

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ISSN 2075-4094

DOI 10.24411/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ.**

**Электронное издание**

\* \* \*

**JOURNAL OF NEW  
MEDICAL  
TECHNOLOGIES,  
eEdition**

**Том 13, №3, 2019**

**RUSSIA, TULA**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл N ФС 77-33559 от 18.09.2008г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ №1757 от 27.01.2016 г.

Журнал основан в июле 1994 года в г.Туле. Электронная версия журнала выходит с 2007г. Пополняется в течение года.

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:**

Тульский государственный университет.

**ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:**

*Главный редактор:*

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула).

*Зам. главного редактора:*

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула).

**Зав. редакцией** Е.В. Дронова.

**Редактор** С.Ю. Светлова.

**Перевод** И.С. Данилова.

**Цель журнала:** информирование о научных достижениях.

**Задачи журнала:** ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

**Тематические направления:** технологии восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии, санаторно-курортного лечения; биоинформатика; математическая биология; методологии системного анализа и синтеза в медико-биологических исследованиях; нанотехнологии в биомедицине; теоретические вопросы биологии и физиологии человека; математическое моделирование функционирования органов и систем; взаимодействие физических полей с живым веществом; клиника и методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний; функциональная и инструментальная диагностика; новые лекарственные формы; медицинские аспекты экологии; оздоровительные методы; исследования и разработка лечебно-диагностической аппаратуры и инструментария, систем управления в медицине и биологии; программное и техническое обеспечение новых медицинских технологий и экологических исследований. В журнале также отражены основные направления деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

**Отрасли науки:**

**Медицинские науки** (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:** 300028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: [http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index\\_e.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html).

**АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА:** 300600, Тула, пр. Ленина, 95

**Дата выхода в свет:** 24.06.2019

**РЕДАКЦИЯ**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-33559 от 18 сентября 2008 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций, регистрационное свидетельство электронного издания N 486, номер госрегистрации №0421200129 от 20.09.2011 г. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ №1757 от 27.01.2016 г.

**DOI:10.24411/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094**

**Главный редактор:**

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)  
*Зам. главного редактора:*  
Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

**Редакционная коллегия:**

Агасаров Лев Георгиевич д.м.н., профессор, зав. отделом рефлексотерапии НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, профессор кафедры восстановительной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)  
Атлас Елена Ефимовна д.м.н., доцент, зав. кафедрой "Анатомия и физиология человека" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)  
Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)  
Борисова Ольга Николаевна д.м.н., доцент, зам. директора медицинского института, зав. кафедрой "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)  
Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)  
Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва), профессор кафедры Организации медико-биологических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)  
Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)  
Воронцова Зоя Афанасьевна д.б.н., профессор, зав. кафедрой "Гистология" Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (Воронеж)  
Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)  
Гонтарев Сергей Николаевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии медицинского института Белгородского государственного университета (Белгород)  
Гусейнов Ариф Зияд Оглы д.м.н., профессор, зав. каф. хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии ЧОУ ДПО "Академия медицинского образования им. Ф.И. Инноземцева" (Санкт-Петербург), профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО "Тульский государственный университет"  
Зилов Вадим Георгиевич академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)  
Иванов Денис Викторович д.м.н., ген. директор ООО "Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий" (Москва), профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)  
Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, директор центра повышения квалификации и переподготовки кадров в области медицины, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)  
Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Анестезиологии и реаниматологии" ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Астраханской области  
Козырев Олег Анатольевич д.м.н., профессор, проректор по учебной и воспитательной работе ГБОУ ВО "Смоленская медицинская академия" Минздрава России (Смоленск)  
Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)  
Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического управления при Правительстве РФ (Москва)  
Малыгин Владимир Леонидович д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования и психотерапии "Московского государственного медико-стоматологического университета", руководитель центра психотерапии (Москва)

Миненко	
Наумова Эльвина Муратовна	д.б.н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Никитюк Дмитрий Борисович	член-корресп. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Несмеянов Анатолий Александрович	д.м.н., профессор, директор ООО "НОРДМЕД" (Санкт-Петербург)
Пальцев Михаил Александрович	академик РАН, д.м.н., начальник отдела Курчатовского института (Москва)
Полунина Ольга Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского института (Астрахань)
Сапожников Владимир Григорьевич	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Сороцкая Валентина Николаевна	д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Субботина Татьяна Игоревна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Общая патология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Тутельян Виктор Александрович	академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Фудин Николай Андреевич	Член-корр. РАН, д.б.н., профессор, зам директора и зав. лабораторией системных механизмов спортивной деятельности ГУ "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина" (Москва)
Хабаров Сергей Вячеславович	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хритинин Дмитрий Федорович	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Москва)
Цыганков Борис Дмитриевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова (Москва)
Честнова Татьяна Викторовна	д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Чучалин Александр Григорьевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
E. Fitzgerald	профессор, доктор медицинских наук, professor and Chair Department of Epidemiology and Biostatistics, University at Albany (USA, Albany)

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

Редактор: С.Ю. Светлова, Перевод: И.С. Данилова

#### Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович	академик РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта (Санкт-Петербург)
Жеребцова Валентина Александровна	д.б.н., директор Центра детской психоневрологии, профессор кафедры "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета
Зарубина Татьяна Васильевна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВО "Российский научный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава (Москва), зам. директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)
Марийко Владимир Алексеевич	д.м.н., профессор кафедры "Хирургические болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Мидленко Владимир Ильич	д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, травматологии и ортопедии, урологии ФГБОУ УлГУ (Ульяновск)
Чамсутдинов Наби Умматович	д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Дагестанского государственного университета (Махачкала)
Bredikis Jurgis Juozo	Эмерит-профессор Вильнюсского университета (Литва)
Kofler Walter Wolgan	доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова
Weidong Pan	PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай)
M. Taborsky	PhD, зав. кардиологической клиникой г.Оломоуц (Чехия)

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета  
Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73  
E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru [http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index\\_e.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
CLINICAL MEDICINE

<b>ХИДИРОВА Л.Д., ЯХОНТОВ Д.А., ЗЕНИН С.А.</b> ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ <b>KHIDIROVA L.D., YAKHONTOV D.A., ZENIN S.A.</b> ATRIAL FIBRILLATION AND ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-CARDIAC COMORBID PATHOLOGY	7
<b>ФАДЕЕВА Т.С., МОЛОКАНОВА М.В., ПАВЛОВ О.Г.</b> ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ <b>FADEEVA T.S., MOLOKANOVA M.V., PAVLOV O.G.</b> THE INFLUENCE OF THE SEVERITY OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA ON PREGNANCY	12
<b>АНДРЕЕВА Е.И., КОЖЕВНИКОВА О.А.</b> ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ <b>ANDREEVA E.I., KOZHEVNIKOVA O.A.</b> EFFECTS OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY ON THE LEVEL OF OBESITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AT THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	18
<b>НЕХАЕВ С.Г., БУЛАЕВА М.А., НЕКРАСОВА М.А., ДАВЫДОВА Д.А.</b> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМЫ (клинический случай) <b>NEKHAEV S.G., BULAEVA M.A., NEKRASOVA M.A., DAVYDOVA D.A.</b> CLINICAL CASE OF OLYNODENDROGLIOMA RECURRENT (clinical case)	24
<b>ЗАХАРОВА Е.С., ВОРОБЬЕВА А.В.</b> СИНДРОМ (АНОМАЛИЯ) АРНОЛЬДА – КИАРИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА (клинический случай) <b>ZAKHAROVA E.S., VOROBUEVA A.V.</b> ARNOLD - CHIARI MALFORMATION AS A CONDITION OF CONGENITAL DISEASES IN THE PEDIATRIC PRACTICE (clinical case)	34
<b>АГАСАРОВ Л.Г., АРХАНОВА Т.В., КИРГИЗОВА О.Ю., ФРОЛКОВ В.К.</b> МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (обзор литературы) <b>AGASAROV L.G., ARHANOVA T.V., KIRGIZOVA O.Y., FROLKOV V.K.</b> MECHANISMS AND PRINCIPLES OF CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME (literature review)	40
<b>МОШКИН А.С., ХАЛИЛОВ М.А., ГЛАЗКОВ А.Н.</b> ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ ОКСИДНЫХ НАНОСТРУКТУР МЕТАЛЛОВ <b>MOSHKIN A.S., KHALILOV M.A., GLAZKOV A.N.</b> CYTOLOGICAL FEATURES OF THE PURULENT WOUND HEALING WITH LOCAL APPLICATION OF WATER DISPERSIONS OF METAL OXIDE NANOSTRUCTURES	48
<b>КАРАСЕВА М.А., ГОЛУБЕВ Н.В., НИКОНОРОВ И.С.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (обзор литературы) <b>KARASEVA M.A., GOLUBEV N.V., NIKONOROV I.S.</b> GENETIC FACTORS FOR ATRIAL FIBRILLATION (literature review)	52
<b>ЦАХИЛОВА С.Г., АКУЛЕНКО А.В., САКВАРЕЛИДЗЕ Н.Ю., МУГАДОВА З.В., ХАДЖИМБА Д.Р., МОРГОЕВА А.А., ЗЫКОВА А.С.</b> ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ	56

ПРООКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ <b>TSAKHILOVA S.G., AKULENKO L.V., SAKVARELIDZE N.U., MUGADOVA Z.V., HADJIMBA D.R., MORGEOVA A.A., ZYKOVA A.S.</b> PROGNOSTIC VALUE OF DETERMINING POLYMORFISM OF GENES OF PROOXIDANTS AND ANTIOXIDANTS IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA <b>ИБН СИДИКИ А., ЛИЩУК А.Н., ФАЙБУШЕВИЧ А.Г., ИВАНОВ Д.В.</b> ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОХИРУРГА ПО ЗАМЕНЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА <b>IBN SIDIKI A., LISHUK A.N., FAIBUSHEVICH A.G., IVANOV D.V.</b>	62
A CARDIAC SURGEON'S PERSPECTIVE OF MITRAL VALVE REPAIR <b>ТРУШИН П.В., ШТОФИН С.Г., ГОЛОВНЕВ В.А.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОРИСТОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА <b>TRUSHIN P.V., STOFIN S.G., GOLOVNEV V.A.</b>	73
RESULTS OF USE OF POROUS TITANIUM NICKELIDE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS <b>АГАРКОВ В.А., БРОНФМАН С.А., ГОЛОВАНОВА Д.И.</b> ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПИИ У КЛИЕНТОВ ЦЕНТРОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ <b>AGARKOV V.A., BRONFMAN S.A., GOLOVANOVA D.I.</b>	79
EXPECTATIONS TOWARDS EFFECTIVENESS OF PSYCHOTHERAPY AMONG THE CLIENTS OF COUNSELLING CENTERS AND PATIENTS OF A PSYCHIATRIC WARD	

#### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PROPHYLACTIC MEDICINE

<b>КАЙЛАНИЧ Е.А., ТАРАСЕНКО И.В.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ПРИ ВНЕДРЕНИИ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ <b>KAILANICH E.A., TARASENKO I.V.</b>	87
STUDYING THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE TO POPULATION AT INTRODUCING VIDEOTHORACOSCOPIC TECHNOLOGIES IN THE OREL REGION <b>СОЛОВЬЁВ Д.А., ДЕМЕНТЬЕВ А.А., ЛЯПКАЛО А.А., КЛЮЧНИКОВА Н.М.</b> АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ВОДОРАЗВОДЯЩЕЙ СЕТИ В НЕКОТОРЫХ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ <b>SOLOVYEV D.A., DEMENTIEV A.A., LYARKALO A.A., KLUCHNIKOVA N.M.</b>	92
ANALYSIS OF THE QUALITY OF THE DRINKING WATER IN THE WATER SUPPLY SYSTEM OF THE MUNICIPAL DISTRICTS OF THE RYAZAN REGION ON ORGANOLEPTIC, GENERALIZED INDICATORS AND THE CONTENT OF SOME CHEMICAL SUBSTANCES <b>САНЬКОВ С.В., КУЧМА В.Р.</b> ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА ДЕТЕЙ ФАКТОРОВ СОВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ШКОЛ <b>SANKOV S.V., KUCHMA V.R.</b>	98
HYGIENIC ASSESSMENT OF THE IMPACT OF THE MODERN SCHOOLS' ELECTRONIC INFORMATION-EDUCATIONAL ENVIRONMENT ON CHILDREN	

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

<b>ПЛАТОНОВ В.В., ХАДАРЦЕВ А.А., СУХИХ Г.Т., ЯРКОВА Т.А., ВОЛОЧАЕВА М.В., ДУНАЕВА И.В.</b> ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ЛИПЫ – ЦВЕТКИ (липа сердцевидная-мелколистная – <i>tilia cordata mile</i> – семейство липовых) <b>PLATONOV V.V., KHADARTSEV A.A., SUKHICH G.T., YARKOVA T.A., VOLOCHAEVA M.V., DUNAIEVA I.V.</b>	104
CHROMATO MASS SPECTROMETRY OF ORGANIC MATTER LIPS - FLOWERS (small-leaved heart-shaped linden - <i>tilia cordata mile</i> - family of lime trees)	

<b>ИВАНОВ Д.В., СУББОТИНА Т.И., ЛИЩУК А.Н., КОЛТУНОВ А.Н., КОРНИЕНКО А.Н., ЕСИОН Г.А., КАРПЕНКО И.Г.</b> ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ (обзор литературы)	125
<b>IVANOV D.V., SUBBOTINA T.I., LISCHUK A.N., KOLTUNOV A.N., KORNIENKO A.N., ESION G.A., KARPENKO I.G.</b> POTENTIAL OF CELLS TECHNOLOGIES IN CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA (literature review)	
<b>ШЕВЕЛЕВА Е.О., ШЕВЕЛЕВ О.А., МАРЬЯНОВСКИЙ А.А., БЛАГОНРАВОВ М.Л., ВЕЛИЧКО Э.В., ХОДОРОВИЧ Н.А.</b> РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ДЕРМАЛЬНОМ РЕГЕНЕРАЦИОННОМ МОРФОГЕНЕЗЕ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВНУТРИКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ РЕГУЛЯТОРНОГО (ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОГО) ПРЕПАРАТА	139
<b>SHEVELEVA E.O., SHEVELEV O.A., MARJANOVSKY A.A., BLAGONRAVOV M.L., VELICHKO E.V., KHODOROVICH N.A.</b> THE ROLE OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN DERMAL REGENERATIVE MORPHOGENESIS IN MULTIPLE INTRACULAR INJECTIONS REGULATORY (DETOX) DRUG	
<b>ДРОНОВА Е.В., СВЕТЛОВА С.Ю.</b> ОСНОВНЫЕ БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ЗА 5 ЛЕТ (2013-2017 г.г.)	148
<b>DRONOVA E.V., SVETLOVA S.YU.</b> THE MAIN BIBLIOMETRIC INDICATORS OF THE JOURNAL "BULLETIN OF NEWS MEDICAL TECHNOLOGIES" FOR 5 YEARS (2013-2017 years)	
<b>АНИКИНА В.А., ЛАГУНОВА Н.Л., СУББОТИНА Т.И.</b> ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ ИНТАКТНЫХ КРЫС ЛИНИИ SD	156
<b>ANIKINA V.A., LAGUNOVA N.L., SUBBOTINA T.I.</b> STUDYING THE EFFECTS OF EXPERIMENTAL DRUGS ON THE BRAIN OF INTACT RATS SD LINE	
<b>АМИНОВА Г.Г.</b> ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ МЫШЕЙ C57BL/6 В КОНТРОЛЕ И ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА	165
<b>AMINOVA G.G.</b> THE CYTOARCHITECTONICS OF MUCOUS MEMBRANE OF JEJUNUM OF MICE C57BL/6 IN CONTROL AND AFTER SPACE FLIGHT	
<b>КОНЧУГОВА Т.В., КУЛЬЧИЦКАЯ Д.Б., АГАСАРОВ Л.Г.</b> ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОТРОПНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ПОВЫШЕНИИ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СПОРТСМЕНОВ (обзор литературы)	169
<b>KONCHUGOVA T.V., KULCHITSKAYA D.B., AGASAROV L.G.</b> PROSPECTS OF NEUROTROPIC ELECTROTHERAPY IN INCREASING THE ADAPTIVE CAPACITIES OF ATHLETES (literature review)	
<b>ЗЕМСКОВ А.М., НОВИКОВ В.Е., ПОЛЕТАЕВА И.А.</b> МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФОРМАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ	177
<b>ZEMSKOV A.M., NOVIKOV V.E., POLETAEVA I.A.</b> DIAGNOSTIC MATHEMATICAL FORMALIZATION OF THE DATA OF IMMUNOLOGICAL EXAMINATION OF PATIENTS	
<b>НЕХАЕВ С.Г., БАДАКВА Т.Л.</b> АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ	184
<b>NEHAEV S.G., BADAQVA T.L.</b> ANALYSIS OF CLINICAL SYMPTOMATIC, LABORATORY, INSTRUMENTAL DATA IN DIFFERENT PERIODS OF DISEASE OF PATIENTS WITH FLU	
<b>ТОКАРЕВ А.Р.</b> НЕЙРО-ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОГО СТРЕССА (обзор литературы)	194
<b>TOKAREV A.R.</b> NEURO-CYTOKINE MECHANISMS OF ACUTE STRESS (literature review)	

