091-195-213
- 18. Patil V.A., Li Y., Ji J., Greenberg M.L. Loss of the mitochondrial lipid cardiolipin leads to decreased glutathione synthesis // Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2019. Vol. 1865, Iss. 2. P. 158542 / Patil VA., Li Y, Ji J, Greenberg ML. Loss of the mitochondrial lipid cardiolipin leads to decreased glutathione synthesis. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2019;1865(2):158542.
- 19. Walker R.F. On the Cause and Mechanism of Phenoptosis // Biochemistry (Moscow). 2017. Vol. 82, Iss. 12. P. 1462–1479 / Walker RF. On the Cause and Mechanism of Phenoptosis. Biochemistry (Moscow). 2017;82(12):1462-79.
- 20. Zhao D., Yu Y., Shen Y., Liu Q., Zhao Z., Sharma R., Reiter R.J. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 249 / Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:249.
- 21. Zhou M., Li Y., Hu Q., Bai X.C., Huang W., Yan C., Scheres S.H., Shi Y. Atomic structure of the apoptosome: mechanism of cytochrome *C*-and dATP-mediated activation of Apaf-1 // Genes Dev. 2015. Vol. 29, Iss. 22. P. 2349–2361 / Zhou M, Li Y, Hu Q, Bai XC, Huang W, Yan C, Scheres SH, Shi Y. Atomic structure of the apoptosome: mechanism of cytochrome *C* and dATP-mediated activation of Apaf-1. Genes Dev. 2015;29(22):2349-61.

#### Библиографическая ссылка:

Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 64–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67.

#### **Bibliographic reference:**

Romodin LA. Kompleks tsitokhroma C s kardiolipinom. Chast' 1. Tsitokhrom C i kardiolipin (obzor literatury) [Cytochrome C-cardiolipin complex. Part 1. Cytochrome C and the cardiolipin (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:64-67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 68-72

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 68-72

УДК: 577.152.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-68-72

# КОМПЛЕКС ЦИТОХРОМА С С КАРДИОЛИПИНОМ. ЧАСТЬ 2. СТРУКТУРА И ПЕРОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ (обзор литературы)

#### Л.А. РОМОЛИН

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

Аннотация. Проблема запрограммированной гибели клеток занимает всё большее место в научном мире. Известно несколько механизмов запрограммированной клеточной гибели, при некоторых из которых ключевую роль при запуске данного процесса играет перекисное окисление липидов. Таковыми являются ферроптоз и апоптоз по митохондриальному пути. При этом основополагающую роль при последнем играет цитохром C, один из переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, который в цитозоле способствует олигомеризации фактора активации апоптотических протеаз (APAFI), что в итоге приводит к развитию касакада апоптотических реакций. Однако, помимо этого, цитохром C перед разрушением мембран митохондрий ещё в межмембранном пространстве может участвовать и в их разрушении за счёт катализа липопероксидазной реакции. Свойства фермента-пероксидазы цитохром C приобретает при изменении его конформации, происходящей при его связывании с кардиолипином — основополагающим фосфолипидом внутренней мембраны митохондрий. Настоящий обзор посвящён структуре и пероксидазной функции комплекса цитохрома C с кардиолипином. В первой его части, опубликованной ранее, были приведены общие сведения о веществах, его составляющих — цитохроме C и кардиолипине. В этой, второй, части описаны строение комплекса цитохрома C с кардиолипином и механизм его пероксидазной активности.

Ключевые слова: цитохром С, кардиолипин, комплекс цитохрома С с кардиолипином, апоптоз, пероксидаза.

# CYTOCHROME C-CARDIOLIPIN COMPLEX. PART 2. STRUCTURE AND PEROXIDASE ACTIVITY (literature review)

#### L.A. ROMODIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin», Akademik Skryabin Str., 23, Moscow, 109472, Russia, e-mail: rla2904@mail.ru

**Abstract.** In the modern scientific world, the problem of programmed cell death occupies an increasing place. Several mechanisms of programmed cell death are known, in some of which the important role is played by lipid peroxidation, in starting this process. These are ferroptosis and apoptosis by the mitochondrial pathway. At the same time, as far as the latter is concerned the fundamental role in it is played by cytochrome C. It is one of the electron carriers in the mitochondrial respiratory chain, which contributes to the oligomerization of the apoptotic protease activation factor (APAF1), in the cytosol. APAF1 ultimately leads to the development of apoptotic reactions cascade. At the same time, cytochrome c can participate in the mitochondrial membranes destruction due to the catalysis of the lipoperoxidase reaction, before the destruction of mitochondrial membranes in the intermembrane space. The properties of the enzyme-cytochrome c peroxidase, acquires with the change of its conformation, which occurs simultaneously with its binding to cardiolipin that is the fundamental phospholipid of the inner mitochondria membrane. This review focuses on the peroxidase structure and function of the cytochrome C—cardiolipin complex. The first part of the article that was published earlier, contained the general information about the substances that the complex included, exactly cytochrome c and cardiolipin. This second part describes the structure of the cytochrome c and cardiolipin complex as well as the mechanism of its peroxidase activity.

**Keywords:** cytochrome *C*, cardiolipin, cytochrome *C*–cardiolipin complex, apoptosis, peroxidase.

Описание комплекса цитохрома С с кардиолипином. Связывание фосфолипидов с цитохромом С (ЦитС) обеспечивается наличием у них отрицательно заряженных групп, взаимодействующих с положительно заряженными остатками лизина на поверхности белка [8]. Любые анионактивные соединения, будь то кардиолипин или додецилсульфат-анион, осуществляют перезарядку ЦитС. Это приводит к конформационным изменениям, а затем – к разрыву координационной связи Fe···S(Met80) и как следствие – к активации пероксидазной активности ЦитС. При этом. Пероксидазная активность ЦитС появляется при разрыве связи Fe-Met80 – доказательством того служит то, что ЦитС, у которого в положении 80 метионин был заменён на аланин, проявлял пероксидазную активность и без образования комплекса с какими-либо фосфолипидами, а также переходил из митохондрий в цитоплазму и ядро. Аналогичное появление пероксидазной активности наблюдается и при замене Met80 на остаток лизина [8].

Структура комплекса цитохрома С с кардиолипином. Эффективность связывания КЛ с ЦитС также обусловлена его жирнокислотным составом: кардио-

липин, имеющий полиненасыщенные ацилы, связывается с белком более легко, чем содержащий мононенасыщенные [14]. По данным авторов обзора [8], ЦитС связывает КЛ следующим образом: две боковые цепи взаимодействуют с сайтами А и С, где они электростатически связываются с остатками лизинов в положениях 72, 78 и 86, относящимися к сайту A [14]. В сайте С же имеется гидрофобная «щель», идущая от поверхности белка к гему. Вторая боковая цепь стабилизируется благодаря водородной связи с Asn52. При этом происходит разрыв водородных связей между соседними остатками His26 и Pro44. Было показано, что при замене связи Fe...S(Met80) на Fe...S(Lys73) происходит увеличение объёма кармана гема, облегчая взаимодействие между кардиолипином и Asn52 в сайте связывания [8].

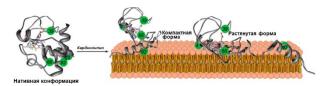


Рис. 1. Два варианта конформации цитохрома С в составе его комплекса с кардиолипином. Цифры отражают наиболее гибкие участки (позиции 4, 39, 66 и 92), помеченные при исследовании флуорофорами [8]

Авторы обзора [8] описывают две возможные конформации цитохрома *C* в составе его комплекса с кардиолипином: одна напоминает его нативную конформацию, а вторая – частично развёрнутую (рис. 1).

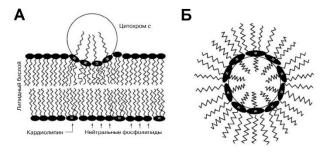


Рис. 2. Две альтернативные модели структуры комплекса цитохрома C с кардиолипином [3]. А. Цитохром C прикреплён к мембране за счёт электростатического взаимодействия с кардиолипином; Б. Наносфера комплекса цитохрома C с кардиолипином. Молекула цитохрома C в состоянии частично расплавленной глобулы окружена монослоем из молекул кардиолипина

Приведённая схема описывает изменения в конформации ЦитС при связывании с поверхностью липидного бислоя и является логическим продолжением концепции о «мембрано-связанном» КЛ (рис. 2A). Однако на кривых малоуглового рассеяния рентгеновских лучей наблюдались пики, соответствующие рефлексам первого, второго и третьего порядков, характерные для кубической кристаллической ячейки с гранью размером 11,2 нм [2] – в такую ячейку

может быть вписана сфера диаметром 11,2 нм. Авторы работы [13] назвали её наносферой. Скорее всего, она состоит из монослоя КЛ, окружающего глобулу ЦитС (Рис. 2Б) [2]. Монослой кардиолипина имеет среднюю толщину 2,8 нм. Учитывая размер двух монослоёв (5,4-5,8 нм) и диаметр всей рассматриваемой супрамолекулярной структуры (11,2 нм), диаметр ЦитС в составе этого комплекса оказывается равным 5,6 нм, что заметно больше диаметра свободной нативной его молекулы в водной среде ( $\approx$ 4 нм). Таким образом, глобулу внутри наносферы можно назвать «частично расплавленной» (в англоязычной литературе – термин «molten globule») [3].

Теперь представим в компактном виде основные признаки изменения конформации Цит С при образовании его комплекса с КЛ:

- 1. Появляется флуоресценция остатков тирозина (303 нм) и триптофана (330 нм), которая в нативном цитохроме *С* тушится в результате резонансного переноса энергии электронного возбуждения из-за близкого расположения этих остатков к гему [11].
- 2. Исчезает полоса поглощения на спектре ЦитС при 695-700 нм вследствие разрыва координационной связи между атомом железа в составе гема и атомом серы в составе остатка *Met80* [3].
- 3. Появляется пероксидазная активность, которую нативный Цит*C* не проявляет [3].
- 4. Уменьшается количество  $\alpha$ -спиралей и повышается количество  $\beta$ -структур. Это показано для комплексов цитохрома C с различными анионными липидами и в большей степени проявляется в окисленной форме (содержащей в геме  $Fe^{3+}$ ) белка, чем в восстановленной [3].

Образование вокруг молекулы ЦитС оболочки из молекул кардиолипина даёт возможность образовавшейся супрамолекулярной наночастице, имеющей гидрофобную поверхность, проникать в толщу липидного бислоя и осуществлять катализ липопероксидазной реакции, а также проходить сквозь мембраны [1], в том числе и в цитоплазму.

Однако заметим, что изменение конформации ЦитС, приводящее к появлению у него пероксидазной активности, происходит не только при его связывании с фосфолипидами, но также при изменении рН, возрастании ионной силы раствора и при нитровании остатка Туг74 [8]. По данным авторов [12], при мутации G41S в человеческом и мышином ЦитС наблюдается пероксидазная активность без разрыва связи Fe-Met80: данная мутация приводит к тому, что при связывании такой формы ЦитС с кардиолипином происходит изменение конформации петли апопротеина, содержащей аминокислотные остатки 40-57, и эти изменения улучшают доступ пероксида водорода и липидного субстрата к гему. Сходный эффект наблюдается и при мутации Ү48Н, обнаруженной у человека и дрожжей [8].

Формирование комплекса ЦитС с кардиолипином является обратимым процессом, и данная супрамолекулярная структура чувствительна к высокой ионной силе среды и окислению КЛ [8]. Авторами [10] установлено, что окисленный кардиолипин теряет способность к связыванию с ЦитС, что может приводить к распаду комплекса и росту количества свободного ЦитС, который после разрушения митохондриальных мембран, оказавшись в цитоплазме, начинает легко связываться с *Араf-1*.

Необходимо указать и на то, что комплекс ЦитС с кардиолипином (ЦитС-КЛ) может проявлять и антиапоптотические свойства. Авторы [5] сообщают о способности комплекса ЦитС, содержащего трёхвалентное железо, с КЛ превращать пероксинитрит в нитрат. Предполагается, что эта реакция становится возможна благодаря увеличению доступности гема после изменения конформации апопротеина в результате связывания с КЛ [6]. Повышение доступности гема также приводит к приобретению способности связывать молекулу угарного газа ЦитС, содержащим двухвалетное железо, при этом происходит резкое ингибирование пероксидазной активности белка [8]. Этим сопровождается и связывание молекулы оксида азота (II). Предполагается, что последнее помимо всего прочего, является функцией контроля выделения *NO* митохондриями [16].

Пероксидазная функция комплекса цитохрома С с кардиолипином. ЦитС нельзя считать классической пероксидазой по типу пероксидазы хрена, миелопероксидазы и т.п. ЦитС больше подойдёт термин «факультативная пероксидаза», обозначающий то, что данный белок в нативном состоянии не обладает пероксидазной активностью, а приобретает её лишь при определённых условиях. В живой клетке этим условием является его связывание с КЛ.

Активный центр классических пероксидаз очень схож с гемом ЦитС, однако имеется весьма важное отличие: у классических пероксидаз отсутствует одна координационная связь между гемовым железом и апопротеином, благодаря чему у железа остаётся одна свободная валентность, что и обуславливает их пероксидазную активность. У нативного ЦитС гемовое железо не имеет свободных валентностей, поэтому свободный ЦитС в физиологических условиях не имеет пероксидазной активности [3]. Однако само по себе разрушение железо-серной связи *Fe* ··· *S*(*Met80*) в молекуле ЦитС не обеспечивает проявления пероксидазной активности в той степени, которая присуща комплексу ЦитС-КЛ: разрыв 70% этих связей приводил только к лишь трёхкратному усилению пероксидазной активности, тогда как связывание с липосомами, содержащими кардиолипин, приводило к усилению пероксидазной активности восьмикратно по сравнению с нативным ЦитС. Таким образом, решающую роль в данном случае играет, по-видимому, взаимодействие с кардиолипином и специфическое изменение конформации ЦитC, описанное выше. По данным [8], значение пероксидазной активности коррелирует с долей молекул ЦитC, находящихся в «открытой конформации». При этом наибольшая пероксидазная активность комплекса ЦитC-КЛ наблюдалась при молярных соотношениях липид:белок в интервале от 20:1 до 100:1 [3].

В целом же, механизм специфического усиления пероксидазной активности ЦитC под действием КЛ можно описать следующим образом: связывание кардиолипина по описанному выше механизму  $\rightarrow$  изменение конформации глобулы (не только разрыв связи Fe-S(Met80), но изменение расположения полипептидной цепи)[14]  $\rightarrow$  повышение доступности активного центра и появление на нём места для связывания  $H_2O_2 \rightarrow$  значительное увеличение скорости окисления органических субстратов пероксидом водорода [3].

Теперь рассмотрим сам механизм ферментативной пероксидазной реакции. На рис. 3 приведена схема реакций, характерных для пероксидаз млекопитающих. После взаимодействия пероксидазы с первым собратом –  $H_2O_2$  (реакция 1 на рис. 3), исходный фермент (исходным в данном случае называется форма фермента, имеющая  $Fe^{3+}$  и не имеющая с своём составе никаких радикалов) переходит в форму с двумя окисленными эквивалентами, называемой «компаунд 1» - это продукт двуэлектронного окисления исходной пероксидазы: в нём появляются два неспаренных электрона, один из которых относится к атому гемового железа, приобретающего нехарактерную для данного металла степень окисления –  $Fe^{4+}$ , а второй обуславливает проявление радикала: либо порфирина, либо одной из аминокислот апопротеина [7]. В статье [15] подробно описываются эти два возможных варианта строения компаунда 1. Далее в классическом пероксидазном цикле компаунд 1 подвергается одноэлектронному восстановлению, окисляя липидный субстрат, и переходит в форму, называемую компаунд 2 (реакция 3 рис. 3), который либо содержит  $Fe^{4+}$  и не содержит радикала, либо имеет железо уже снова в трёхвалентной форме, но содержит радикал (чаще всего уже именно в аминокислоте апопротеина, а не в порфириновом кольце). Стоит заметить, что компаунд 1 может реагировать с некоторыми восстановителями (например, галогенидами или тиоционатом), забирая у них не один, а сразу два электрона и переходя таким образом в форму исходного фермента (реакция 2 рис. 3). Классический пероксидазный каталитический цикл замыкается, когда компаунд 2 приобретает ещё один электрон, окисляя вторую молекулу липида по механизму, аналогичному восстановлению компаунда 2 до компаунда 1, и тем самым возвращается в состояние исходной пероксидазы (реакция 4 рис. 3) [7]. А образовавшиеся по реакциям За и 4а липидные радикалы запускают каскад реакций перекисного окисления

## IOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 68-72

липидов, интенсивность которого тем выше, чем больше в среде кислорода, а с учётом того, что митохондрия - это органелла, богатая кислородом, то и липидная пероксидация в ней развивается практически мгновенно. Необходимо указать, что пероксидазный цикл, в принципе, теоретически может замыкаться и без окисления липидов: компаунд 1 может перейти в компаунд 2, окислив  $H_2O_2$  до супероксида (реакция 3b рис. 3), который может быть окислен компаундом 2, переходящим в форму исходного фермента, до молекулярного кислорода (реакция 4bрис. 3). Необходимо заметить, что по реакции 10 в пероксидазный цикл может включиться и молекула ЦитC, содержащая  $Fe^{2+}$ , перейдя в компаунд 2. Помимо этого стоит указать, что супероксидный радикал может присоединяться в исходной форме фермента, обратимо давая компаунд 3 (реакции 8 и 9 рис. 3), который может образовываться и при разложении перекиси водорода компаундом 2 [7]. Несмотря на такое разнообразие реакций пероксидаз, основными считаются реакции 1, 3а 4а с рис. 3.

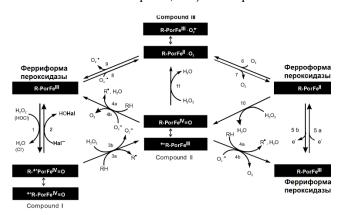


Рис. 3. Обобщённая схема реакций ферментов-пероксидаз – пероксидазный цикл, с указанием изменений в пероксидазе [7].
 Примечание: RH – пипил R\* – радикал дипила

Примечание: RH – липид,  $R^{\bullet}$  – радикал липида, Hal – атом галогена

Авторы [4] сообщают, что комплекс ЦитС-КЛ при недостатке перекиси водорода может катализировать ещё одну реакцию – восстановления гидроперекиси липида, заменяющую собой реакцию восстановления перекиси водорода:

Цит
$$C(Fe^{3+})$$
 +  $ROOH$  →  $Compound\ 1 + ROH$  (1)

Авторы [4] ошибочно называют эту реакцию липоксигеназной. Однако заметим, что липоксигеназные реакции, вообще говоря, – это как раз реакции окисления полиненасыщенных жирных кислот с образованием их пероксидов, катализируемые содержащими железо, но не имеющими порфиринового кольца ферментами-липоксигеназами [9]. В нашем же случае происходит реакция разложения уже имеющейся липидной гидроперекиси. Поэтому называть эту реакцию липоксигеназной некорректно. Реакцию же распада липидных гидроперекисей, катализируемую комплексом ЦитС-КЛ, при которой образуется

целый ряд продуктов липопероксидации, правильнее называть квазилипоксигеназной реакцией. Такая терминология показывает лишь внешнюю схожесть двух процессов (оба, к примеру, легко определяются методом регистрации хемилюминесценции) при различном молекулярном механизме.

Помимо приведённого на схеме (1), теоретически также возможен и иной механизм каталитического квазилипоксигеназного цикла. Он заключается не в дву-, а только в одноэлектронном окислении ферриформы пероксидазы:

Цит
$$C(Fe^{3+})$$
 +  $ROOH$  →  $Compound\ 2 + RO$  (2)

Автором настоящего обзора на основании данных, полученных в экспериментах по изучению участия хинолизидиновых производных кумарина в катализируемых комплексом ЦитС-КЛ, было показано, что квазилипоксигеназный каталитический цикл протекает именно в соответствии со схемой (2).

Таким образом, пероксидазная активность комплекса ЦитС-КЛ вносит весомый, если не основополагающий, вклад в запуск и развитие процесса перекисного окисления липидов в митохондриях: благодаря этому процессу образуются радикалы липидов. В дальнейшем, при наличии в среде кислорода, которого в митохондриях практически всегда достаточно, они могут самопроизвольно развивать каскад реакций липидной пероксидации. В итоге количество окисленных липидов будет в очень большой степени превосходить запустившее данный процесс количество  $H_2O_2$ , что обусловлено ещё и тем, что, вместо перекиси водорода, первым субстратом пероксидазного цикла может быть липидная перекись. В результате этих процессов митохондриальная мембрана быстро окисляется, теряя гибкость и устойчивость. И если естественные митохондриальные антиокислительные системы по какой-либо причине дисфункционированы, то мембраны митохондрии разрываются, а выход в цитоплазму различных проапоптотических факторов приводит к апоптозу.

#### Литература / References

- 1. Викулина А.С., Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Комплекс цитохрома *С* с кардиолипином в неполярном окружении // Биохимия. 2015. Т. 80, № 10. С. 1573–1578 / Vikulina AS, Alekseev AV, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Kompleks citohroma *C* s kardiolipinom v nepolyarnom okruzhenii [Cytochrome *C*-cardiolipin complex in a nonpolar environment]. Biohimiya. 2015;80(10):1573-8.
- 2. Владимиров Ю.А., Ноль Ю.Ц., Волков В.В. Белково-липидные наночастицы, от которых зависит «быть или не быть» живой клетке // Кристаллография. 2011. Т. 56, № 4. С. 712–719 / Vladimirov YuA, Nol' YuC, Volkov VV. Belkovo-lipidnye nanochasticy, ot kotoryh zavisit "byt' ili ne byt'" zhivoj kletke [Protein-lipid nanoparticles that determine whether cells will live or die]. Kristallografiya. 2011;56(4):712-9. Russian.
- 3. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома C с кардиолипином. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, №10. С. 1391–1404 / Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Alekseev AV. Molekulyarnye mekhanizmy apoptoza. Struktura kompleksa tsitokhroma C s kardiolipinom. Obzor [Molecular mechanisms of apoptosis. Structure of the cytochrome C complex with cardiolipin. Review]. Biokhimiya. 2013;78(10):1391-404. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 68-72

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 68-72

- 4. 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 radikalzavisimoy stadii apoptoza s pomoshch'yu antioksidantov. Nauchnyy Simpozium s mezhdunarodnym uchastiem Problemy meditsinskoy 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.
- 5. Ascenzi P., Ciaccio C., Sinibaldi F., Santucci R., Coletta M. Cardiolipin modulates allosterically peroxynitrite detoxification by horse heart cytochrome *C*// Biochem Biophys Res Commun. 2011. Vol. 404, Iss. 1. P. 190–194 / Ascenzi P, Ciaccio C, Sinibaldi F, Santucci R, Coletta M. Cardiolipin modulates allosterically peroxynitrite detoxification by horse heart cytochrome *C*. Biochem Biophys Res Commun. 2011;404(1):190-4.
- 6. Ascenzi P., Polticelli F., Marino M., Santucci R., Coletta M. Cardiolipin drives cytochrome C proapoptotic and antiapoptotic actions // IUBMB Life. 2011. Vol. 63, Iss. 3. P. 160-165 / Ascenzi P, Polticelli F, Marino M, Santucci R, Coletta M. Cardiolipin drives cytochrome C proapoptotic and antiapoptotic actions. IUBMB Life. 2011;63(3):160-5.
- 7. Furtmuller P.G., Jantschko W., Zederbauer M., Jakopitsch C., Arnhold J., Obinger C. Kinetics of interconversion of redox intermediates of lactoperoxidase, eosinophil peroxidase and myeloperoxidase // Jpn J Infect Dis. 2004. Vol. 57, Iss. 5. P. 830–831 / Furtmuller PG, Jantschko W, Zederbauer M, Jakopitsch C, Arnhold J, Obinger C. Kinetics of interconversion of redox intermediates of lactoperoxidase, eosinophil peroxidase and myeloperoxidase. Jpn J Infect Dis. 2004;57(5):830-1.
- 8. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tórtora V., Alvarez-Paggi D., Jemmerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome *C*: Structure, Function, and Detection // Biochemistry. 2016. Vol. 55. P. 407–428 / Hannibal L, Tomasina F, Capdevila DA, Demicheli V, Tórtora V, Alvarez-Paggi D, Jemmerson R, Murgida DH, Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome *C*: Structure, Function, and Detection. Biochemistry. 2016;55:407-28.
- 9. Hoobler E.K., Holz C., Holman T.R. Pseudoperoxidase investigations of hydroperoxides and inhibitors with human lipoxygenases // Bioorg Med Chem. 2013. Vol. 21, Iss. 13. P. 3894–3899 / Hoobler EK, Holz C, Holman TR. Pseudoperoxidase investigations of hydroperoxides and inhibitors with human lipoxygenases. Bioorg Med Chem. 2013;21(13):3894-99.
- 10. Hüttemann M., Pecina P., Rainbolt M., Sanderson T.H., Kagan V.E., Samavati L., Doan J.W., Lee I. The multiple functions of cytochrome *C* and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis // Mitochondrion. 2011. Vol. 11, Iss. 3. P. 369–381 / Hüttemann M, Pecina P, Rainbolt M, Sanderson TH, Kagan VE, Samavati L, Doan JW, Lee I. The multiple functions of cytochrome *C* and

- their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis. Mitochondrion. 2011. 11(3):369-81.
- 11. Jiang J., Wang B., Li J., Ye B., Lin S., Qian W., Shan L., Efferth T. Total coumarins of Hedyotis diffusa induces apoptosis of myelodysplastic syndrome SKM-1 cells by activation of caspases and inhibition of PI3K/Akt pathway proteins // J Ethnopharmacol. 2017. Vol. 196. P. 253–260 / Jiang J, Wang B, Li J, Ye B, Lin S, Qian W, Shan L, Efferth T. Total coumarins of Hedyotis diffusa induces apoptosis of myelodysplastic syndrome SKM-1 cells by activation of caspases and inhibition of PI3K/Akt pathway proteins. J Ethnopharmacol. 2017;196:253-60.
- 12. Josephs T.M., Morison I.M., Day C.L., Wilbanks S.M., Ledgerwood E.C. Enhancing the peroxidase activity of cytochrome *C* by mutation of residue 41: implications for the peroxidase mechanism and cytochrome *C* release // Biochem J. 2014. Vol. 458, Iss. 2. P. 259–265 / Josephs TM, Morison IM, Day CL, Wilbanks SM, Ledgerwood EC. Enhancing the peroxidase activity of cytochrome *C* by mutation of residue 41: implications for the peroxidase mechanism and cytochrome *C* release. Biochem J. 2014;458(2):259-65.
- 13. Lagoa R., Samhan-Arias A.K., Gutierrez-Merino C. Correlation between the potency of flavonoids for cytochrome C reduction and inhibition of cardiolipin-induced peroxidase activity // Biofactors. 2017. Vol. 43, Iss. 3. P. 451–468 / Lagoa R, Samhan-Arias AK, Gutierrez-Merino C. Correlation between the potency of flavonoids for cytochrome C reduction and inhibition of cardiolipin-induced peroxidase activity. Biofactors. 2017;43(3):451-68.
- 14. Li M., Mandal A., Tyurin V.A., DeLucia M., Ahn J., Kagan V.E., van der Wel P.C.A. Surface-Binding to Cardiolipin Nanodomains Triggers Cytochrome *C* Pro-apoptotic Peroxidase Activity via Localized Dynamics // Structure. 2019. Vol. 27, Iss. 5. P. 806–815 / Li M, Mandal A, Tyurin VA, DeLucia M, Ahn J, Kagan VE, van der Wel PCA. Surface-Binding to Cardiolipin Nanodomains Triggers Cytochrome *C* Pro-apoptotic Peroxidase Activity via Localized Dynamics. Structure. 2019;27(5):806-15.
- 15. Rodriguez-Lopez J.N., Lowe D.J., Hernandez-Ruiz J., Hiner A.N., Garcia-Canovas F., Thorneley R.N. Mechanism of reaction of hydrogen peroxide with horseradish peroxidase: identification of intermediates in the catalytic cycle // J Am Chem Soc. 2001. Vol. 123, Iss. 48. P. 11838–11847 / Rodriguez-Lopez JN, Lowe DJ, Hernandez-Ruiz J, Hiner AN, Garcia-Canovas F, Thorneley RN. Mechanism of reaction of hydrogen peroxide with horseradish peroxidase: identification of intermediates in the catalytic cycle. J Am Chem Soc. 2001;123(48):11838-47.
- 16. Silkstone G., Kapetanaki S.M., Husu I., Vos M.H., Wilson M.T. Nitric oxide binds to the proximal heme coordination site of the ferrocytochrome *C*/cardiolipin complex: formation mechanism and dynamics // J Biol Chem. 2010. Vol. 285, Iss. 26. P. 19785–19792 / Silkstone G, Kapetanaki SM, Husu I, Vos MH, Wilson MT. Nitric oxide binds to the proximal heme coordination site of the ferrocytochrome *C*/cardiolipin complex: formation mechanism and dynamics. J Biol Chem. 2010;285(26):19785-92.

#### Библиографическая ссылка:

Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 2. Структура и пероксидазная активность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 68-72. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-68-72.