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И  
ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Л.Д. ХИДИРОВА\*, Д.А. ЯХОНТОВ\*, С.А. ЗЕНИН\*\*

\* *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия*

\*\* *Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер,  
ул. Залесского, д. 6, корп. 8, г. Новосибирск, 630060, Россия*

**Аннотация.** В статье приведен анализ литературы и определена возможность генетической обусловленности взаимосвязи фибрилляции предсердий с артериальной гипертонией, а также связь с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: сахарным диабетом, ожирением и хронической обструктивной болезнью легких. На сегодняшний день, фибрилляция предсердий рассматривается, и тому в подтверждение есть ряд консенсусных документов, как проявление фибрилляции предсердий. Существуют данные экспериментальных и клинических исследований, где неоднократно была доказана роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии фибрилляции предсердий. С развитием современных технологий стало возможно производить расшифровку генов, мутации которых, по мнению многих мировых ученых, играют важную роль в развитии фибрилляции предсердий. Влияние коморбидной патологии имеет огромное значение в клинической практике, так как она может быть использована для уточнения риска развития, прогрессирования данной аритмии у больных артериальной гипертонией, а также в качестве потенциальной мишени для фармакологической терапии. Таким образом, данные мировой и отечественной литературы указывают на причинную роль мутаций генов ренин-ангиотензиновой системы и экстракардиальной патологии в развитии фибрилляции предсердий. Применяя патогенетическую терапию возможна корректировка частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, гипотиреоз, ХОБЛ, тиреотоксикоз, абдоминальное ожирение.

**ATRIAL FIBRILLATION AND ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-CARDIAC COMORBID  
PATHOLOGY**

L.D. KHIDIROVA\*, D.A. YAKHONTOV\*, S.A. ZENIN\*\*

\* *Novosibirsk State Medical University, Krasny Prosp., 52, Novosibirsk, 630091, Russia*

\*\* *Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary,  
Zallessky Str., 6, buil. 8, Novosibirsk, 630060, Russia*

**Abstract.** The article presents an literature review to identify the possible genetic conditions of the relationship of atrial fibrillation with hypertension, as well as with extracardiac comorbid diseases: diabetes, obesity, and chronic obstructive pulmonary disease. Today, according to a number of consensus documents, atrial fibrillation is considered as a manifestation of atrial fibrillation. There is evidence from experimental and clinical studies, where the role of polymorphism of the genes of the renin-angiotensin system in the development of atrial fibrillation was repeatedly proved. The development of modern technologies contribute to produce transcripts of genes, including genes RAAS, mutations which, in the opinion of many of the world's scientists play an important role in the development of atrial fibrillation. Effect of comorbid pathology is of great importance in clinical practice, as it can be used to refine the risk of developing, the progression of the arrhythmia in patients with arterial hypertension, and also as a potential target for pharmacological treatment. Thus, global and national literature data suggest a causal role of gene mutations and RAAS extracardiac pathology in the development of atrial fibrillation. Pathogenetic therapy allows to correcting the frequency and duration of paroxysmal atrial fibrillation.

**Keywords:** atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism, COPD, hyperthyroidism, abdominal obesity.

*Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковое нарушение ритма сердца, характеризующееся некоординированной электрической активностью предсердий с ухудшением их сократительной функции, которая может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний – таких как артериальная гипертония, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет*



(СД), хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, заболевания эндокринной системы – тиреотоксикоз и гипотиреоз. Необходимо отметить, что ФП может возникать на всех этапах кардиоваскулярного континуума [6, 21].

ФП часто сопровождает АГ, и не случайно в большинстве исследований по ФП количество больных с АГ колеблется от 60 до 90%. Неоднократно доказано, что присоединение ФП негативно влияет на прогноз при АГ, увеличивая частоту сердечно-сосудистых событий в 2 раза, мозгового инсульта в 3 раза, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью в 5 раз. АГ является самой распространенной кардиоваскулярной патологией у пациентов с ФП, поскольку приводит к электрическим и структурным изменениям в левом предсердии, способствующим формированию ФП. АГ и ФП связаны с вегетативной дисфункцией и дисбалансом *ренин-ангиотензиновой системы* (РААС) [17]. Несмотря на то, что фибрилляция предсердий наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертензией, не страдающих ишемической болезнью сердца. При АГ наблюдается широкий спектр наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, начиная от экстрасистолии и заканчивая ФП, желудочковой тахикардией или внезапной аритмогенной смертью [18]. Увеличивающееся внимание к этой стороне осложнений АГ определяется ее значением не только для формирования уровня смертности, но и влиянием на качество жизни [20]. Около 300 экспертов подписали консенсусный документ, где говорится, о том, что фибрилляцию предсердий следует рассматривать, как проявление гипертонической болезни [14]. Помимо прочего, АГ является серьезным фактором риска развития инсульта у пациентов с ФП и потенциальным фактором риска кровотечений у больных ФП, получающих антикоагулянты. Коморбидная патология при АГ также оказывает влияние на течение заболевания [1].

Предположения о генетической обусловленности развития ФП появляются с 50-х годов XX века, когда в 1943 году был описан случай семейной фибрилляции предсердий [4]. С развитием современных технологий стало возможно производить расшифровку генов, в том числе и генов РААС, мутации которых, по мнению многих мировых ученых, играют важную роль в развитии фибрилляции предсердий. *Ravn L.S.* с соавт. в своей работе предположили, что полиморфизм генов *ACE* и *AGT* может приводить к развитию ФП. Они обследовали 9235 пациентов из общей популяции Дании и генотипировали ряд полиморфизмов: *A-20C*, *G-6A*, *T174M* и *M235T* гена *AGT*, *I/D* полиморфизм гена *ACE*, и было выявлено, что полиморфизм *A-20C* отдельно и в сочетании с *I/D* полиморфизмом гена *ACE* повышает риск развития ФП [23]. Изучена взаимосвязь между полиморфизмом генов РААС и развитием ФП. Были генотипированы следующие полиморфизмы: *I/D* полиморфизм гена *ACE*; *M235T*, *A-20C* и *G-6A* полиморфизмы гена *AGTR*. Ими было обследовано 150 человек с ФП, 100 человек с недокументированными эпизодами ФП и 100 здоровых людей группы контроля. По результатам исследования были сделаны выводы, что пациенты с наличием мутации в генах РААС могут быть склонны к развитию ФП. По их мнению, именно генетическая предрасположенность может лежать в основе приобретенной формы ФП [8]. *Huang M.* с соавт. исследовали *I/D* полиморфизм гена *ACE* в связи с развитием ФП и выявили, что он может выступать независимым предиктором развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью. По результатам многомерного статистического анализа, поправок на возраст и размер левого предсердия по данным Эхо-КГ было установлено, что генотип *DD* гена *ACE* является независимым фактором риска развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью [19]. В исследование полиморфизма *rs4343* (*2350 G/A*) гена *ACE* у пациентов с АГ в китайской популяции. Было установлено, что *2350 G/A* полиморфизм связан с ФП, и что *A* аллель определяет повышенный риск развития ФП у данной группы больных [12]. Выявлено, что преобладание *D* аллеля *I/D* полиморфизма гена *ACE* у пациентов с первичной ФП, что еще раз доказывает роль РААС в патофизиологии ФП [23]. *Hou S.* с соавт. исследовали полиморфизмы *G-44A* гена *GJA5* (*Cx-40*) и *A1166C* гена *AGTR1*. В ходе своей работы они выявили, что аллель *A* полиморфизма *G-44A* гена *GJA5* и аллель *C* полиморфизма *A1166C* гена *AGTR1* значительно увеличивают риск развития ФП у пациентов в популяции Шанхая [10]. *Wang Q.S.* с соавт. указали на то, что полиморфизм *M235T* в гене *AGT* может предрасполагать к развитию ФП в китайской популяции [15].