#### Bibliographic reference:

Romodin L.A. Kompleks tsitokhroma C s kardiolipinom. Chast' 2. Struktura i peroksidaznaya aktivnost' (obzor literatury) [Cytochrome C–cardiolipin complex. Part 2. Structure and peroxidase activity (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:68-72. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-68-72. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 73-76

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 73-76

УДК: 004.932.72'1:616.5-006 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-73-76

# РАСПОЗНАВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ ПОМОЩИ ОСТАТОЧНОЙ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Т.Х. МАМЕДОВ, Д.В. ДЗЮБА, А.Н. НАРКЕВИЧ

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: narkevichart@gmail.com

Аннотация. *Целью данного исследования* явилась разработка модели остаточной свёрточной нейронной сети для распознавания диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна. *Материалы и методы исследования*. В исследовании использовались изображения из электронного ресурса *Kaggle*. В набор включены 4 584 изображения глазного дня, имеющие признаки диабетической ретинопатии, и 7 914 без данных признаков. Предварительная обработка изображений осуществлялась в программирования *Python*. Для классификации изображений выбрана модель остаточной сверточной нейронной сети. *Результаты и их обсуждение*. Первичная оценка классификации с учетом стадии диабетической ретинопатии не позволила получить высокий показатель точности. Это связанно с тем, что модель не способна определять ключевые признаки диабетической ретинопатии среди разных стадий болезни на множественном наборе изображений. Для решения этой проблемы была проведена проверка полученной модели на бинарном пакете изображений. Бинарный пакет изображений был разделён на две группы, в первой – диабетическая ретинопатия присутствует, во второй – отсутствует. Это позволило лучше определять ключевые признаки заболевания. При этом была достигнута высокая точность классификации с низким показателем функции потерь – 91,1 [90,1; 92,0]% и 0,2034 соответственно. *Заключение*. Полученная математическая модель остаточной сверточной нейронной сети может быть использована для скринноговой диагностики диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: классификация изображений, нейронная сеть, глазное дно, диабетическая ретинопатия, диагностика.

# DETECTION OF DIABETIC RETINOPATHY ON DIGITAL IMAGES OF THE EYEFULFUL WITH RESIDUAL CONVENTIONAL NEURAL NETWORK

T.H. MAMEDOV, D.V. DZYUBA, A.N. NARKEVICH

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetski, Partisan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, 660022, Russia, e-mail: narkevichart@gmail.com

Abstract. The research purpose was to develop a model of a residual convolutional neural network for detecting diabetic retinopathy on digital images of the fundus. Materials and methods. The study used images from the Kaggle electronic resource. The set includes 4584 images of the eye day with signs of diabetic retinopathy, and 7914 without these signs. Preprocessing of images was carried out in the PyCharm programming environment, in the Python programming language. A residual convolutional neural network model was chosen for image classification. Results and its discussion. The initial assessment of the classification taking into account the stage of diabetic retinopathy did not allow to obtain a high accuracy rate. This is due to the fact that the model is not able to determine the key signs of diabetic retinopathy among different stages of the disease on a multiple set of images. To solve this problem, the obtained model was tested on a binary image package. The binary image package was divided into two groups, in the first – diabetic retinopathy is present, in the second – it is absent. This made it possible to better identify the key signs of the disease. At the same time, high classification accuracy was achieved with a low loss function indicator - 91.1 [90.1; 92.0] % and 0.2034, respectively. Conclusions. The obtained mathematical model of the residual convolutional neural network can be used for the screen-based diagnosis of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus.

Keywords: image classification, neural network, fundus, diabetic retinopathy, diagnostics.

Введение. В настоящее время активное развиваются различные компьютерные технологии. При этом достаточно быстро развиваются технологии, основанные на машинном обучении – нейронные сети. Нейронные сети постепенно становятся неотъемлемой составляющей повседневной жизни человека. Они незаменимы там, где требуется быстрая обработка больших объемов информации и автоматизация различных процессов.

Постепенно нейронные сети внедряются и в практику здравоохранения [1,4,5,8,12,14]. Они обладают хорошими перспективами в диагностике различных заболеваний. Так, например, для классификации и распознавания заболеваний на цифровых изображениях

успешно применяются модели свёрточных нейронных сетей [9-11,13]. Процесс не инвазивный и не требует овладения сложными навыками. Соответственно это заметно упрощает скрининговую диагностику.

Одним из самых распространённых и тяжёлых осложнений у пациентов с сахарным диабетом является диабетическая ретинопатия (ДР) [2,3,6]. При ДР поражаются кровеносные сосуды сетчатки глаза. В дальнейшем развитие ДР может привести к потере зрения [7]. Из-за слабого проявления симптомов на начальных стадиях, ДР чаще диагностируют уже на поздних стадиях. В связи с этим вопрос о своевременной и точной диагностике таких осложнений достаточно актуален.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 73-76

**Цель исследования** – разработка модели остаточной свёрточной нейронной сети для распознавания диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна.

Материалы и методы исследования. В данной работе в качестве материалов для обучения модели свёрточной нейронной сети использовалась база электронных снимков глазного дна из открытого репозитория ресурса Kaggle (https://www.kaggle.com/c/diabetic-retinopathy-detection). Всего использовано 12 498 изображений глазного дна. Из них – 4 584 изображений, на которых присутствуют признаки ДР и 7 914 – с отсутствием данных признаков. Изображения с ДР разделены на 4 группы – лёгкая непролиферативная ДР (2 291 изображение), умеренная непролиферативная ДР (1 683 изображения), тяжёлая непролиферативная ДР (305 изображений) и пролиферативная ДР (305 изображений). Пример используемых изображений представлен на рис. 1°.

Все изображения были уменьшены и обрезаны до разрешения 512×512 пикселей. Набор разделён на три выборки:

- обучающая выборка (70% от всей выборки) изображения, на которых происходило непосредственное обучение;
- валидационная выборка (20% от обучающей выборки) изображения, с помощью которых происходил контроль обучения;
- тестовая выборка (30% от всей выборки) изображения, на которой происходила оценка эффективности нейронной сети.

Предварительная обработка изображений и обучение нейронной сети осуществлялись в программной среде программирования *PyCharm* (*Community Edition* 2020 версии 2.2), на языке программирования *Python* (версии 3.7.5).

Для того, чтобы обучить более эффективную нейронную сеть произведён препроцессинг в ходе которого первоначальное количество изображений увеличено в 360 раз благодаря таким алгоритмам обработки как:

- нормализация изображений значения всех пикселей были нормализованы до значений от 0 до 1;
- поворот изображений каждое изображение случайным образом поворачивалось на угол от 1 до 89 градусов;
- горизонтальное и вертикальное отображение изображений каждое изображение случайным образов зеркально отражалось относительно горизонтальной и вертикальной оси.
- перемешивание изображений случайным образом менялся порядок изображений.

Используемый набор изображений позволяет настроить и обучить модель сверточной нейронной

сети для бинарной и не бинарной классификации. Таким образом, модель позволит определить наличие или отсутствие ДР на изображениях глазного дна.

Таблица 1 Результат предварительной обработки изображений

Nο	Набор изображений	Количе- ство обучаю- щих изображе- ний в наборе	Количество обучающих изображений в наборе (после препроцессинга)		
1	ДР отсутствует, ДР присутствует (все стадии)	6 998	2 519 280		
2	Лёгкая непролиферативная ДР, Остальные стадии ДР (2, 3 и 4)	2 566	923 760		
3	Умеренная непролиферативная ДР, Остальные стадии ДР (3 и 4)	1 284	462 240		
4	Тяжёлая непролиферативная ДР, Пролиферативная ДР	341	122 760		
5	ДР отсутствует, Лёгкая непролиферативная ДР, Умеренная непролиферативная ДР, Тяжёлая непролиферативная ДР, Пролиферативная ДР	6 998	2 519 280		

Для обучения выбрана модель остаточной сверточной нейронной сети (ОСНС). В отличии от обычной сверточной нейронной сети ОСНС имеет добавочные слои «быстрого доступа», которые минуют несколько слоёв для того, чтобы усилить влияние различных признаков в более глубоких слоях сети.

Качество построенной и обученной модели оценивалось с помощью показателя точности (%) и функцией потерь, с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Точность демонстрирует способность модели классифицировать изображения, а функция потерь показывает ошибку между реальными и полученными данными. Соответственно, чем выше процент точности и, чем ниже показатель функции потерь, тем нейронная сеть лучше определяет искомое заболевание. Помимо данных показателей для оценки эффективности ОСНС использовались показатели чувствительности и специфичности с 95% ДИ.

Результаты и их обсуждение. Для наглядной оценки качества классификации построенную модель ОСНС применяют на тестовой выборке, которая ранее не учувствовала в процессе обучения данной модели. В ходе работы было установлено, что ОСНС на множественном пакете изображений (ДР отсутствует, лёгкая непролиферативная ДР, умеренная непролиферативная ДР, тяжёлая непролиферативная ДР и пролиферативная ДР) демонстрирует низкие показатели точности и высокие показатели функции потерь (табл. 2).

Это свидетельствуют о том, что данная модель не может определить ключевые признаки ДР на изоб-

٠

<sup>\*</sup> Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, Nº 3 - P. 73-76

ражениях глазного дна при множественной классификации изображений глазного дна. Для исправления ситуации проведена классификация на бинарном пакете изображений (ДР есть и ДР нет). Показатель точности в этом случае достиг 91,1 [90,1; 92,0]%, а функция потерь при этом достигла отметки 0,2034 (табл. 2). Чувствительность данной математической модели ОСНС составила 89,3 [87,9; 90,5]%, а специфичность - 92,1 [91,4; 92,8]%. На рис. 2 представлена архитектура полученной в результате обучения ОСНС. Данная архитектура представлена 14 сверточными слоями с маской размером 3×3 и 1×1, 10 слоями нормализации, 5 максимизирующими и усредняющими слоями объединения и 3 полносвязными слоями. В обученную математическую модель ОСНС включено 3 добавочных слоя «быстрого доступа», которые представлены комбинацией сверточного слоя с маской размером 1×1 и слоя нормализации. Данные добавочные слои позволяют передавать сигнал минуя 4 слоя для усиления влияние поверхностных слоев ОСНС на более глубокие.

Таблица 2

#### Результат классификации ГСНС на тестовой выборке

ОСНС	Точность (%)	Функция потерь
Классификация на	62,1	0.9534
множественном пакете	[61,0; 63,1]	0,9554
Классификация на бинарном	91,1	0.2034
пакете изображений	[90,1; 92,0]	0,2034

Несмотря на то, что точность множественной классификации, составила лишь 62,1 [61,0; 63,1]%, представленные результаты демонстрируют, что построенная модель ОСНС достаточно хорошо справляется с бинарной классификацией ДР на изображениях глазного дна, определяя принципиальное наличие или отсутствие признаков ДР на изображениях. Значения показателей чувствительности и специфичности свидетельствуют о том, что полученная математическая модель ОСНС может быть использована как для скрининговых, так и для дифференциально диагностических исследований глазного дна.

Заключение. В ходе данной работы была построена математическая модель ОСНС, которая позволяет с достаточно высокой точностью определять наличие признаков ДР на цифровых изображениях глазного дна. Включение данной модели в медицинское оборудование или медицинские информационные системы позволит осуществлять ускоренную автоматизированную преддиагностику ДР у больных сахарным диабетом как при проведении скрининговых, так и дифференциально диагностических исследований сетчатки глаза.

## Литература / References

1. Брагинский М.Я., Вечканов И.Н., Глущук А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Меркулова Н.Н., Мишина Е.А., Пашнин А.С., Полухин В.В., Степанова Д.И., Филатова О.Е., Филатов М.А., Хадар-

- цев А.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Шипилова Т.Н., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с. / Braginskiy MYa, Vechkanov IN, Glushchuk AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Merkulova NN, Mishina EA, Pashnin AS, Polukhin VV, Stepanova DI, Filatova OE, Filatov MA, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khisamova AV, Shipilova TN, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VIII. Obshchaya teoriya sistem v klinicheskoy kibernetike [System analysis, management and processing of information in biology and medicine. Part VIII. General theory of systems in clinical cybernetics]. Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva. Samara: OOO «Ofort»; 2009. Russian.
- 2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Cахарный диабет. 2017. Т. 20, №1. С. 13–41 / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus]. Sakharnyy diabet. 2017;20(1):13–41. Russian.
- 3. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // Сахарный диабет. 2020. Т. 23,  $\mathbb{N}^2$  1. С. 95–105 / Demidova TY, Kozhevnikov AA. Diabeticheskaya retinopatiya: istoriya, sovremennye podhody k vedeniyu, perspektivnye vzglyady na profilaktiku i lechenie [Diabetic retinopathy: history, current management approaches, perspective views on prevention and treatment]. Saharnyj diabet. 2020;23(1):95–105. Russian.
- 4. Еськов В.М., Фудин Н.А., Филатова О.Е. Организованный хаос в нейросетях мозга. Причины хаоса в движениях человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 292–296. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16266 / Es'kov VM, Fudin NA, Filatova OE. Organizovannyy khaos v neyrosetyakh mozga. Prichiny khaosa v dvizheniyakh cheloveka [Dynam-ics of complex biosystems: an organized chaos in neural networks of the brain causes the chaos in human movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;4:292-6. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16266. Russian.
- 5. Еськов В.М., Хромушин В.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В. Хаос нейросетей мозга основы его эвристической деятельности // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 284–291. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264 / Es'kov VM, Khromushin VA, Pyatin VF, Es'kov VV. Khaos neyrosetey mozga osnovy ego evristicheskoy deyatel'nosti [Chaos of the brain neural networks the basis of its heuristic activity]. Journal of New Medical Technologies. 2018;4:284-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264. Russian.
- 6. Осетрова Н.Б., Кублик Е.С., Минеева Е.С. Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 1. С. 45–54 / Osetrova NB, Kublik ES, Mineeva ES. Kardiorenal'nyy sindrom u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa i gipertonicheskoy bolezn'yu [Cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2020;(1):45-54. Russian.
- 7. Павлов Б.В., Зеленева Ю.В. Осложнения при сахарном диабете // Тенденции развития науки и образования. 2017. № 28-2. C. 23–27 / Pavlov BV, Zeleneva YUV. Oslozhneniya pri saharnom diabete [Complications of diabetes mellitus]. Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2017;28(2):23-7. Russian.
- 8. Ручай А.Н., Кобер В.И., Дорофеев К.А. Классификация патологий молочной железы с использованием глубокой сверточной нейронной сети и трансферного обучения // Информационные процессы. 2020. Т. 20, № 4. С. 357 $^{-}$ 365 / Ruchaj AN, Kober VI, Dorofeev KA. Klassifikaciya patologij molochnoj zhelezy s ispol'zovaniem glubokoj svertochnoj nejronnoj seti i transfernogo obucheniya [Classification of breast pathologies using deep convolutional neural network and transfer learning]. Informacionnye processy. 2020;20(4):357 $^{-}$ 65. Russian.
- 9. Alanazi H.O., Abdullah A.H., Qureshi K.N. A critical review for developing accurate and dynamic predictive models using machine learning methods in medicine and health care // Journal of medical systems. 2017. Vol. 41,  $N^0$  4. P. 69/ Alanazi HO, Abdullah AH, Qureshi KN. A critical

## ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 73-76

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 73-76

review for developing accurate and dynamic predictive models using machine learning methods in medicine and health care. Journal of medical systems. 2017:(41)4:69.

- 10. Esteva A., Chou K., Yeung S. Deep learning-enabled medical computer vision // NPJ digital medicine. 2021. Vol. 4,  $N^{\circ}$  1. P. 5 / Esteva A, Chou K, Yeung S. Deep learning-enabled medical computer vision. NPJ digital medicine. 2021;(4)1:5.
- 11. Gulshan V., Rajan R.P., Widner K. Performance of a deep-learning algorithm vs manual grading for detecting diabetic retinopathy in India // JAMA ophthalmology. 2019. Vol. 137,  $N^{\circ}$  9. P. 987–993 / Gulshan V, Rajan RP, Widner K. Performance of a deep-learning algorithm vs manual grading for detecting diabetic retinopathy in India. JAMA ophthalmology. 2019;(137)9:987-93.
- 12. Khadartsev A.A., Zilov V.G., 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 /

Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019:167(4):419-23.

- 13. Kumar A., Kim J., Lyndon D. An ensemble of fine-tuned convolutional neural networks for medical image classification // IEEE journal of biomedical and health informatics. 2016. Vol. 21,  $N^{o}$  1. P. 31–40 / Kumar A, Kim J, Lyndon D. An ensemble of fine-tuned convolutional neural networks for medical image classification. IEEE journal of biomedical and health informatics. 2016;(21)1:31-40.
- 14. Lee S., Celik S., Logsdon B.A. A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia // Nature communications. 2018. Vol. 9,  $N^9$  1. P. 42 / Lee S, Celik S, Logsdon BA. A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia. Nature communications. 2018:(9)1:42.

#### Библиографическая ссылка:

Мамедов Т.Х., Дзюба Д.В., Наркевич А.Н. Распознавание диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна при помощи остаточной сверточной нейронной сети // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 73–76. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-73-76.

#### Bibliographic reference:

Mamedov TH, Dzyuba DV, Narkevich AN. Raspoznavanie diabeticheskoy retinopatii na tsifrovykh izobrazheniyakh glaznogo dna pri pomoshchi ostatochnoy svertochnoy neyronnoy seti [Detection of diabetic retinopathy on digital images of the eyefulful with residual conventional neural network]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:73-76. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-73-76. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 77-81

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 77-81

УДК: 314.42 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81

#### РЕГИОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СМЕРТНОСТИ В РАКУРСЕ COVID-19

В.А. ХРОМУШИН\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*, Р.В. ГРАЧЕВ\*, Т.В. КЕЛЬМАН\*\*

\*Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: vik@khromushin.com \*\* Центр информационных технологий, Оружейный переулок, д. 13, г. Тула, 300002, Россия

Аннотация. Введение. В настоящее время информация о смертности населения является во многом определяющей в оценке эффективности деятельности здравоохранения. Программное обеспечение, созданное здравоохранением Тульской области в рамках международного проекта, реализует все современные принципы кодирования и обеспечивает достоверность кодирования причин смертности. Однако, по мере развития средств информатизации здравоохранения, создания региональных сетевых информационных систем здравоохранения и появления новых болезней, появилась необходимость ее совершенствования. Целью данной работы является обоснование путей совершенствования региональной информационной системы на примере проблем мониторинга смертности от COVID-19. Материалы и методы исследования. В статье анализируется региональный регистр смертности Тульской области и региональная информационная система здравоохранения Тульской области. По данным за 2020 и 2021 г. (январь-май) этих информационных систем приведена оценка смертности от новой коронавирусной инфекции COVID-19. Расчеты по оценке средней продолжительности пациентов с первоначальной причиной смерти U07.1, U07.2 проведены с помощью специальной программы LeaMeSS. Вспомогательные расчетные операции осуществлялись средствами Access. Результаты и их обсуждение. Проведенные расчеты показали ситуацию по увеличению смертности от COVID-19 в 2,25 раза в 2021 году в Тульской области по сравнению с 2020 годом, продемонстрировали необходимость создания механизма включения новых болезней в систему автоматического кодирования множественных причин смерти и исправления ошибок в процессе кодирования медицинским специалистом. Предложены пути совершенствования региональной информационной системы здравоохранения за счет введения небольшой по размеру дополнительной базы знаний и механизма кодирования с ее помощью после завершения работы с внешним модулем асте. ехе. Выводы. Показана целесообразность совершенствования мониторинга смертности на примере новой коронавивирусной инфекции COVID-19. Предложенный механизм взаимодействия информационных систем позволит использовать базу знаний причинно-следственных связей и средства автоматического определения первоначальной причины смерти на этапе ввода в сетевую систему, что заметно повысит качество и достоверность кодирования множественных причин смерти.

**Ключевые слова**: смертность, регистр, анализ, *COVID-19*.

#### **REGIONAL MORTALITY MONITORING FROM COVID-19**

V.A. KHROMUSHIN\*, A.A. KHADARTSEV\*, R.V. GRACHEV\*, T.V. KELMAN\*\*

\*Tula State University, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: vik@khromushin.com

\*\*Information Technology Center, 13 Oruzheiny Lane, Tula, 300002, Russia

**Abstract.** *Introduction.* At present, information on the mortality rate of the population is in many respects decisive in assessing the effectiveness of public health services. The software created by the health care of the Tula region within the framework of an international project implements all modern coding principles and ensures the accuracy of coding the causes of death. However, with the development of health informatization tools, the creation of regional networked health information systems and the emergence of new diseases, there was a need for its improvement. The research purpose is to substantiate ways to improve the regional information system using the example of the problems of monitoring mortality from COVID-19. Materials and research methods. The article analyzes the regional mortality register of the Tula region and the regional health information system of the Tula region. According to data for 2020 and 2021 (January-May) of these information systems, an estimate of mortality from the new coronavirus infection COVID-19 is given. Calculations to estimate the average duration of patients with the initial cause of death U07.1, U07.2 were carried out using a special program LeaMeSS. Auxiliary settlement operations were carried out by means of Access. Results and its discussion. The calculations showed the situation with an increase in mortality from COVID-19 by 2.25 times in 2021 in the Tula region compared to 2020. This demonstrated the need to create a mechanism for the inclusion of new diseases in the system of automatic coding of multiple causes of death and correction of errors in the coding process by a medical specialist. The ways of improving the regional health information system are proposed by introducing a small-sized additional knowledge base and a coding mechanism with its help after the completion of work with the external module acme.exe. *Conclusions*. The feasibility of improving mortality monitoring was shown using the example of the new coronavirus infection COVID-19. The proposed mechanism of interaction of information systems will make it possible to use the knowledge base of cause-and-effect relationships and the means of automatically determining the initial cause of death at the stage of entering into the network system, which will significantly increase the quality and reliability of coding for multiple causes of death.

Keywords: mortality, register, analysis, COVID-19.

**Введение.** В настоящее время мониторинг смертности является важнейшим способом оценки эффективности системы здравоохранения, по ин-

формации которой органы управления здравоохранением фокусируют свою деятельность. Достоверность этой информации во многом определяется

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 77-81

правильностью кодирования множественных причин смерти [4]. Трудности кодирования и выбора первоначальной причины смерти определяются достаточно сложными правилами, а также необходимостью знать причинно-следственные связи. Учитывая эти трудности, многие страны мира стараются автоматизировать этот процесс.

Здравоохранение Тульской области в рамках международного проекта создало программное обеспечение (регистр смертности), позволяющее реализовать все современные принципы кодирования [1,2,6-8]. В нем в качестве внешней программы используется модуль *асте* (*CDC*, *USA*), который оперирует по правилам кодирования (II том МКБ-10) с базой знаний всех известных причинно-следственных связей, заложенной в нем.

Локальная версия регистра смертности многие годы обеспечивало высокую достоверность кодирования причин смертности совместно с различными формами обучения медицинских специалистов [3]. По мере развития средств информатизации здравоохранения и создания региональных сетевых информационных систем здравоохранения встал вопрос необходимости взаимодействия с регистром смертности.

В настоящее время в Тульской области решается по схеме: ввод данных в региональную информационную систему здравоохранения Тульской области (прототип – «Инфоклиника») с последующей передачей в регистр смертности для верификации и анализа.

По мнению авторов данной статьи, такой принцип имеет ряд недостатков:

- 1. Пользователь (медицинский специалист) должен вручную произвести кодирование множественных причин смерти и правильно определить первоначальную причину смерти, не используя средства
- 2. Не позволяет пользователю на этапе ввода исправить свои ошибки, которые выявляет регистр смертности.
- 3. Затрудняет использование различных формулировок причин смерти из III тома МКБ-X.

**Целью данной статьи** является обоснование путей совершенствования региональной информационной системы на примере проблем мониторинга смертности от *COVID-19*.

Материалы и методы исследования. В качестве регистра смертности была использована учебная версия *ACMERU* от 2021 г., созданная на базе используемой здравоохранением Тульской области версии 8.03. В ней облегчен для пользователя вывод информации по *COVID-19*, а также дополнены отдельные справочники. Полученный массив данных был подвергнут автоматической перекодировке, в результат который не затронул кодирование с *COVID-19* по причине ее отсутствия в модуле *асте*.

Расчет средней продолжительности производился с помощью программы *LeaMeSS* по данным, выгруженным из регистра смертности [10].

Вспомогательные операции (табл.1) осуществлялись средствами *Access*.

**Результаты и их обсуждение**. Проведенные расчеты позволили:

- продемонстрировать потенциал по дальнейшему совершенствованию автоматического кодирования множественных причин смерти на примере *COVID-19* (табл. 1);
- показать ситуацию по смертности от новой коронавирусной инфекции *COVID-19* (табл. 2, 3 и рис. 1-3) и одновременно продемонстрировать отдельные возможности регистра смертности, которых нет в региональной информационной системе здравоохранения Тульской области.

Таблииа 1

# Структура множественных причин смерти (п.19, раздел I)

2020	2021 январь - май
W=0,6731 (J80.X)&(J12.8)&(U07.1)	W=0,5990 (J80.X)&(J12.8)&(U07.1)
W=0,1166 (J96.0)&(J12.8)&(U07.1)	W=0,2128 (J96.0)&(J12.8)&(U07.1)
W=0,0229 (J81.X)&(J12.8)&(U07.1)	W=0,0623 (J80.X)&(J12.8)&(U07.2)
W=0,0229 (R68.8)&(J18.1)&(U07.1)	W=0,0170 (J96.0)&(J12.8)&(U07.2)
W=0,0222 (J80.X)&(J18.1)&(U07.1)	W=0,0156 ( $R$ 68.8)&( $J$ 18.1)&( $U$ 07.1)
W=0,0201 (J80.X)&(U07.1)	W=0,0141 (J81.X)&(J18.1)&(U07.1)
W=0,0160 (J96.0)&(U07.1)	W=0,0111 (J80.X)&(J18.1)&(U07.1)
W=0,0097 (J81.X)&(J18.1)&(U07.1)	W=0,0074 (J96.0)&(J18.1)&(U07.1)
W=0,0097 (J96.0)&(J18.1)&(U07.1)	
W=0,0069 (I27.8)&(J18.1)&(U07.1)	

Примечание: в таблице показаны дизъюнктивно объединенные составляющие с первоначальной причиной смерти для числа случаев смерти >5. Где: *J80.X* – синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого;

J96.0 – острая респираторная недостаточность; J81.X – легочный отек; R68.8 – другие уточненные общие симптомы и признаки; J12.8 – другая вирусная пневмония;

*J18.1* – долевая пневмония неуточненная; *U07.1* – *COVID-19*, вирус идентифицирован; *U07.2* – *COVID-19*, вирус не идентифицирован

Таблица 2

# Долевая значимость случаев смерти от *COVID-19* (по данным областного регистра смертности)

Случаи смерти на территории Тульской области	2020	2021 (январь – май)	
Bcero	27081	11776	
С первоначальной причиной смерти <i>U07.1</i> или <i>U07.2</i>	1441	1349	
Имевших <i>COVID-19</i>	1679	1448	
Соотношение случаев с первоначальной причиной смерти U07.1 или U07.2 к имевших COVID-19	0,858	0,932	
Соотношение случаев с первоначальной причиной смерти <i>U07.1</i> или <i>U07.2</i> к случаям всего	0,055	0,115	

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 77-81

				Список уме								3		
бомер	Серия	Номер свид.	Поп	Дата смерти	B1	B2	B3 B	YI	Y7	<b>Y3</b>	<b>Y4</b>	85	B6	В
70226	70202	20386	1	8 января 2021 г.	J81.X	N18.8	E11.2	Г	Г	P	г	U07.1		
67936	70202	20185	1	8 января 2021 г.	J96.0	J12.8	U07.1	T	r	P	г			
68622	70202	20288	2	8 января 2021 г.	150.0	125.8		-	P	П	г	U07.1		
63778	70401	69523	2	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	-	г	P	г	E66.2		r
68210	70248	17521	2	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	- or	r	P	r	125.1		
65621	70248	17387	2	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	1	г	P	T.	125.1		r
65907	700045	1408	1	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	Г	Г	V	Г	E66.0		r
63694	70401	69511	1	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	г	г	P	Г	163.5		r
69822	700009	1087	2	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.2	r	г	P	-	169.3		r
65766	70248	17374	1	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	г	Г	P	г	125.1		r
66197	700045	1694	1	9 января 2021 г.	126.0	J12.8	U07.2	-	г	P	г	E11.7		r
70566	700045	2033	2	9 января 2021 г.	126.0	150.0	125.1		r	P	г	U07.1		
63836	7040111	12457	2	9 января 2021 г.	J96.0	J12.8	U07.1		г	P	-	E11.7		r
63880	700009	765	1	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	-	r	P	г	E11.7		r
63940	700009	766	1	9 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1		г	P	г	E11.7		г
64010	70401	69543	2	10 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1		r	P	r	125.1		
65958	70248	17399	1	10 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1	Г	Г	P	r	142.0		
65330	70234	56175	2	10 января 2021 г.	J80.X	J12.8	U07.1		г	P	-			
65894	70248	17390	2	10 января 2021 г.	J80.X	J12.8	[U07.1	-	r	P	r	E11.7		

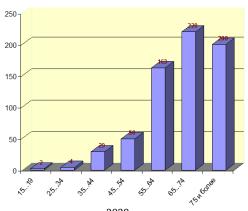
Рис. 1. Фрагмент данных областного регистра смертности (учебной версии) за 2021 (январь – май)

Таблица 3

# Средняя продолжительность жизни (первоначальная причина смерти *U07.1*, *U07.2*)

Пол	2020	2021г. (январь-май)
Мужчины	68,481	71,411
Женщины	72,186	75,055
Мужчины и женщины	70,468	73,518

Примечание: Средняя продолжительность жизни рассчитывалась программой *LeaMeSS* для жителей, проживавших в Тульской области [10]



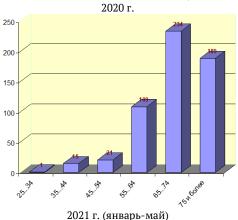
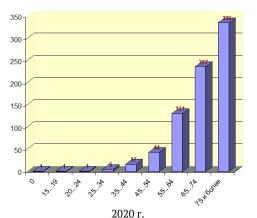


Рис. 2. Смертность мужчин по возрастным когортам



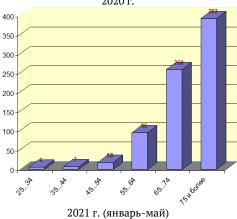


Рис. 3. Смертность женщин по возрастным когортам

Оценку значимости возрастных когорт можно осуществить по формуле [9]:

$$R_i = 100(1 - \frac{X_{i-1} + X_{i+1}}{2X_i})^{(B\%)},$$

где  $X_i$  – численность умерших в возрастной когорте i,  $R_i$  – результат превышения средних значений соседних когорт.