Важную роль в формирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией играют сопутствующие коморбидные заболевания, такие как СД, *абдоминальное ожирение* (АО), *хроническая обструктивная болезнь лёгких* (ХОБЛ), заболевания эндокринной системы, анемии [9]. Фибрилляция предсердий очень часто сочетается со множественной коморбидной патологией.

У больных СД, вдвое чаще данный вид аритмии, чем у людей без сахарного диабета, и в три раза чаще, если больной СД страдает к тому же артериальной гипертензией. Так, при сравнении субстрата ФП у больных с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета СД выявлены замедление внутрисердечного проведения, повышение уязвимости предсердий и более выраженное ухудшение диастолической функции левого желудочка в первом случае [7]. По данным крупного исследования, охватившего более 800 тыс. человек, было установлено, что у пациентов с СД 2 типа ФП встречалась в 14,9% случаев, тогда как у больных АГ без СД 2 типа это нарушение ритма наблюдалось только в 10,3% случаев ( $p < 0,0001$ ). Имеются убедительные данные о том, что предрасположенность к ФП у больных диабе-

том генетически обусловлена [5]. Согласно результатам исследования *ADVANCE*, лица с СД2 типа в сочетании с ФП имеют на 61% большую вероятность смерти от любых причин по сравнению с пациентами без таковых заболеваний. Распространенность ФП у больных СД 2 типа имеет тенденцию к росту. Показано, что СД увеличивает риск развития ФП в 1,4-2,1 раза, а сочетание СД с ФП встречается у 10-25% пациентов с АГ [6].

Одним из основных по распространенности фактором риска, не имеющим кардиальной природы, многие авторы называют гипертиреоз. Давно известна связь между гиперфункцией щитовидной железы и фибрилляцией предсердий. Многочисленные и длительные клинические исследования больных с манифестными клиническими формами тиреотоксикоза выявили рост у данной категории риска возникновения мерцательной аритмии. При этом риск увеличивается с возрастом. По данным Фремингемского исследования у 2007 человек старше 60 лет с исходным синусовым ритмом отмечалось снижение уровня ТТГ в течение 10-летнего периода, что в свою очередь сопровождалось увеличением риска фибрилляции предсердий в 3 раза. Увеличение уровня свободного Т3 является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (увеличивает риск более чем в 2 раза) [22]. В исследовании, в котором изучалась взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и структурно-функциональными изменениями ЩЖ у пациентов артериальной гипертензией, осложненной ХСН, выявлено достоверно более частое обнаружение увеличенной ЩЖ, ее многоузловое поражение у пациентов этой группы. Кроме того, выявлено некоторое повышение функциональной активности железы, что проявлялось в виде относительного увеличения уровня тироксина и уменьшения ТТГ в сравнении с группой контроля. Ряд авторов допускает, что ФП может развиваться на фоне гипотиреоза (за счет усугубления течения атеросклеротического процесса, однако такая точка зрения не является общепризнанной. Такие противоречия затрудняют анализ влияния гипотиреоза на развитие ФП. Учитывая то, что ТГ так же, как и катехоламины, защищают организм от неблагоприятных стрессорных воздействий, то любое, даже небольшое сужение диапазона колебаний гормонов ЩЖ может существенно ограничить адаптивные возможности организма [14]. При этом в связи с нарушением метаболизма и повышением потребности миокарда в кислороде могут возникать различные очаги гипоксии, которые в свою очередь приводят к электрофизиологической нестабильности миокарда и могут становиться субстратом для развития мерцательной аритмии. Значительные противоречия в отношении взаимосвязи показателей тиреоидной системы и развития кардиальной патологии, в том числе аритмий, могут быть связаны с методом оценки. Традиционно проводится однократный анализ уровня различных веществ в крови в утренние часы. Однако очевидно, что в течение суток концентрации любых показателей крови претерпевают существенные колебания. Можно полагать, что реальное состояние гипотиреоидной системы при сердечно-сосудистой патологии остается изученным недостаточно. Учет биологических ритмов при исследовании данной проблемы представляется весьма обоснованным.

Установлено, что ХОБЛ является важным фактором риска развития АГ, аритмии и ХСН и на фоне нее появляется ряд условий для поражения сердца, таких как гипоксия, токсическое влияние на миокард продуктов бронхолегочного воспаления (с последующей ее дистрофией), гиперкатехолаемия (вследствие активации симпатoadренальной системы) [22]. Одной из ведущих причин ФП при ХОБЛ и АГ является общность факторов риска – курения, а уменьшение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ 1) расценивается в качестве предиктора развития ССЗ и ассоциируется с развитием смертности. На сегодняшний день есть эпидемиологические исследования посвященные выявлению взаимосвязи возникновения ФП с нарушением функции легких. В исследовании *PAISLEY* с участием более 15000 испытуемых выявлено, что больные с ФП имеют более низкий ОФВ 1 [19], в результате было выдвинуто положение о связи ФП с ХОБЛ. В исследовании *COPENGAGEN* установлена четкая зависимость между выраженностью ХОБЛ и развитием ФП, которая в 2 раза чаще отмечалась у пациентов с ОФВ1 менее 60% [3]. По данным исследования *TACANATA* ОФВ1 является независимым фактором развития ФП, причем ее распространенность в группе с ограничением скорости воздушного потока оказалась выше, чем у пациентов с ГЛЖ сердца (14,3% против 4,4%) [13].

Таким образом, данные мировой и отечественной литературы указывают на причинную роль мутаций генов ангиотензина II и таких коморбидных экстракардиальных заболеваний, как сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и ХОБЛ в развитии фибрилляции предсердий. Применяя патогенетическую терапию возможна корректировка частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий.

## Литература

1. Бородкин А.В., Кароли Н.А., Ребров А.П. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни лёгких // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>
2. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задионченко В.С. Фибрилляция предсердий и Хроническая обструктивная болезнь легких // Рациональная фармакотерапия. 2014. № 10 (3). С. 328–333.

3. Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах // Российский кардиологический журнал. 2009. №(4). С. 94–111.
4. Рахматуллин Ф.К., Зиновьева Е.Г., Грачева Ю.Н., Рахматуллин А.Ф., Бибарсова А.М. Взаимосвязь субклинического гипотиреоза с фибрилляцией предсердий // Изв. высш. уч. заведений. Поволжск. регион. Мед. науки. 2013. № 3(27). С. 73–82.
5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК // Системные гипертензии. 2016. № 3. С. 5–26.
6. Руководство для практикующих врачей / Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Годин Е.Е. [и др.] / Под общ. ред. Чазова Е.И., Беленкова Ю.Н. М.: Литтерра, 2005. 972 с.
7. Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Гатило М.Ю. Прогрессирование пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Медицинский альманах. 2016. №4 (44). С. 48–51.
8. Царева Ю.О., Соколов И.М., Аристарин М.А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18254>.
9. Bush P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur Resp J. 2003. №21. P. 1012–1016.
10. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. Vol.17(Suppl). P. S110-S113.
11. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis // J Am Coll Cardiol. 2010. № 55. P. 725–731.
12. Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L., Psaty B.M., Lumley T., Wiggins K.L., Page R.L., Heckbert S.R. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation // J Gen Intern Med. 2010. №25 (8). P. 853–858.
13. Dyden L., Grant P.J., Anker S.D. Journal is included in the list of periodicals which. 2012. № 12(2). P. 194–201.
14. Hahnloser S.H., Ehrlich J.R., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence // Eur Heart J. 2006. №27(5). P. 512–518.
15. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol // Medicine (Baltimore) 2008. №87(6). P. 319–328.
16. Hou S., Lu Y., Huang D. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai // Int J Clin Exp Med. 2015. №8(7). P. 11803-11810.
17. URL: <https://cyberleninka.ru/journal/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii>
18. Iravanian S., Dudley S.C. The renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias // Heart Rhythm. 2008. № 5(6). P. 12–17.
19. Lip G., Coca A. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE), 2016.
20. Novo G., Guttilla D., Fazio G. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS // Br J Clin Pharmacol. 2008. №66(3). P. 345–351.
21. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D. Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study // Int J Med Sci. 2011. №8(7). P. 514–522
22. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley Study // Heart. 2011. №86. P. 516–521.
23. Topal N.P., Ozben B., Hancer V.S. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2011. №12(4). P. 549–556.
24. Zhang X.L., Wu L.Q., Liu X. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene 344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation // Exp Ther Med. 2012. №4(4). P. 741–747.

#### References

1. Borodkin AV, Karoli NA, Rebrov AP. Osobennosti hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh s nalichiem i v otsutstvie hronicheskoy obstruktivnoj bolezni ljogkih [Features of chronic heart failure in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>
2. Leonova EI, Shehjan GG, Zadionchenko VS. Fibrilljacija predserdij i Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih [Atrial fibrillation and Chronic obstructive pulmonary disease]. Racional'naja farmakoterapija. 2014;10(3):328-33. Russian.

3. Miller ON, Beljalov FI. Fibrilljacija predserdij. taktika vedenija pacientov na dogospital'nom, stacionarnom i ambulatornom jetapah [Atrial fibrillation. tactics of patient management at the pre-hospital, inpatient and outpatient stages]. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2009;4:94-111. Russian.
4. Rahmatullof FK, Zinov'eva EG, Gracheva JN, Rahmatullof AF, Bibarsova AM. Vzaimosvjaz' subkliničeskogo gipotireoza s fibrilljaciej predserdij [Interrelation of subclinical hypothyroidism with atrial fibrillation]. Izv. vyssh. uch. zavedenij. Povolzhsk. region. Med. nauki. 2013;3(27):73-82. Russian.
5. Rekomendacii RMOAG/VNOK [Recommendations RIOAG / VNOK]. Sistemnye gipertenzii. 2016;3:5-26. Russian.
6. Chazov EI, Belenkov JN, Borisova EO, Gogin E.E, et al. Rukovodstvo dlja praktikujushhijh vrachej [Guidelines for practitioners]. Pod obshh. red. Chazova EI, Belenkova JuN. Moscow: Litterra; 2005. Russian.
7. Simonjan AA, Kolesnikov VN, Vilenskij LI, Krivosheev JuS, Bashta DI, Gatilo MJU. Progressirovanie paroksizmal'noj formy fibrilljicii predserdij [Progression of paroxysmal atrial fibrillation]. Medicinskij al'monah. 2016;4(44):48-51. Russian.
8. Careva JuO, Sokolov IM, Aristarin MA. Funkcija shhitovidnoj zhelezy i ee bioritmicheskie izmenenija pri ishemicheskoj bolezni serdca i fibrilljicii predserdij [The function of the thyroid gland and its biorhythmic changes in ischemic heart disease and atrial fibrillation]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015;1-1. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18254>.
9. Bush P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Resp J. 2003;21:1012-6.
10. Bustamante JO, Rucnudin A, Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991;17(Suppl):S110-3.
11. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:725-31.
12. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, Page RL, Heckbert SR. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. J Gen Intern Med. 2010;25(8):853-8.
13. Dyden L, Grant PJ, Anker SD. Journal is included in the list of periodicals which. 2012;12(2):194-201.
14. Hahnloser SH, Ehrlich JR, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J. 2006;27(5):512-8.
15. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. Medicine (Baltimore) 2008;87(6):319-28.
16. Hou S, Lu Y, Huang D. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. Int J Clin Exp Med. 2015;8(7):11803-10.
17. Available from: <https://cyberleninka.ru/journal/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii>
18. Iravanian S, Dudley SC. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm. 2008;5(6):12-7.
19. Lip G, Coca A. Aconsensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci\_ on Card\_ iaca y Electrofisiologia (SOLEACE); 2016.
20. Novo G, Guttilla D, Fazio G. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS. Br J Clin Pharmacol. 2008;66(3):345-51.
21. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D. Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. Int J Med Sci. 2011;8(7):514-22
22. Stewart S, Hart CL, Hole DJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew.Paisley Study. Heart. 2011;86:516-21.
23. Topal NP, Ozben B, Hancer VS. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2011;12(4):549-56.
24. Zhang XL, Wu LQ, Liu X. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2gene 344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. ExpTher Med. 2012;4(4):741-7.

**Библиографическая ссылка:**

Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-1.pdf> (дата обращения: 06.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16336.\*

**Bibliographic reference:**

Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA. Fibrilljacija predserdij v sochetanii s arterial'noj gipertoniej i jekstrakardial'noj komorbidnoj patologiej [Atrial fibrillation and arterial hypertension and non-cardiac comorbid pathology]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 06];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16336.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Т.С. ФАДЕЕВА, М.В. МОЛОКАНОВА, О.Г. ПАВЛОВ

*Тульский государственный университет, пр. Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012,  
e-mail: dr\_o\_pavlov@mail.ru*

**Аннотация.** Цель исследования – выявление особенностей течения беременности в зависимости от степени тяжести проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин. Организация исследования: объектом исследования послужили 190 женщин с клиническими проявлениями НДСТ, госпитализированные в течение 2008-2010 гг. для лечения в ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр», МУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы». Степень тяжести клинического проявления дисплазии соединительной ткани у женщин устанавливалась согласно критериям Смольновой Т.Ю. и соавт. (2003). *Результаты и их обсуждение.* У большинства обследуемых беременность на протяжении трех триместров протекала с проявлениями патологических состояний ее возможного досрочного завершения. Причем с увеличением степени тяжести проявления дисплазии у обследуемых обнаружена тенденция увеличения удельного веса женщин с угрозой досрочного прерывания беременности в первом-втором-третьем триместре; прирост угрозы прерывания беременности составил +6,6%, +12,1%, +9,6% для средней степени и +8,2%, +12,8%, +18,6% для тяжелой степени дисплазии соединительной ткани относительно легкой степени данной соматической патологии ( $p > 0,05$ ). Установлена высокая распространенность плацентарной недостаточности, которая выявлена у 42,1% – 43,0% обследованных женщин. Основными клиническими проявлениями плацентарной недостаточности у беременных с дисплазией соединительной ткани были хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки роста плода, суммарно определявшиеся в 48,7% – 48,9% – 64,3% случаев в соответствии с увеличением степени тяжести дисплазии. Досрочное окончание беременности произошло у значительно большей доли женщин с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани в виде самопроизвольного выкидыша (10,7%,  $p < 0,05$ ) и преждевременных родов (35,7%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с обследуемыми с легкими и средними проявлениями дисплазии, где указанные осложнения беременности установлены в 1,3% – 1,2% и 13,2% – 11,6% случаев соответственно. *Заключение:* недифференцированная дисплазия соединительной ткани у женщин сопровождается развитием ряда осложнений беременности: угрожающего самопроизвольного аборта в первом-втором триместре, угрожающих преждевременных родов, некомпенсированной плацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** беременность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, степень тяжести.