Таблица 4

#### Динамика значимости возрастных когорт

Возрастная когорта	Пол	2020	2021 (январь – май)
55 64	M	+17,2%	-17,00%
33 04	Ж	-7,25%	-44,79
4Ë 7A	M	+17,5%	+36,3%
65 74	Ж	+1,48%	+6,00%

#### Выявленные особенности:

- 1. Наиболее часто встречаются случаи смерти с множественными причинами: (J80.X)&(J12.8)&(U07.1).
- 2. Соотношение случаев с первоначальной причиной смерти U07.1 или U07.2 к имевших COVID-19 увеличилось в 2021 г. на 7,4% по сравнению с 2020 г.
- 3. Соотношение случаев с первоначальной причиной смерти *U07.1* или *U07.2* к случаям всего увеличилось в 2021 г. на 6% по сравнению с 2020 г.
- 4. Смертность с первоначальной причиной смерти U07.1 или U07.2 увеличилась с 120 чел. в месяц в 2020 г. до 270 чел. в месяц в 2021 г.
  - 5. Увеличился темп смертности мужчин в 2021 г.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 77-81

возраста 65 ... 74, о чем свидетельствует оценка динамики значимости +36,3%.

Пути совершенствования информационной системы:

1. Кодирование причин смерти является достаточно сложной задачей, поскольку требует от пользователя знаний не только правил кодирования, но и всех причинно-следственных связей. По этой причине многие страны, включая Европейские страны, предпочитают в своих информационных системах использовать базу знаний причинно-следственных связей (модуль acme.exe, CDC, USA). Это позволяет существенно повысить правильность кодирования множественных причин смерти с автоматическим определением первоначальной причины смерти.

Локальная версия программы (регистра смертности), созданная здравоохранением Тульской области в рамках международного проекта, обладает этими качествами. Однако используемая Тульской областью региональная информационная система на текущий момент не имеет указанных возможностей и требует ручного кодирования. Использование этой системы другими регионами России со своими взглядами на автоматизацию процесса кодирования множественных причин смерти также добавляет трудности в реализации указанных функций внутри региональной информационной системы здравоохранения.

Предлагается первичный ввод осуществлять в регистре смертности с последующей автоматизированной передачей в региональную информационную систему. Пользователь, работая с региональной информационной системы здравоохранения Тульской области, загружает на своем компьютере программу реестра смертности. Этот регистр начнет взаимодействовать с региональной локальной информационной системой и загрузит из нее общую информацию об умершем лице. Затем пользователь введет остальную информацию, в том числе произведет кодирование причин смерти с использованием базы знаний. Работая с регистром, пользователь всегда может увидеть свои ошибки кодирования и исправить их. По окончании ввода данных в регистр смертности они по команде оператора передаются в региональную информационную систему здравоохранения.

Необходимо отметить, что передача данных из региональной информационной системы здравоохранения Тульской области в регистр смертности в настоящее время реализована.

2. В настоящее время в базе знаний (модуль асте) нет информации по *COVID-19*, что затрудняет кодирование множественных причин смерти для недостаточно подготовленного специалиста. Новые коды (класс 22, МКБ-X) скорее всего будут появляться и в дальнейшем. Для оперативного их использования в интеллектуальной информационной системе предлагается в регистре смертности создать небольшую базу

верифицированных случаев. Для этого можно использовать собственный опыт (табл. 1), который только одной первой строкой покрывает 60% случаев. Дополнительно можно привлекать рекомендации ВОЗ и различных головных институтов и органов управления здравоохранения Российской Федерации.

Алгоритм использования такой базы может быть следующим:

- вначале модуль *acme.exe* начинает свою работу и выполняет действия по нахождению первоначальной причины смерти среди кодов, предъявленных пользователем;
- если модуль *acme.exe* не справляется с задачей (по причине отсутствия в нем информации о новых болезнях), то начинается опрашиваться собственная база верифицированных случаев по введенным кодам пользователя;
- найденная в базе строка с кодами вводится в основную базу регистра смертности с учетом правильной ее расстановки по строкам.

Реализация такого алгоритма, по мнению и многолетнему опыту работы авторов с регистром смертности, является реализуемой задачей и на ранних стадиях разработки регистра такого рода технические решения прорабатывались.

3. В рамках повышения квалификации необходимо осуществлять обучение медицинских специалистов кодированию множественных причин смерти, включая изучения правил кодирования, изучения различного специализированного программного обеспечения, анализа часто допускаемых ошибок, изучение опыта других стран. При этом необходимо отметить, что приказом от 15.04.2021 №352н (п. 3 приложения 2) медицинское свидетельство о смерти должны оформлять не только судебно-экспертное учреждения, но и многие другие медицинские организации и индивидуальные предприниматели [5].

#### Выводы:

- 1. Мониторинг смертности нуждается в совершенствовании, что показано на примере новой коронавивирусной инфекции *COVID-19*.
- 2. Предложенные пути совершенствования региональной информационной системы в части мониторинга смертности позволят использовать базу знаний причинно-следственных связей и средства автоматического определения первоначальной причины смерти на этапе ввода в сетевую систему, что заметно повысит качество и достоверность кодирования множественных причин смерти.
- 3. С помощью регионального регистра смертности (учебной версии) показана структура множественных причин смерти и значительное увеличение смертности с первоначальной причиной смерти *U07.1* и *U07.2*, что облегчает принятие управленческих решений.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 77-81

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 77-81

#### Литература / References

- 1. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т.8, №4. С. 80–81 / Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the creation of an integrated automated system for collecting, processing and analyzing information on births and deaths in the Tula region]. Journal of New Medical Technologies. 2001;4:80–1. Russian.
- 2. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ MedSS №2010612611 // Заявка №2010610801 от 25.02.2010. Зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010 / Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM №2010612611 MedSS [The certificate of registration of the computer №2010612611 MedSS]. Registratsiya v Reestre programm dlya EVM 15.04.2010 g. po zayavke №2010610801 ot 25.02.2010 g. Russian.
- 3. Международные методические рекомендации по удостоверению и кодированию CODID-19 в качестве причины смерти. WHO, 2020. 13 с. / Mezhdunarodnyye metodicheskiye rekomendatsii po udostovereniyu i kodirovaniyu CODID-19 v kachestve prichiny smerti [International guidelines for certifying and coding CODID-19 as a cause of death.]. WHO; 2020. Russian.
- 4. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М.,Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Заключительный научный доклад "Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации (Международный исследовательский проект 1АХ202)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с. / Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meroprivativ dlya sovershenstvovaniva ispol'zovaniva statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt 1AKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.
- 5. Приказ Минздрава России от 15.04.2021 №352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи» / Prikaz Minzdrava Rossii ot 15.04.2021 №352n «Ob utverzhdenii uchetnykh form meditsinskoy dokumentatsii, udostoveryayushchey sluchai smerti, i poryadka ikh vydachi» ["On approval of registration forms for medical documentation certifying death cases and the procedure for their issuance"]. Russian.
- 6. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А.,

- Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с. / Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Usovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.
- 7. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти // Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с. / Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti [Coding of multiple causes of death]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.
- 8. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-6. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf (дата обращения 26.08.2014). DOI: 10.12737/5610 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoring a smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf. DOI: 10.12737/5610.
- Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю. Оценка возрастных когорт смертности населения на примере Тульской области за период с 2007 по 2015 годы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Публикация 1-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2016-3/1-1.pdf (дата обращения 22.08.2016). DOI: 10.12737/21280 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Lastovetskiy AG, Kitanina KYu. Otsenka vozrastnykh kogort smertnosti naseleniya na primere Tul'skoy oblasti za period s 2007 po 2015 gody [Evaluation of age cohorts of the population mortality on the example of Tula region for the period 2007 to 2015]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2016[cited 2016 Aug 22];3[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-1.pdf. DOI: 10.12737/21280.
- 10. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа расчета средней продолжительности жизни // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020612976. Заявка №2020611930 от 26.02.2020. Дата регистрации: 06.03.2020. Дата публикации: 06.03.2020 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYU. Programma rascheta sredney prodolzhitel'nosti zhizni [The program for calculating the average life expectancy]. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2020612976. Zayavka №2020611930 ot 26.02.2020. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Грачев Р.В., Кельман Т.В. Региональный мониторинг смертности в ракурсе COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 77-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81.

#### Bibliographic reference:

Khromushin VA, Khadartsev AA, Grachev RV, Kelman TV. Regional 'nyy monitoring smertnosti v rakurse COVID-19 [Regional mortality monitoring from COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:77-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81. Russian.

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 82-88

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 82-88

УДК: 61 DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88

#### ВОЗМОЖНОСТИ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА В КОРРЕКЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Д.В. ИВАНОВ, Г.Х. ДИАЛЛ

Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru

Аннотация. Современные разработки в области анализа полученных данных позволяют корректировать алгоритм действий. Для уменьшения количества пострадавших во время вспышек вирусных инфекций, стихийных происшествий, боевых действиях анализ происходящих событий крайне важен. Даже при неверных управленческих решениях на начальных этапах, быстро и чётко выполненный анализ полученных данных позволяет внести коррективы и таким образом уменьшить человеческие потери. Цель исследования - оценить статистические данные, полученные при вспышке новой коронавирусной инфекции с помощью фрактального анализа, для изучения последствий проводимых органами здравоохранения мероприятий. Материалы и методы исследования. Использованы данные для исследования с сайтов drdo.ru, gogov.ru/articles/covid-v-stats, ourworldindata.org, www.ecdc.europa.eu, https://www.rospotrebnadzor.ru, стопкоронавирус.рф. Информация автоматически вносилась ежедневно с начала возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции, затем проводился анализ с использованием выстроенной модели на основе фракталов. Одним из авторов данной статьи был разработан этот метод практическим путём. В статье представлен анализ вспышки новой коронавирусной инфекции, которая была зафиксирована во всех странах мира. На основе собственных разработок, выполненных с помощью фрактального анализа, были получены подтверждения искусственного распространения новой коронавирусной инфекции, а также ошибочность в действиях организации оказания медицинской помощи населению. Отмечено, что в тех странах, где проводились некорректные организационные мероприятия по ликвидации вспышки новой коронавирусной инфекции, тренды шли по увеличению количества больных и отсутствию тренда на завершение инфекционного процесса. Акцентировано внимание на совпадении широкомасштабной кампании по использованию препаратов, непрошедших полные клинические испытания, с ростом заболеваемости. Заключение. Использование фрактального анализа в коррекции алгоритма действий представляется целесообразным и адекватным. Анализ полученных данных позволит не допускать ошибок в организации медицинской помощи при возникновении возможных новых вспышек инфекционных процессов в будущем.

**Ключевые слова**: организация медицинской помощи, фрактальный анализ, *COVID*-19.

#### THE POSSIBILITIES OF FRACTAL ANALYSIS IN THE CORRECTION OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE

D.V. IVANOV, G.Ch. DIALL

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia, e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru

Abstract. Modern developments in the field of analysis of the obtained data allow us to adjust the algorithm of actions. To reduce the number of victims during outbreaks of viral infections, natural disasters, and military operations, the analysis of current events is extremely important. Even with incorrect management decisions at the initial stages, a quick and accurate analysis of the data obtained allows you to make adjustments and thus reduce human losses. *The aim of the study* – to evaluate the statistical data obtained during the outbreak of a new coronavirus infection using fractal analysis to study the consequences of measures taken by health authorities. Materials and methods of research: Data for research from websites were used drdo.ru, gogov.ru/articles/covid-v-stats, ourworldindata.org, www.ecdc.europa.eu, https://www.rospotrebnadzor.ru, стопкоронавирус.рф. The information was automatically entered daily from the beginning of the outbreak of a new coronavirus infection, then an analysis was carried out using a built-up model based on fractals. One of the authors of this article developed this method in a practical way. The article presents an analysis of the outbreak of a new coronavirus infection, which was recorded in all countries of the world. Based on our own developments carried out with the help of fractal analysis, we received confirmation of the artificial spread of a new coronavirus infection, as well as an error in the actions of the organization of medical care to the population. It was noted that in those countries where incorrect organizational measures were taken to eliminate the outbreak of a new coronavirus infection, trends were increasing the number of patients and there was no trend to complete the infectious process. Attention is focused on the coincidence of a large-scale campaign for the use of drugs that have not passed full clinical trials with an increase in the incidence. Conclusion: The use of fractal analysis in the correction of the algorithm of actions seems appropriate and adequate. The analysis of the obtained data will make it possible to avoid mistakes in the organization of medical care in the event of possible new outbreaks of infectious processes in the future.

**Key words**: organization of medical care, fractal analysis, COVID-19.

Вспышка новой коронавирусной инфекции в 2020 году заставила пересмотреть многие вопросы в организации и системе оказания медицинской помощи. Это коснулось не только России. Во всех странах мирах начались практически тотальные изменения в оказании медицинской помощи. Что характерно, все алгоритмы действий инициировались из Всемирной

Организацией Здравоохранения. Даже в 2021 году основной информационной поток был связан с новой коронавирусной инфекцией, и системы здравоохранения практически во всех странах не вернулись к прежним режимам. Более того, продолжают вводиться новые «противопандемические» мероприятия практически во всех странах. Представлялось важным провести

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 82-88

анализ данных для оценки эффективности результатов «противопандемических» мероприятий с использованием фрактального анализа.

Анализу данных для нужд учреждений здравоохранения посвящено значительное количество работ [1,7,10-18]. В каждом аналитическом методе имеются свои преимущества и недостатки. Для практического здравоохранения необходима модель простого и наглядного анализа поступающего большого количества данных, что является чрезвычайно актуальным при массовых заболеваниях, чрезвычайных ситуациях, стихийных бедствиях, военных операциях. Фрактальное прогнозирование отвечает точно на два вопроса прогноза: «когда? и сколько?», или говоря с математических позиций имеет две независимые характеристики: значение прогнозной величины и горизонт прогнозирования (предельный срок, в пределах которого прогноз выполняется с заданной точностью). Прогнозирование (греч. Προγνώσεις – Prognosis – предвидение) - это предсказание будущего поведения изучаемой системы, исходя из прошлого и настоящего её развития, при заданных начальных (текущих), внешних и внутренних состояниях системы. Точное предвидение будущего повышает эффективность процесса принятия решения. В частности в медицине это подразумевает прекращение вспышки инфекции, уменьшение количества заболевших, оптимальную загрузку стационаров без нарушения логистики передвижения пациентов. Фрактальное прогнозирование с успехом может применяется в ситуационно-аналитических центрах управления где важны: постоянный мониторинг состояния ситуации, прогнозирование развития ситуации на основе анализа непрерывно поступающей информации, принятие множества управленческих решений.

Сначала, существовавшие как плод воображения математиков, фракталы были найдены в реальных объектах окружающего мира. Фракталы - это природа (космос, рельеф ландшафтов, облака, растения и др.), весь мир, вселенная и сам человек. Понятие фракталов неразрывно связано с понятием хаоса и с динамикой нелинейных систем, поскольку взаимодействие человека с окружающей средой и вирусами, в частности, не представляется возможным объяснить и описать простыми линейными связями. Анализ результатов различных медико-биологических экспериментов приводит к пониманию важности «принципа инвариантных отношений», как одного из основных законов биологии, заключающегося в том, что отдельно взятые физиологические, биохимические, морфологические показатели организма, изменяясь под действием различных факторов, вступают в многомерные взаимодействия, но формируемая ими геометрия (метрика) пространства остаётся постоянной на всем протяжении постнатального онтогенеза [4]. Очевидно, что по степени деформирования этого пространства можно количественно судить о чувствительности физиологической системы, её способности сохранять паттерн многомерных взаимоотношений или изменять свою реакцию в ответ на

воздействующие факторы. Этот принцип основывается на представлениях о целостности организма, его пространственно-временной определённости и многофакторности его взаимодействия с окружающей средой. По-видимому, преимуществом такого подхода является возможность количественного сопоставления реакции различных систем организма на те или иные воздействия в единой системе координат [9]. Вирусы обладают выраженными энтропийными свойствами [8]. К взаимодействию вируса и человека накоплены сведения и доказательства. Получены результаты свидетельствующие о многоуровневой системе управления жизнедеятельностью организма человека. На основании многих уровней взаимодействия человеческого организма с окружающими его объектами, вопрос о природе наблюдаемых временных последовательностей является крайне важным при разработке или выборе стратегии управления в нестационарных средах. В частности, установление факта динамического хаоса означает возможность управления на основе экстраполяционного прогноза в течение некоторого, заранее неопределённого интервала времени [4]. Для чисто случайного нестационарного процесса такая стратегия управления будет неэффективной, необходимо искать другие формы прогнозирования, например связанные с аналитическими исследованиями среды погружения [5]. Вместе с этим успехи молекулярной биологии в целом и биофизики (на молекулярно-клеточном уровне) особо не способствуют пониманию феномена жизни. Достижения синергетики и теории сложных систем только усилили расхождения между физико-химическими представлениями о жизни и системными представлениями. Именно системный подход обеспечивает понимание эффектов живых объектов и особенно наиболее организованной и эволюционирующей её части – человека и человечества [3]. Учитывая все эти факторы мы остановились на модели фрактального анализа, потому что фракталы находят всё большее и большее применение в науке, потому что они описывают мир иногда лучше, чем традиционная физика, математика. Ведь фрактал - это рекуррентно-итерационное повторение наборов явных и неявных правил, хаотических законов, нелинейных формул в пространстве и времени. Фрактальный метод прогнозирования очень точен, но при этом он требует много исторических данных изучаемой величины. Получаемые ежедневно данные по 150 странам мира в течение 18 месяцев позволили собрать достаточное количество фактической информации [4].

**Цель исследования** — оценить статистические данные, полученные при вспышке новой коронавирусной инфекции с помощью фрактального анализа, для изучения последствий проводимых органами здравоохранения мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Использованы данные для исследования с сайтов drdo.ru, gogov.ru/articles/covid-v-stats, ourworldindata.org, www.ecdc.europa.eu, https://www.rospotrebnadzor.ru, стопкоронавирус.рф.

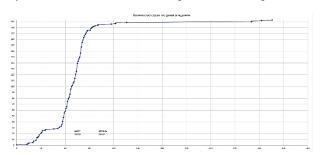
# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 82-88

Информация автоматически вносилась ежедневно с начала возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции в базу данных, затем проводился анализ с использованием выстроенной модели на основе фракталов. Фрактальный анализ позволяет принимать оптимальные решения с минимальными затратами времени. Ведь зная будущее на 95 % можно успешно подготовится к нему и просчитать все ситуации заранее. Одним из авторов данной статьи был разработан этот метод практическим путём, будучи аналитиком продаж и финансовым аналитиком в крупных российских компаниях [https://www.mql5.com/ru/articles/446].

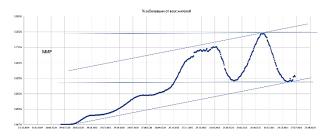
В данной работе не предоставлялось возможным осветить данные по всем странам, из-за формата публикации. Мы остановились на некоторых. Выбор данных по Белоруссии был связан с тем, что её расположение, ментальность, уровень медицинской помощи, генетические и историко-социальные особенности близки к российским. Данных для анализа по другим странам, на которые пал выбор авторов, было достаточно много.

Графики сгруппированы по развитию новой коронавирусной инфекции, проценту выздоровевших и смертности. На некоторых графиках отчётливо видны разрывы между данными. Плавность линий нарушена. Это связано с тем, что поступали недостаточно достоверные данные. Особенно это видно при внимательном изучении материалов, опубликованных Израилем, в которых отмечается (с разницей в сутки) как резкий рост выздоровевших, так и резкий рост смертности.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты для наглядности воспроизведены на рис. 1-16.



Puc. 1. Динамика развития вспышки новой коронавирусной инфекции в мире



Puc. 2. Динамика развития новой коронавирусной инфекции в мире (в процентах от численности населения земного шара)

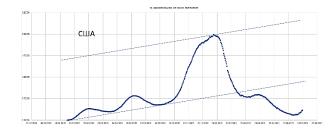


Рис. 3. Динамика развития новой коронавирусной инфекции в США (в процентах от численности населения страны)

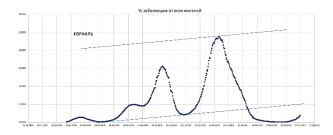


Рис. 4. Динамика развития новой коронавирусной 1 инфекции в Израиле (в процентах от численности населения страны)

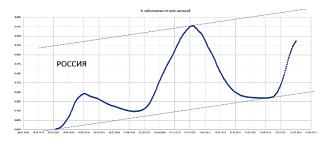


Рис. 5. Динамика развития новой коронавирусной инфекции в России (в процентах от численности населения страны)

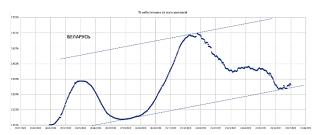


Рис. 6. Динамика развития новой коронавирусной инфекции в Белоруссии (в процентах от численности населения страны)



Рис. 7. Динамика выздоровевших в мире за период Наблюдения (в процентах от числа заболевших)

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2021 – Т. 28, $\mathbb{N}^{\circ}$ 3 – С. 82–88

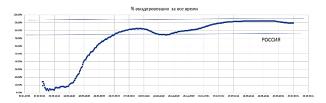
# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, Nº 3 - P. 82-88



Рис. 8. Динамика выздоровевших в США за период Наблюдения (в процентах от числа заболевших)



Рис. 9. Динамика выздоровевших в Израиле за период наблюдения (в процентах от числа заболевших)



Puc. 10. Динамика выздоровевших в Белоруссии за период наблюдения (в процентах от числа заболевших)



Puc. 11. Динамика выздоровевших в Белоруссии за период наблюдения (в процентах от числа заболевших)

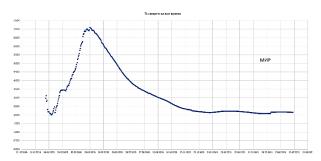
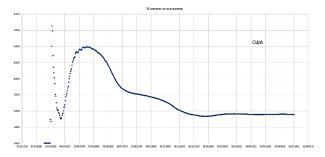


Рис. 12. Динамика смертности от новой коронавирусной инфекции в мире за период наблюдения (в процентах от численности заболевших)



Puc. 13. Динамика смертности от новой коронавирусной инфекции в США за период наблюдения (в процентах от численности заболевших)

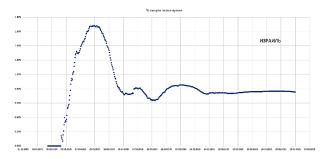
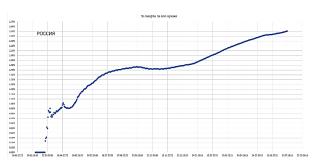
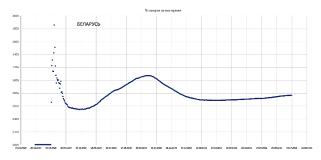


Рис. 14. Динамика смертности от новой коронавирусной инфекции в Израиле за период наблюдения (в процентах от численности заболевших)



Puc. 15. Динамика смертности от новой коронавирусной инфекции в России за период наблюдения (в процентах от численности заболевших)



Puc. 16. Динамика смертности от новой коронавирусной инфекции в Белоруссии за период наблюдения (в процентах от численности заболевших)

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 82-88

Представляется интересным изучение графика развития новой коронавирусной инфекции в мире, представленного на рис. 1. Обращает на себя внимание чрезвычайно резкий рост выявленных заболевших в 138 странах мира. Этот рост произошёл в марте и его начало связано с первой декадой, когда, по оценке главы ВОЗ, - «ситуация может характеризоваться как пандемия». Практически сразу после это график меняет свой тренд. С точки зрения развития инфекционного процесса, чтобы в 4-5 странах за сутки выявлялись новые заболевшие коронавирусной инфекцией, необходимо целенаправленное распространение инфекционного агента [4]. Данное предположение основывается на том, что инкубационный период COVID-19 на начало 2020 года составлял от 2 до 14 дней [2]. Появление заболеваний в одно и тоже время на разных континентах, в странах, которые не являются географически близкими, представляется чрезвычайно сомнительным. Подтверждением гипотезы об искусственном распространении инфекционного процесса служит и тот факт, что диагностика осуществлялась с помощью ПЦР-тестов. Для того, чтобы они были доставлены в 138 стран, необходимо было их привезти, осуществить процесс сертификации, получить разрешительную документацию, а также данные тесты должны быть прокалиброваны на стандартном образце. Перед калибровкой, доставкой, сертификацией эти тесты должны быть просто изготовлены. Таким образом получается, что все они поступили намного раньше во все страны, чем была обнаружена инфекция. Это заставляет думать о преднамеренной подготовке к объявлению вспышки новой коронавирусной инфекции, которую до настоящего времени называют пандемией. Ещё одним из фактов на котором необходимо акцентировать внимание, является - одновременное выявление на разных континентах случаев заражения новой коронавирусной инфекцией. Также разное время года и, соответственно, разные температурно-влажностные характеристики, что также говорит о невозможности возникновения за 1 месяц вспышки инфекционного процесса в 138 странах, если он имеет природный характер.

На графиках показывающих количество заболевших от общего количества населения видна общая закономерность. Она проявляется в том, что увеличение и снижение происходит волнообразно с временным лагом от 4 до 8 месяцев, что в среднем составляет 6 месяцев. Также обращает на себя внимание закономерность, что самый высокий пик заболеваемости не превышал и 3% от общего количества населения. Этот факт говорит о том, что мы не можем относить данную инфекцию к опасным с высокой патогенностью. Причём самое большое количество заболевших выпало на май 2021 года, когда во многих странах чиновники отчитывались о высоких показателях вакцинации [4]. При анализе данного факта

возникает вопрос об эффективности выпущенных препаратов и появляется предположение о возможности стимулирования инфекционного процесса данными препаратами. В настоящее время ни в одной стране мира не закончены исследования эффективности препаратов против новой коронавирусной инфекции. Более того, не изучены отдалённые результаты препаратов, которые называют вакцинами против новой коронавирусной инфекции. Представляется интересным сравнение динамики процесса развития новой коронавирусной инфекции в России и Белоруссии. Необходимо обратить внимание, что количество заболевших на максимальном пике, который пришёлся на декабрь 2020 года. В Белоруссии данный показатель составил 0,6% от численности населения страны, а в России он был меньше практически на 10% и составлял 0,55% от численности населения. При этом дальнейшая динамика развития инфекционного процесса в Белоруссии более свойственна природному течению инфекционного процесса, нежели в России. Характер инфекционного процесса идёт по затухающему тренду, в России - по нарастающему. Увеличение количества новых случаев связано с серединой июня 2021 года, когда в России была объявлена массовая вакцинация. Этот факт также заставляет задуматься о целесообразности применения экспериментальных препаратов, называемых вакцинами против новой коронавирусной инфекции. В очередной раз возникает вопрос о возможности потенцирования инфекционного процесса этими препаратами. Вероятнее всего при получении новых данных осенью будет понятно насколько уменьшилась заболеваемость и уменьшила ли вообще использование в профилактических целях на большом количестве населения России не прошедших полные клинические испытания экспериментальных препаратов. Стремление поставить экспериментальные препараты более 60% населению страны при заболеваемости в самый пик 0,55% от численности населения представляется крайне неразумным и с точки зрения организации медицинской помощи и с финансово-экономической стороны. Идёт инвестирование бюджетных средств на мероприятия, которые имеют недоказанную эффективность влияния на здоровье населения страны, поэтому на необходимую помощь их будет не хватать.

При изучении динамики выздоровевших на конкретную дату графики показывают практически один и тот же тренд с начала 2021 года. Практически везде количество выздоровевших более 90% от общего количества заболевших. Надо обратить внимание, что менее 10 процентов – это не смертность, это те, кто проходит лечение. Наиболее высокий процент выздоровевших (практически около 100% от числа заболевших) показывает Белоруссия. Изучение опыта организации медицинской помощи при вспышке новой коронавирусной инфекции в данной стране требует

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, Nº 3 - P. 82-88

дополнительного изучения. Вероятнее всего он будет рассмотрен в последующих работах, особенно в сравнении с опытом организации медицинской помощи в России. Одно из предположений, что положительным моментом была добровольность и отсутствие массового использования экспериментальных препаратов, называемых вакцинами против новой коронавирусной инфекции.