**THE INFLUENCE OF THE SEVERITY OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE  
DYSPLASIA ON PREGNANCY**

T.S. FADEEVA, M.V. MOLOKANOVA, O.G. PAVLOV

*Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: dr\_o\_pavlov@mail.ru*

**Abstract.** The research purpose is to identify the features of pregnancy depending on the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in women. Material and subjects: the object of the study was 190 women with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, which were hospitalized during 2008-2010 for treatment in the Tula regional perinatal center and Maternity hospital №1 of Tula city. The degree of severity of clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in women was established according to the criteria developed by Smolnova T.Yu. and et al. (2003). Results: the majority of the examined women had manifestations of pathological conditions of possible early termination pregnancy during three trimesters. Moreover, with the increase of the severity of the undifferentiated connective tissue dysplasia manifestations, the tendency of increasing the risk of early termination of pregnancy in the first-second-third trimester was found. The additional risk of premature termination of pregnancy was +6.6%, +12.1%, +9.6% for medium degree and +8.2%, +12.8%, +18.6% for severe degree of undifferentiated connective tissue dysplasia comparing with mild degree of this somatic pathology ( $p > 0.05$ ). The high incidence of placental insufficiency was established, which was revealed in 42.1% - 43.0% of the examined women. The main clinical manifestations of placental insufficiency in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia were chronic fetus intrauterine hypoxia and fetal growth retardation syndrome, which were determined in 48.7% – 48.9% –

64.3% of cases in accordance with the increase in the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia. Early termination of pregnancy occurred in a significantly higher among of women with severe undifferentiated connective tissue dysplasia in the form of spontaneous miscarriage (10.7%,  $p < 0.05$ ) and preterm birth (35.7%,  $p < 0.01$ ) compared with those with mild and moderate manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, where these complications of pregnancy were established in 1.3% – 1.2% and 13.2% – 11.6% of cases accordingly. Conclusion: undifferentiated connective tissue dysplasia in women is accompanied by the development of a some of complications of pregnancy: threatening and occurred spontaneously abortion in the first-second trimester, preterm birth, non-compensated placental insufficiency.

**Keywords:** pregnancy, undifferentiated connective tissue dysplasia, degree of severity.

**Введение.** Современные технологические подходы к безопасному материнству предусматривают комплексный подход к ведению беременности, оптимальному родоразрешению, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии. Несмотря на имеющиеся методологические возможности коррекции осложнений гестационного процесса, экстрагенитальные заболевания продолжают оставаться существенным фактором, дестабилизирующем состоянии здоровья матери и плода [15]. Одним из патологических экстрагенитальных заболеваний, выражено влияющих на течение процесса гестации и родов, является *недифференцированная дисплазия соединительной ткани* (НДСТ).

Встречаемость НДСТ варьирует в пределах 20-30% среди женщин детородного возраста [1, 2, 4], с более частыми проявлениями осложненного течения беременности и исхода родов [6, 13]. Несостоятельность соединительной ткани во всем организме женщины с вовлечением в патологический процесс органов и тканей репродуктивной системы предопределяет системные нарушения функционирования как соматической, так и репродуктивной сферы женщин [5, 12, 16-18]. Указанные системные нарушения носят генерализованный характер и проявляются неспецифически в зависимости от наследственной предрасположенности к развитию НДСТ, индивидуальных особенностей онтогенеза [4, 10]. При этом несостоятельность соединительной ткани может усугубляться во время беременности за счет физиологически обусловленного пролонгированного гестагенного воздействия, что может способствовать прогрессированию начальных форм взаимосвязанных с НДСТ заболеваний [10].

В последние годы вопросам взаимосвязи беременности и НДСТ уделялось повышенное внимание, но исследования по данной тематике охватывали только отдельные разделы этой проблемы [3, 12, 13]. Вместе с тем дополнительные исследования беременности и НДСТ могут определить новые подходы к профилактике патологии и сопутствующих нарушений [11].

**Цель исследования** – выявление особенностей течения беременности в зависимости от степени тяжести проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин.

**Материалы и методы исследования.** В качестве объекта сплошного исследования выступили 190 женщин с клиническими проявлениями НДСТ, госпитализированные в течение 2008-2010 гг. для лечения в ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр», МУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы». Критериями включения пациентов в исследование послужили наличие у женщин не менее пяти признаков внешних и висцеральных фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Обязательным условием включения в исследование являлось взятие у женщин добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании. Критерии исключения: женщины с самопроизвольными абортми в сочетании с нейроэндокринными синдромами, хромосомными и генными аномалиями, острыми инфекционными заболеваниями, активными инфекциями, передающиеся половым путем; антифосфолипидным синдромом, хроническим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [7-9]. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

Для выявления особенностей течения беременности у женщин с НДСТ пациентки были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани: 1 группа – 76 женщин с легким проявлениями НДСТ (40,0%), 2 группа – 86 пациенток с НДСТ средней степени тяжести (45,3%), 3 группа – 28 (14,7%) женщин с тяжелым течением НДСТ. Степень тяжести клинического проявления НДСТ у женщин устанавливалась согласно критериям Смольновой Т.Ю. и соавт. [14].

Данные исследования подвергались статистической обработке с использованием методов стандартной статистики и пакетов прикладных статистических программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст пациенток не имел статистически достоверных различий в исследуемых группах и составил  $24,1 \pm 1,2$  лет в группе с НДСТ легкой степени,  $25,5 \pm 1,1$  лет – во второй группе,  $25,8 \pm 1,1$  лет – в группе тяжелого течения НДСТ ( $p > 0,05$ ). Женщины из всех трех групп были сопоставимы по уровню образования, так как большая часть обследуемых имела средне-

специальное или высшее образование: 77,6% женщин – в первой группе, 72,1% – во второй группе и 67,8% – в третьей группе ( $p > 0,05$ ). Подавляющее большинство женщин первой, второй и третьей группы были трудоустроены (90,8%, 95,3% и 89,3% обследуемых соответственно,  $p > 0,05$ ). Также не было выявлено достоверных отличий в семейном положении обследуемых – большинство пациенток во всех группах находились в зарегистрированном браке (89,5%, 84,3% и 85,7% наблюдений соответственно,  $p > 0,05$ ).

При изучении перенесенных в анамнезе инфекционно-воспалительных заболеваний не выявлено существенных различий в заболеваемости обследуемых инфекциями, специфичными для детского возраста (корь, краснуха, эпидемический паротит, коклюш, ветряная оспа). Вместе с тем, среди женщин третьей группы незначительно большая доля женщин указали на наличие в анамнезе хронического тонзиллита (35,7%) и хронического цистита (21,4%), тогда как в первой-второй группе данных заболевания встречались в 19,7%-15,8% и 18,6%-11,6% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ).

Начало менструальной функции соответствовало возрастной норме, что нашло подтверждение в возрасте менархе у всего изученного контингента женщин и составило в среднем  $12,8 \pm 0,5$  лет в первой,  $12,6 \pm 0,4$  лет – во второй и  $13,1 \pm 0,5$  лет – в третьей группе обследуемых ( $p > 0,05$ ). Основная часть пациенток представлена первородящими женщинами – 60,5% в первой группе, по 57,0% – во второй-третьей группе ( $p > 0,05$ ).

Среди репродуктивных исходов, предшествующих настоящей беременности, преобладали искусственные аборты, произведенные 17,1% женщин первой, 12,8% – второй, 21,4% – третьей группы. Незрелые беременности (14,3%) и преждевременные роды (25,0%) в несколько большей степени зарегистрированы в анамнезе женщин с тяжелой степенью НДСТ, тогда как в первой-второй группе данные репродуктивные исходы установлены в 6,6%-8,1% и 13,2%-10,5% наблюдений соответственно ( $p > 0,05$ ). Самопроизвольный аборт в анамнезе выявлен в единичном случае только в третьей группе (3,6%).

Для исследования особенностей течения настоящей беременности и родов у женщин с различной степенью НДСТ была уточнена встречаемость различных патологических состояний у обследуемых женщин (приведены в табл.).