По статистике смертности при новой коронавирусной инфекции уже были сделаны публикации [6], в которых были рассмотрены причины смертности, проведён анализ, выполнено сравнение по годам. Однако в данной работе при анализе динамики смертности в сравниваемых странах есть общие закономерности. В частности, обращает на себя внимание, что имеются общие тренды снижения смертности, исключение составляет Россия. Общее количество умерших от числа заболевших стабилизировалось в конце 2020 года и составило около 2%, исключение опять составляет Россия, где уровень смертности имеет тренд к увеличению и к концу июля достигает 2,5% от числа заболевших. В отличие от России, в Белоруссии уровень смертности составляет менее 0,8%, что также говорит о необходимости изучения опыта оказания медицинской помощи. Уровень заболеваемости в самый пик в Белоруссии был выше на 10 % чем в России (составлял 0,6% против 0,55% в России), однако смертность в 3 раза ниже. Вероятнее всего ответы на данные вопросы будут получены при сравнительном анализе в следующих работах. Полученные данные по смертности показывают, что человеческая популяция, так же как и вирус, адаптировались друг к другу. Медицинское сообщество научилось справляться с данной инфекцией. Необходимо признать, что имеются свои особенности в протекания инфекции, однако имеются вопросы и к проводимому лечению. Насколько целесообразно использовать одни и те же схемы лечения и подходы в разных странах? При изучении графиков отчётливо видно, что на развитие инфекционного процесса, процесс выздоровления, смертность оказывают влияние множество факторов включающие климатические, географические, национальные, экономические особенности. Данные особенности необходимо учитывать при планировании организации медицинской помощи при лечении новой коронавирусной инфекции.

#### Выводы:

1. Использование фрактального метода в анализе данных при вспышке новой коронавирусной инфекции показало свою наглядность и простоту в использовании, которые позволяют органам здравоохранения быстро принимать адекватные управленческие решения в ликвидации вспышки. Применение неадекватных методов приводит не к снижение заболеваемости, а, в лучшем случае, к сохранению её на

том же уровне. В худшем случае происходит увеличение количества пациентов, рост смертности.

2. Проведение организационных мероприятий по ликвидации вспышки инфекционного процесса необходимо проводить с учётом географических, климатических, социально-экономических, этнических особенностей населения. Выполнение в обязательном порядке рекомендаций по лечению без учёта особенностей приводит не к ликвидации очага вспышки инфекционного процесса, а затяжному течению в лучшем случае.

Полученные данные и их анализ позволяют принять решения для разработки адекватных мероприятий по недопущению повторений ошибочных управленческих действий, которые приводят к росту заболеваемости, росту смертности от числа заболевших.

#### Литература / References

- 1. Берова Ж.В. Результаты сравнительного анализа заболевае-мости и смертности населения на различных уровнях // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. 2019. № 4 (90). С. 31–39 / Berova ZhV. Rezul'taty sravnitel'nogo analiza zabolevaemosti i smertnosti naseleniya na razlichnykh urovnyakh [Results of a comparative analysis of morbidity and mortality of the population at different levels]. Izvestiya Kabardino-Balkarskogo nauchnogo tsen-tra RAN. 2019;4(90):31-9. Russian.
- 2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2021. 224 с. / Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Tempo-rary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow; 2021. Russian.
- 3. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Филатов М.А. Детерминистски-стохастический подход и третья парадигма естествознания в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеоклассика. 2020. №1. С. 46–57 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Filatov MA. Deterministski-stokhasticheskiy podkhod i tret'ya paradigma estestvoznaniya v biomeditsine [Deterministic-stochastic approach and the third paradigm of natural science in biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneoklassika. 2020;1:46-57. Russian.
- 4. Еськов В.М., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Хромушин В.А. Внедрение методов теории хаоса и самоорганизации систем в здравоохранение (краткий обзор литературы по материалам сургутской и тульской научных школ). Медицинские технологии в клинической практике, к 25-летию вузовского мелицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 67-73 / Es'kov VM, Khadartseva KA, Filatova OE, Khromushin VA. Vnedrenie metodov teorii khaosa i samoorganizatsii sistem v zdravookhranenie (kratkiy obzor literatury po materialam surgutskoy i tul'skoy nauchnykh shkol). Meditsinskie tekhnologii v kliniche-skoy praktike. k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniva i nauki Tul'skov oblasti (sbornik nauchnykh statey) [Implementa-tion of methods of the theory of chaos and self-organization of sys-tems in health care (a brief review of the literature based on materials from the Surgut and Tula scientific schools). Medical technologies in clinical practice. to the 25th anniversary of university medical educa-tion and science of the Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.
- 5. Загайнов А.И. Случайность или хаотичность: фрактальный анализ природы рядов наблюдений // Вестник Российского нового университета. 2018. №1. С. 70–84 / Zagaynov AI. Sluchaynost' ili khaotichnost': fraktal'nyy analiz prirody ryadov nablyudeniy [Random or random: fractal analysis of the nature of observation series]. Vestnik Rossiyskogo novogo uni-versiteta. 2018;1:70-84. Russian.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 82-88

- 6. Иванов Д.В. К вопросу о причинах смертности в 2020 году. Сохранение здоровья населения как глобальная проблема современности. Материалы международной междисциплинарной научнопрактической конференции. Санкт-Петербург, 9-10 апреля 2021 г. СПб.: Изд-во «Русь», 2021. С. 83–87 / Ivanov DV. K voprosu o prichinakh smertnosti v 2020 godu. Sokhra-nenie zdorov'ya naseleniya kak global'naya problema sovremenno-sti. Materialy mezhdunarodnoy mezhdistsiplinarnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Sankt-Peterburg, 9-10 aprelya 2021 g. [Ivanov DV. To the question of the causes of death in 2020. Preserving the health of the population as a global problem of our time. Materi-als of the international interdisciplinary scientific-practical confer-ence. St. Petersburg, April 9-10, 2021]. SPb.: Izd-vo «Rus»: 2021. Russian.
- 7. Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Ластовецкий А.Г. Подготовка данных для многофакторного анализа в медицине и биологии с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное изда-Nº1. 2016. Публикация http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18601 / Kitanina KYu, Khadartsev AA, Khromushin OV, Lastovetskiy AG. Podgotovka dannykh dlya mnogofaktornogo analiza v meditsine i biologii s pomoshch'yu algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Preparation of data for multivariate analysis in medicine and biology using algebraic model of constructive logic]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2016[cited 2016 Mar 161:1[about 6 Russian. Available p.]. http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf. DOI: 10.12737/18601.
- 8. Кораблёв Г.А. Энтропийные характеристики вируса // Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2020. Т. 5, № 1. С. 63–68 / Korablev GA. Entropiynye kharakteristiki virusa [Entropy characteristics of the virus]. Aktual nye voprosy biologicheskoy fizi-ki i khimii. 2020;5(1):63–8. Russian.
- 9. Носовский А.М., Русанов В.Б., Пастушкова Л.Х., Черникова А.Г. Фрактальная модель анализа данных в практике медикобиологических исследований // Биомедицинская радиоэлектроника. 2019. Т. 22, № 5. С. 34–41 / Nosovskiy AM, Rusanov VB, Pastushkova LKh, Chernikova AG. Fraktal'naya model' analiza dannykh v praktike medikobiologicheskikh issledovaniy [Fractal data analysis model in the practice of biomedical research]. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2019;22(5):34-41. Russian.
- 10. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Борисова О.Н., Хадарцев А.А. Результаты деятельности регионального здравоохранения и математические методы их обработки (обзор литературы по материалам 2015-2017 гг.) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 7-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-4.pdf (дата обращения 20.11.2017). DOI: 10.12737/article\_5a16dfd36c5260.21917214 / Khromushin VA, Kitanina KYu, Borisova ON, Khadartsev AA. Rezul'taty deyatel'nosti regional nogo zdravookhraneniya i matemati-cheskie metody ikh obrabotki (obzor literatury po materialam 2015-2017 gg.) [Results of regional health care activities and mathe-matical methods of their processing (review of literature on materials 2015-2017)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2017(cited 2017 Nov 20);4[about 12 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-4.pdf. DOI: 10.12737/article\_5a16dfd36c5260.21917214.
- 11. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А. Анализ средней продолжительности жизни населения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 16 с. / Khromushin VA, Kitanina KYu, Khadartsev AA. Analiz sredney pro-dolzhitel nosti zhizni naseleniya: metodicheskie rekomendatsii [Analysis of the average life expectancy of the population: guidelines]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.

- 12. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А. Обобщённая оценка показателей здравоохранения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2018. 15 с. / Khromushin VA, Kitanina KYu, Khadartsev AA. Obobshchennaya otsenka pokazateley zdravookhraneniya: metodicheskie rekomendatsii [Generalized assessment of health indicators: guidelines]. Tula: Izd-vo TulGU; 2018. Russian.
- 13. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Аналитическое тестирование мониторинга смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Элек-2017 Nº2 Публикация излание 1-1 http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf (дата обращения 11.04.2017). DOI: 10.12737/article 59099c2c192a68.18440961 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYu, Lastovetskiy AG. Analiticheskoe testirovanie monitoringa smertnosti v Tul'skoy oblasti [Analytical testing of mortality monitoring in the Tula region]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2017 [cited 2017 Apr 11];2 [about 5 p.]. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf. DOI: 10.12737/article\_59099c2c192a68.18440961.
- 14. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю. Оценка возрастных когорт смертности населения на примере Тульской области за период с 2007 по 2015 годы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 1-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-1.pdf (дата обращения 22.08.2016). DOI: 10.12737/21280 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Lastovetskiy AG, Kitanina KYu. Otsenka vozrastnykh kogort smertnosti naseleniya na primere Tul'skoy oblasti za period s 2007 po 2015 gody [Evaluation of age cohorts of the population mortality on the example of Tula region for the period 2007 to 2015]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2016[cited 2016 Aug 22];3[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-1.pdf. DOI: 10.12737/21280.
- 15. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Никитин С.В. Анализ медицинских данных: учеб. пособие. // Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 278 с.
- 16. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Никитин С.В. Структурный анализ в здравоохранении. Учебное пособие. Тула: Издательство ТулГУ, 2018. 63 с. / Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYu, Nikitin SV. Strukturnyy analiz v zdravookhranenii. Uchebnoe posobie [Structural analysis in health care. Tutorial]. Tula: Izdatel'stvo TulGU; 2018. Russian.
- 17. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Ластовецкий А.Г. Методология обобщенной оценки показателей здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. Nº5. Публикация http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-2.pdf (дата обращения 13.09.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16210 / Khromushin VA, Kitanina KYu, Khadartsev AA, Lastovetskiy AG. Metodologiya obobshchennoy otsenki pokazateley zdravookhraneniya [Methodology of the generalized assessment of health indicators]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 13];5[about Russian. Available from: p.]. http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-2.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16210.
- 18. Хромушин В.А., Третьяков А.А., Хадарцев А.А. Проблемы первичной медико-санитарной помощи (обзор литературы). Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения: сборник научных статей. Тула: Изд-во ТулГУ, 2019. С. 56–64 / Khromushin VA, Tret'yakov AA, Khadartsev AA. Problemy pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi (obzor literatury). Aktual'nye problemy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya: sbornik nauch-nykh statey [Primary health care problems (literature review). Actual problems of diagnosis, prevention and treatment: collection of scien-tific articles]. Tula: Izd-vo TulGU; 2019. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Иванов Д.В., Диалл Г.Х. Возможности фрактального анализа в коррекции организации медицинской помощи // Вестник новых медицинских технологий. 2021. № 3. С. 82-88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88.

#### Bibliographic reference:

Ivanov DV, Diall GCh. Vozmozhnosti fraktal'nogo analiza v korrektsii organizatsii meditsinskoy pomoshchi [The possibilities of fractal analysis in the correction of the organization of medical care]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:82-88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88. Russian.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 89-90

## Раздел IV

## НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

## **Section IV**

## **NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES**

#### ВАДИМ СЕМЕНОВИЧ СМОЛЕНСКИЙ Д.М.Н. ПРОФЕССОР ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РСФСР



14 сентября 2021 года исполняется 100 лет выдающемуся отечественному терапевту второй половины XX века заслуженному деятелю науки доктору медицинских наук профессору В.С. Смоленскому – человеку, который одним из первых клиницистов еще в 70-е годы прошлого столетия предложил алгоритмы дифференциальной диагностики целого ряда терапевтических заболеваний, а также стандарты диагностического обследования пациентов с различными заболеваниями. Можно с уверенностью сказать, что Вадим Семенович Смоленский стоял у истоков доказательной медицины в СССР, что предвосхитило бурное развитие доказательной медицины в России.

Он родился 14 сентября 1921 года в семье старейшего революционера Атабекова М.Г. который познакомился с его матерью, когда сидел в тюрьме г. Баку. Фамилию Смоленский Вадим Семенович получил уже от своего отчима, от которого он не отказался после того, как тот был арестован во время сталинского

террора. Во время Великой Отечественной войны служил врачом полкового

медицинского пункта. Награжден многими боевыми орденами и медалями, включая ордена Красной звезды и Отечественной войны. Приводим сведения из наградного листа к Ордену Отечественной войны 2 степени командира медико-санитарной роты 110 стрелкового полка 325 стрелковой дивизии Смоленского Вадима Семеновича подготовленного командиром полка гвардии майором Скрыпневым И.М. «Товариш Смоленский во время боевых действий с 11.07 по 1.08.1944 года по освобождению Белоруссии и Латвийской республики работал командиром медико-санитарной роты, проявил себя энергичным, хорошо знающим медицинское дело командиром. Благодаря правильно организованной работе все раненые после оказания первой медицинской помощи эвакуировались в тыл. Сам лично товарищ Смоленский спас жизни свыше 150 раненым бойцам и офицерам, проводя сложные манипуляции. В целях быстрейшей организации выноса раненых бойцов и офицеров с поля боя – товарищ Смоленский сам лично бывал в боевых порядках, принимая непосредственное участие в эвакуации раненых...» Войну закончил в звании капитана медицинской службы. После войны служил в Военном госпитале им. Бурденко, откуда демобилизовался и поступил в аспирантуру к академику А.Л. Мясникову.

Работая над своей кандидатской диссертацией, В.С. Смоленский еще в 1953 году фактически первым в мире показал четкую связь между уровнем и продолжительностью артериальной гипертонии и распространенностью атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных.



КАПИТАН МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ СМОЛЕНСКИЙ ВАДИМ СЕМЕНОВИЧ 110 СТРЕЛКОВОГО ПОЛКА 325 СТРЕЛКОВОЙ ДИВИЗИИ

За время работы в Институте Терапии АМН СССР Вадиму Семеновичу приходилось выезжать и в Сибирь, где он изучал Уровскую болезнь, и даже на Северный Полюс для оказания помощи нашим полярникам. После зашиты диссертации Вадим Семенович был оставлен на кафедре А.Л. Мясникова в должности ассистента. Затем он был избран доцентом кафедры, где проявил себя блестящим клиницистом, удивив всех, в том числе и своего учителя, прижизненной диагностикой карциноидного синдрома. Докторская диссертация В.С. Смоленского была посвящена «Болезням аорты», и ее он защитил в 1964 году, после чего ушел с кафедры и по предложению Аветика Игнатьевича Бурназяна — начальника Третьего главного управления при Минздраве СССР и заместителя министра здравоохранения СССР возглавил клинический сектор Института биофизики, став одновременно главным терапевтом 3-го Главного управления Минздрава СССР.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 89-90

Но в 1966 году, после смерти А.Л. Мясникова, Вадим Семенович был призван на Большую Пироговку и возглавил кафедру и клинику своего учителя – Госпитальную терапию I ММИ им И.М. Сеченова.

На этой своей работе Вадим Семенович продемонстрировал себя в качестве новатора, всегда стремившегося улучшить и лечебную и педагогическую деятельность как в рамках института, так и всей страны. Блестящий лектор, который обладал не только искусством преподнести материал студентам но и выдающийся рисоваль-



щик, что позволяло иллюстрировать лекции в эру отсутствия современных технологий. В этот период конца 60-х и начала 70-х годов В.С. Смоленский разработал для студентов аннотации к лекциям как раздаточный материал для студентов по всем вопросам терапевтической патологии, в частности, «Дифференциальная диагностика при лихорадке» сохраняющая свою актуальность до настоящего времени. Именно Вадиму Семеновичу принадлежит фраза касающаяся рисков развития сепсиса «... Что посеешь то и пожнешь...» это высказывание часто цитирует Академик Савчено В.Г. На лекции профессора В.С. Смоленского по терапии для студентов присутствовали врачи и бывало, что студентам не хватало места в аудиториях. Более того на лекции приезжали врачи терапевты из практических всех республик СССР. По воспоминаниям Академика РАН Р.С. Акчурина на лекции приезжали не только те-

рапевты, но и хирурги – активно посещавшие лекции. Он был тем, кто инициировал создание при госпитальной терапевтической клинике гормональной и коагулологической лабораторий, который впоследствии стали межклиническими. В Госпитальной терапевтической клинике им были созданы специализированные отделения кардиологическое, включая отделение реанимации, гематологическое, пульмонологическое, эндокринологическое и другие. Будучи председателем Комиссии по преподаванию внутренних болезней Минздрава СССР. Вадим Семенович явился инициатором создания субординатуры и интернатуры, что позволило существенно улучшить подготовку молодых врачей. Идею создания субординатуры и интернатуры поддержал Академик АМН СССР Борис Васильевич Петровский (в тот период министр здравоохранения СССР). Субординатура была создана по основным специальностям терапии, хирургии и акушерству и гинекологии и в дальнейшем успешно внедрена в работу многих профильных клинических кафедр медицинских вузов СССР. Следует констатировать, что исчезновение субординатуры, а вслед за ней и интернатуры – не улучшило подготовку врачебных кадров в отечественном здравоохранении. Более того, субординатура позволяла студентам 6 курса не только приобщиться к практической клинической работе, включая суточные дежурства и доклады на утренних конференциях, но и пополнить свой научный багаж, поскольку доклады сопровождались элементами клинического разбора пациентов с различной терапевтической патологией, которые проводились при непосредственном участии профессора Смоленского В.С. Им же была создана кафедра госпитальной терапии для субординаторов, которую Вадим Семенович предложил организовать на базе Московской городской больницы № 20, убежденный в том, что только в скоропомощной больнице можно подготовить высококвалифицированных врачей. По его инициативе стала готовиться Квалификационная характеристика выпускника медицинского вуза. Он создавал программы преподавания внутренних болезней, явился автором оригинального учебника «Внутренние болезни», но после 15-ти лет активной работы неожиданно ушел с кафедры и из медицинского института в практическую медицину.

Спустя 10 лет он вновь вернулся к активной деятельности. Вновь стал читать студентам свои замечательные лекции. Он был одним из создателей Всероссийских научных обществ по изучению Артериальной гипертонии, а так же общества тромбозов, геморрагий и патологии сосудов. Вадим Семенович был первым президентом Всероссийского общества по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга-А.Л. Мясникова. Практически до последних лет активно работал в обществе по изучению артериальной гипертонии и читал лекции по пропедевтике внутренних болезней и терапии. Блестящий врач, замечательный педагог и лектор, глубокий ученый – Вадим Семенович Смоленский пользовался заслуженным уважением больных и коллег.

Светлая память.

Смоленский Андрей Вадимович д.м.н. профессор Академик РАЕН

*От редакции*: Не только в Москве, но и во многих регионах России знали и любили В.С. Смоленского, ценили его острый ум, юмор, неиссякаемую работоспособность и энциклопедические знания. Он многократно выезжал с сотрудниками кафедр в различные области страны, оказывая практическую помощь врачам на местах, которые учились быть настоящими Врачами.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий», начиная печатать воспоминания о выдающихся деятелях науки и врачебной практики, внесших неоценимый, но недооцененный вклад в современную медицину, обращается к читателям с предложением содействовать редакции в подготовке воспоминаний об этих незаурядных личностях. Отсутствие академических званий у них ничуть не умоляет их роли и значимости в развитии медицинской науки и практики.

Решением редколлегии принять обращение к д.м.н, профессору, академику ЕАЕН А.В. Смоленкскому сыну В.С. Смоленского, которому исполнилось бы 100 лет со дня рождения, с просьбой написать статью о своем отце, что он и сделал, показав не известные для большого круга врачей факты из жизни этого незаурядного Человека.

Главный редактор журнала «Вестник новых медицинских технологий»

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2021 - Т. 28, № 3 - С. 91-91

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 91-91



### НАУКА ОСИРОТЕЛА. УШЕЛ ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ

5 июля 2021 года скончался доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии СССР (1973), премий Правительства РФ в области науки и техники (2004, 2012), автор научных открытий, изобретений и более 500 научных публикаций Валерий Павлович Лебедев.

Будучи весьма креативным человеком, мыслящим нестандартно, и при этом непревзойденным методистом, В.П. Лебедев известен научному и медицинскому миру как автор нескольких открытий: сначала в области анатомии нервной системы, затем как изобретатель первого в мире ультразвукового скальпеля, а впоследствии – как автор способа усиления продукции эндорфинов, что позволило создать уникальный по своей эффективности лечебный метод *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС) и серию аппаратов для реализации метода – ТРАНСАИР. Все эти разработки были удостоены государственных наград и широко внедрены в научную и клиническую практику России, а также за рубе-

жом.

В.П. Лебедев оставил огромное научное наследие не только в виде публикаций и патентов, но и большого количества учеников, многие из которых сами стали большими учеными. Под его руководством или при его консультациях защищена 51 кандидатская и 13 докторских диссертаций. Четыре его ученика возглавляют кафедры и научные лаборатории, стали ведущими учеными в США и Канаде (в частности, доктор наук, профессор университета Торонто, президент американской Ассоциации по травмам позвоночника Андрей Красюков), а Владимир Иванович Петров является академиком РАН и ректором Волгоградского медицинского университета.

Аппараты ТРАНСАИР эффективно используются в более 5000 учреждений России, они уникальны тем, что могут применяться при более чем 100 заболеваниях. По существу, они позволяют активировать «внутреннюю фабрику лекарств», которая есть в каждом организме, и усиливать врожденный иммунитет, благодаря чему и возникает столь множественный эффект. Технология ТЭС-терапии вызывает интерес во многих странах мира, т.к. позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку за счет укрепления собственных защитных сил организма. Последние исследования говорят о том, что ТЭС-терапия весьма эффективна и при ковиде, причем, как в остром периоде, так и особенно при реабилитации больных коронавирусом.

В жизни Валерий Павлович обладал большим чувством юмора, был большим жизнелюбом, ученики и сотрудники лаборатории просто обожали его, особенно когда он приносил на какой-либо праздник свои новые стихи. Его сын Павел Лебедев был участником проекта «Контрольная для взрослых» (режиссер Игорь Шадхан), когда жизнь целого класса проходила на глазах зрителей на протяжении всех 10 лет их учебы. Павел также стал врачом, как и внучка Александра.

Нам будет страшно не хватать нашего учителя, но мы обязательно продолжим его дело!

Сотрудники Центра ТЭС, ученики и соавторы.

# JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES - 2021 - Vol. 28, № 3 - P. 92-92





Действительный член (академик) Европейской академии естественных наук. Академик Российской академии медицинских наук, Литовской академии наук (г. Каунас), доктор медицинских наук, профессор.

Родился в 30.04.1929 г. в г. Праге (Чехия), где в дипломатическом представительстве Литвы работал его отец.

Хирург. Академик АМН СССР (1986), член-корреспондент (1969). Окончил с отличием Каунасский медицинский институт (1952), клиническую ординатуру при кафедре госпитальной терапии того же института (1954) и аспирантуру при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии 1 ММИ (1957). Ассистент (1957), доцент (1961), заведующий кафедрой (1964), профессор (1966) госпитальной хирургии Каунасского медицинского института. Основные его научные труды посвящены вопросам экспериментальной и клинической хирургии сердца, разработке и применению в медицине новых электронных приборов и математических методов обработки информации, вопросам медицинской кибернетики. Одним из первых в СССР разработал и применил метод электростимуляции сердца. Член правления Литовского общества хирургов. Член правления Всесоюзного общества медицинской техники. Член Международного общества хирургов. Государственная премия СССР (1986) за разработку и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и хирургиче-

ского лечения тахиаритмии. Государственная премия Литовской СССР за труды по коронарной недостаточности. Руководитель Всесоюзного кардиологического центра (1984-1990), министр здравоохранения Литвы (1993-1994), посол Литвы в Чехии, Венгрии, Турции (1995-1998). Создатель и президент правления общества «Sviesuva» (аналог существовавшего в Литве отделения общества «Знание»), а также президент фонда «Наука и общество» Литовской академии наук. Активно выступает с лекциями о здоровом образе жизни и долголетии. В 2010 г. написал роман о судьбе баскетболиста, в котором затронул философские и медицинские темы. В русском издании книга названа «На грани». По роману был написан Павлом Несмеяновым сценарий «Аллея Перкунаса», проведены переговоры о съёмках художественного фильма. Ю. Бредикису, как литовцу, близка тема баскетбола, а в Санкт-Петербурге была изобретена новая игра питербаскет – игра на три корзины (трекряпшис политовски) (создали А.А. Несмеянов с соавторами, 2002 г.). Академика заинтересовали её три разновидности – мини-питербаскет, для детей дошкольного возраста, питербаскет-валид, для лиц с физическими недостатками и гранд-питербаскет, для сеньоров в баскетболе. Активно участвует в популяризации и внедрению новой игры XXI в. не только в Литве, но и в Европе под эгидой Европейской академии естественных наук.

Президиум Европейской академии естественных наук наградил академика Ю.Ю.Бредикиса почётным знаком – золотой медалью «Творить значит верить» президента РАН СССР (1951-1961) академика РАН Александра Николаевича Несмеянова в знак признания заслуг в области восстановления и укрепления физического и духовного здоровья нового поколения нации, активно популяризируя и внедряя в Литве, странах Европы и мира новой спортивной дисциплины в виде спорта «баскетбол» питербаскета, игры равных возможностей.

Редакционная коллегия журнала «Вестник новых медицинских технологий» выражает соболезнование родным и близким Бредикиса Юргиса Юозо



Рис. 1. Пример изображений глазного дна картина

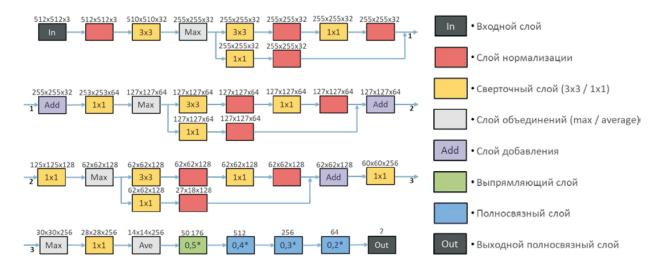


Рис. 2. Архитектура ОСНС для бинарной классификации изображений глазного дна

# Юбиляру - 70



ВИНОКУРОВ БОРИС ЛЬВОВИЧ – главный научный сотрудник клинического отдела изучения влияния природных и преформированных физических факторов на организм человека Научно-исследовательского центра курортологии и реабилитации Черноморского зонального управления специализированных санаториев (ЧЗУСС) Росздрава (г. Сочи), доктор медицинских наук, доктор экономических наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Кубани, Заслуженный экономист Кубани.

Б.Л. Винокуров родился в 1951 году в г. Чебаркуль Челябинской области РФ. В 1974 году окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института.

В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию «Психологическая коррекция, лечение и профилактика супружеской дисгармонии и критерии её эффективности».

В 1993 г. Б.Л. Винокуров защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Основные концептуальные характеристики и организационные технологии перехода к системе медицинского страхования граждан», а в 1998 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора экономических наук на тему «Народно-

хозяйственные тенденции и организационно-экономические механизмы деятельности системы обеспечения здоровья населения России».

Является академиком ЕАЕН, почетным членом ОФМБИ ЕАЕН, награжден рядом государственных орденов и медалей, а также научными наградами – орденом Н.И. Пирогова (2010) и орденом большого креста за заслуги (2011) – Европейская академия естественных наук.

Профессор Б.Л. Винокуров является известным специалистом в сфере медико-экономического развития региональных систем здравоохранения и курортов. Одним из основных направлений научной деятельности профессора Б.Л. Винокурова является изучение потенциальных возможностей муниципальных учреждений здравоохранения и рекреационных предприятий курортов российского Причерноморья и Приазовья как существенного ингредиента современной системы обеспечения охраны здоровья населения России. Возглавлял ряд здравниц МЗ РФ и научно-исследовательских учреждений, включая Сочинский муниципальный институт здоровья семьи, НИИ бальнеологии ОА «Минеральные воды Отечества» (преемника основанного в 1936 году сочинского Бальнеологического института им. И.В. Сталина). Именно этой проблеме посвящены более 300 опубликованных профессором Б.Л. Винокуровым научных работ, в том числе 60 монографий (в соавторстве – 38) и 14 учебнометодических пособий и руководств для врачей (в соавторстве – 10). В частности, известны его монографии, методические рекомендации и учебные пособия по профилактике медико-экономических последствий крупных антитеррористических операций, а также публикации по стратегии медико-экономического развития муниципального здравоохранения черноморских курортов Российской Федерации, включая реабилитацию в названных рекреационных зонах реципиентов социальных, природных и техногенных катастроф.

Под руководством профессора Б.Л. Винокурова на курортах российского Причерноморья сформировано новое медико-экономическое направление последипломной подготовки руководителей муниципальных учреждений здравоохранения и главных врачей здравниц, что включало, помимо проведения сертификационных циклов, подготовку из их числа специалистов высшей научной квалификации.

Б.Л. Винокуров читает самостоятельный профессорский курс профессиональной переподготовки врачей семейной практики при Сорбонне. Работает в качестве консультанта врача-сексолога в ведущих клиниках Австрии, Франции, Великобритании.

Талантливый писатель, автор многочисленных прозаических произведений, печатается в альманахе «Приокские зори».

При научном консультировании профессора Б.Л. Винокурова защитили диссертации 9 докторов наук и 34 кандидата медицинских и экономических наук (утверждены ВАК Минобразования и науки РФ). Профессор Б. Л. Винокуров в течение ряда лет входит в редакционный совет или является членом редколлегии реферируемых научно-практических журналов:«Вестник новых медицинских технологий», «Гуманизация образования», «Профилактика заболевания и укрепления здоровья» (региональная редакция) и др.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему многих лет плодотворной научной и практической деятельности, здоровья и благополучия.