Таблица

**Осложнения беременности у женщин с различной степенью тяжести НДСТ**

Осложнения	1 группа (n=76)		p, между 1-2 гр.	2 группа (n=86)		p, между 2- 3 гр.	3 группа (n=28)		p, между 1-3 гр.
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Ранний токсикоз	55	72,4	0,238	69	80,2	0,328	20	71,4	0,924
Угрожающий самопроизвольный аборт, I триместр	48	63,2	0,373	60	69,8	0,867	20	71,4	0,432
Угрожающий самопроизвольный аборт, II триместр	50	65,8	0,086	67	77,9	0,941	22	78,6	0,210
Угрожающие преждевременные роды, III триместр	51	67,1	0,172	66	76,7	0,312	24	85,7	0,060
Частичная отслойка плаценты	3	3,9	0,826	4	4,7	0,083	4	14,3	0,062
Истмико-цервикальная недостаточность	37	48,6	0,241	34	39,5	0,981	11	39,3	0,394
Преэклампсия	28	36,8	0,795	30	34,9	0,274	13	46,4	0,375
Анемия беременных	34	44,7	0,712	36	41,9	0,565	10	35,7	0,409
Плацентарная недостаточность	32	42,1	0,906	37	43,0	0,988	12	42,9	0,945
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	20	26,3	0,915	22	25,6	0,300	10	35,7	0,348
Синдром задержки роста плода	17	22,4	0,893	20	23,3	0,570	8	28,6	0,511

К наиболее частым осложнениям беременности в первом триместре беременности относился ранний токсикоз, который встречался у каждой третьей-четвертой женщины. У большинства обследуемых беременность на протяжении трех триместров протекала с проявлениями патологических состояний ее возможного досрочного завершения (угрожающий самопроизвольный аборт в первом-втором триместре, угрожающие преждевременные роды в третьем триместре). Причем с увеличением степени тяжести проявления НДСТ у обследуемых обнаружена тенденция увеличения удельного веса женщин с угрозой досрочного прерывания беременности в первом-втором-третьем триместре; прирост угрозы прерывания бе-

ременности составил +6,6%, +12,1%, +9,6% для средней степени и +8,2%, +12,8%, +18,6% для тяжелой степени НДСТ относительно легкой степени данной соматической патологии. Однако, указанные различия между группами не были статистически значимыми. Доля женщин с истмико-цервикальной недостаточностью существенно не изменялась в зависимости от степени тяжести НДСТ; всем пациенткам была произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной области. Преэклампсия наблюдалась у одной третьей контингента беременных женщин во всех группах, причем в большинстве случаев диагностировалась преэклампсия легкой степени, которая была зафиксирована у 18 (23,7%) женщин первой, у 20 (23,3%) женщин второй и у 9 (32,1%) женщин третьей группы ( $p > 0,05$ ). Удельный вес анемии беременных варьировал около 40% во всех группах. К характерной особенности течения второй половины беременности у пациенток, страдающих НДСТ, можно отнести высокую распространенность плацентарной недостаточности, которая установлена у 42,1% – 43,0% женщин. Основными клиническими проявлениями плацентарной недостаточности у беременных с НДСТ были хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки роста плода, суммарно определявшиеся в 48,7% – 48,9% – 64,3% случаев в соответствии с увеличением степени тяжести НДСТ (табл.).

Закономерным следствием пролонгированных состояний угрожающего самопроизвольного аборта в первом-втором триместре и угрожающих преждевременных родов в третьем триместре стало досрочное окончание беременности, которое произошло в третьей группе у значительно большей доли женщин в виде самопроизвольного выкидыша (10,7%,  $p < 0,05$ ) и преждевременных родов (35,7%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с обследуемыми первой-второй группы, где указанные осложнения беременности установлены в 1,3% – 1,2% и 13,2% – 11,6% случаев соответственно.

**Заключение.** Таким образом, недифференцированная дисплазия соединительной ткани у женщин сопровождается развитием ряда осложнений беременности: раннего токсикоза, угрожающего самопроизвольного аборта в первом-втором триместре, угрожающих преждевременных родов, некомпенсированной плацентарной недостаточности. Беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани необходимо относить в группу высокого риска по возникновению самопроизвольного аборта и преждевременных родов.

### Литература

1. Айрапетов Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 2. С. 47–50.
2. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // *Дисплазия соединительной ткани*. 2008. № 1. С. 5–13.
3. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани // *Гинекология*. 2018. Т. 20, № 5. С. 42–45.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000. 270 с.
5. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 2. С. 41–48.
6. Кудинова Е.Г., Карбышев И.А., Сорокина Е.А. Особенности течения ранних сроков беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани // *Международный журнал экспериментального образования*. 2010. № 5. С. 17–19.
7. Лукина Т.С. Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дисс.... канд. мед. наук. Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены, 2014. URL: <http://medical-diss.com/medicina/mediko-organizatsionnye-meropriyatiya-po-uluchsheniyu-kachestva-i-effektivnosti-dorodovoy-podgotovki-beremennyh-zhenschin> (Дата обращения: 21.08.2014).
8. Лукина Т.С., Павлов О.Г. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014. № 1. Публикация 2-64. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4874.pdf> (Дата обращения: 03.07.2014). DOI: 10.12737/5479.
9. Лукина Т.С., Павлов О.Г., Козина Е.А. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015. №4. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5258.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16165



10. Павлов О.Г. Системное влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов: автореф. дисс.... док. мед. наук. Тула: Тульский государственный университет, 2006. 39 с.
11. Полоников А.В., Павлов О.Г. Проблемы и перспективы изучения генетических механизмов развития мультифакториальных заболеваний. В сборнике: Сборник работ 69-й итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. 01-30 апреля 2004. Курск. 2004. Ч. 1. С. 170–171.
12. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // ДОКТОР.РУ. 2018. № 8. С. 40–44.
13. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И., Сидоров А.Е., Чернышов В.В., Губанова Е.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 39–44.
14. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. 2003. Т. 81, № 8. С. 42–47.
15. Сухих Г.Т., Юсупова А.Н., Павлова Ю.В. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в РФ // Акушерство и гинекология. 2010. №5. С. 3–5.
16. Хабаров С.В. Опортунистический скрининг заболеваний шейки матки в условиях акушерско-гинекологического приема // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № s1. С. 87–88.
17. Хабаров С.В., Чибисова Г.М. Чувствительность и специфичность са 125 на ранних этапах развития рака яичников // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № s1. С. 89.
18. Хабаров С.В., Чибисова Г.М. Оценка заболеваемости раком яичников и смертности от него в Тульской области за период с 2000 по 2017 годы // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № s1. С. 99.

#### References

1. Ayrapetov DYu. Znachenie nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani v formirovani zhen'skogo besplodiya [The importance of undifferentiated connective tissue dysplasia in the formation of female infertility]. Akusherstvo i ginekologiya. 2008;2:47-50. Russian.
2. Zemtsovskiy EV. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani. Sostoyanie i perspektivy razvitiya predstavleniy o nasledstvennykh rasstroystvakh soedinitel'noy tkani [Undifferentiated connective tissue dysplasia. State and prospects of development of ideas about hereditary connective tissue disorders]. Displaziya soedinitel'noy tkani. 2008;1:5-13. Russian.
3. Il'ina IYu, Dobrokhotova YuE, Malikova VO, Chikisheva AA. Osobennosti pregravidarnoy podgotovki u zhenshchin s displaziyei soyedinitel'noy tkani [Features of pregravid preparation in women with connective tissue dysplasia]. Ginekologiya. 2018;20(5):42-5. Russian.
4. Kadurina TI. Nasledstvennye kollagenopatii (klinika, diagnostika, lechenie, dispanserizatsiya) [Hereditary collagenoses (clinic, diagnostics, treatment, dispensarization)]. Saint-Petersburg: Nevskiy dialect; 2000. Russian.
5. Kalayeva GYu, Khokhlova OI, Deyev IA, Mikheyenko GA. Faktory riska, assotsirovannyye s razvitiyem nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2018;17(2):41-8. Russian.
6. Kudinova EG, Karbyshev IA, Sorokina EA. Osobennosti techeniya rannikh srokov beremennosti u zhenshchin s nedifferentsirovannymi formami displazii soyedinitel'noy tkani [Features of the course of early pregnancy in women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia]. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2010;5:17-9. Russian.
7. Lukina TS. Mediko-organizatsionnyye meropriyatiya po uluchsheniyu kachestva i effektivnosti dorodovoy podgotovki beremennykh zhenshchin s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitel'noy tkani [Medical and organizational measures to improve the quality and effectiveness of prenatal training of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia] [autoref. dissertation]. Moscow (Moscow region): Russian research Institute of railway hygiene; [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 21]. Russian. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/mediko-organizatsionnyye-meropriyatiya-po-uluchsheniyu-kachestva-i-effektivnosti-dorodovoy-podgotovki-beremennykh-zhenshchin>.
8. Lukina TS, Pavlov OG. Terapiya preparatami magniya pri beremennosti u zhenshchin s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitel'noy tkani [Therapy of magnesium drugs in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnyy zhurnal) [Internet] 2014[cited 2014 Jul 03];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4874.pdf>. DOI: 10.12737/5479.

9. Lukina TS, Pavlov OG, Kozina EA. Vedeniye beremennykh zhenshchin s nedifferentsirovannoy displaziyei soedinitel'noy tkani [Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnyy zhurnal) [Internet] 2015[cited 2015 Nov 30];4:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5258.pdf>. DOI: 10.12737/16165.

10. Pavlov OG. Sistemnoye vliyaniye nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techeniye beremennosti i iskhod rodov [The systemic impact of the hereditary predisposition to somatic pathology and medico-social factors on the course of pregnancy and birth outcomes] [autoref. dissertation]. Tula (Tula region): Tula State University; 2006. Russian.

11. Polonikov AV, Pavlov OG. Problemy i perspektivy izucheniya geneticheskikh mekhanizmov razvitiya mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy [Problems and prospects of studying genetic mechanisms of development of multifactorial diseases]. In: Sbornik rabot 69-y itogovoy nauchnoy sessii KGMU i otdeleniya medikobioicheskikh nauk Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN; 2004 April 01-30. Kursk, Russia. Kursk: KGMU Roszdruva; 2004;1:170-1. Russian.

12. Smirnova TL, Gerasimova LI. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy sindroma nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [Features of clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome]. DOKTOR.RU. 2018;8:40-4. Russian.

13. Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV, Gubanova EA. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s sindromom nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [Features of the course of pregnancy and childbirth in women with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome]. Prakticheskaya meditsina. 2018;6:39-44. Russian.

14. Smol'nova TYu, Buyanova SN, Savel'yev SV, Titchenko LI, Grishin VL, Yakovleva NI. Fenotipicheskiy simptomokompleks displazii soedinitel'noy tkani u zhenshchin [Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women]. Klinicheskaya meditsina. 2003;81(8):42-7. Russian

15. Sukhikh GT, Yusupova AN, Pavlova YuV. Perspektivy formirovaniya natsional'nogo zakonodatel'stva v sfere okhrany reproduktivnogo zdorov'ya grazhdan v RF [Prospects for the formation of national legislation in the field of reproductive health of citizens in the Russian Federation]. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;5:3-5. Russian.

16. Habarov SV. Opportunisticheskij skrining zabolevaniy shejki matki v usloviyah aku-sherskoginekologicheskogo priema [Opportunistic screening of cervical diseases in obstetric-gynecological reception]. Issledovaniya i praktika v medicine. 2018;5(1):87-8. Russian.

17. Habarov SV, Chibisova GM. Chuvstvitel'nost' i specifichnost' sa 125 na rannih jetapah razvitiya raka jaichnikov [Sensitivity and specificity of sa 125 at the early stages of ovarian cancer development]. Issledovaniya i praktika v medicine. 2018;5(1):89. Russian.

18. Habarov SV, Chibisova GM. Ocenka zabolevaemosti rakom jaichnikov i smertnosti ot nego v Tul'skoj oblasti za period s 2000 po 2017 gody [Estimation of the incidence of ovarian cancer and mortality from it in the Tula region for the period from 2000 to 2017]. Issledovaniya i praktika v medicine. 2018;5(1):99. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Фадеева Т.С., Молоканова М.В., Павлов О.Г. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-2.pdf> (дата обращения: 15.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16395.\*

**Bibliographic reference:**

Fadeeva TS, Molokanova MV, Pavlov OG. Vliyaniye stepeni tjazhesti nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noy tkani na techeniye beremennosti [The influence of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia on pregnancy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 15];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16395.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

Е.И. АНДРЕЕВА\*, О.А. КОЖЕВНИКОВА\*\*

\*Ставропольский государственный медицинский университет,  
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия,  
e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru, тел.: 8(918)-747-45-03

\*\*ФГАОУ ВО Российский государственный профессионально-педагогический университет,  
ул. Машиностроителей, д. 11, г. Екатеринбург, Свердловская область, 620012, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – оценить влияние различных видов сахароснижающей терапии на уровень висцеральной жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Материалы и методы исследования.* В исследовании приняло участие 250 человек. В ходе работы проводилось исследование 200 историй болезни больных основной диагноз у которых звучал как «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Группа I состояла из 50, страдающих сахарным диабетом второго типа в сочетании с ожирением разной тяжести и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечение сахарного диабета в данной группе проводили с помощью метформина. Группу II составили 50 пациентов сахарным диабетом второго типа в сочетании с ожирением разной тяжести и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пациенты данной группы принимали эксенатид. Группу III составили 50 пациентов, страдающих ожирением разной тяжести и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Группу сравнения (IV) составили 50 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без избыточной массы тела и сопутствующей патологии. Для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у исследуемых лиц использовали – омепразол. Группу контроля (V) составили 50 практически здоровых добровольцев. Использовались ультразвуковые аппараты фирмы «Toshiba-500» (Япония), «VolusonE8» и «VIVID 7» (GE, США). Компьютерную томографию проводили на аппарате «Toshiba» Toshiba Scanner Aquilion PRIME Model TSX-302A (Toshiba, Япония). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6, а также, с целью дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel для Windows. *Результаты и их обсуждение.* В результате, анализируя полученные данные, следует отметить достоверное повышение исследуемых показателей в группах пациентов с ожирением. При этом, анализируя результаты проведенного лечения следует отметить наиболее выраженный результат в группе пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа, получающих эксенатид. В частности, при сравнении результатов лечения отмечалось достоверное снижение практически всех исследуемых показателей мультиспиральной компьютерной томографии, а также данных ультразвукового исследования. *Заключение.* Таким образом, можно свидетельствовать об эффективности терапии с использованием эксенатида, так как зарегистрированное снижение показателей, в том числе и висцерального жира, способствует более эффективному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, висцеральная жировая ткань

**EFFECTS OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY ON THE LEVEL OF OBESITY IN PATIENTS  
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AT THE GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE**

E.I. ANDREEVA\*, O.A. KOZHEVNIKOVA\*\*

\*Stavropol State Medical University, Mira Str., 310, Stavropol, 355017, Russia,  
e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru, tel.: 8 (918) -747-45-03

\*\*FSAEI of HE Russian State Professional Pedagogical University,  
Mashinostroiteley Str., 11, Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620012, Russia

**Abstract.** The research purpose is to assess the effects of various types of glucose-lowering therapy on the level of visceral adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus at gastroesophageal reflux disease and obesity. *Materials and methods.* The study involved 250 people. In the course of the study, 200 case histories of patients with the main diagnosis “gastroesophageal reflux disease” were studied. The 1st group consisted of

50 patients with diabetes mellitus of the 2 type in combination with different severity of obesity and gastroesophageal reflux disease. Treatment of diabetes in this group was performed using the Metforminum. The 2 nd group consisted of 50 patients with diabetes mellitus of the 2 type in combination with obesity of varying severity and gastroesophageal reflux disease. In this group of patients the Exenatide was prescribed. The 3 rd group - 50 patients with varying severity of obesity and gastroesophageal reflux disease. The 4 th comparison group consisted of 50 patients with gastroesophageal reflux disease without overweight and comorbidities. For the treatment of gastroesophageal reflux disease in the studied individuals, the Omeprazole was used. The 5th control group consisted of 50 healthy volunteers. Ultrasonic devices Toshiba-500 (Japan), VolusonE8 and VIV-ID 7 (GE, USA) were used. Computed tomography was performed on a Toshiba Toshiba Scanner Aquilion PRIME Model TSX-302A (Toshiba, Japan). Statistical processing of the obtained results was performed using the Statistica-6 program, as well as, with the aim of duplicating and calculating parallel values, using the actual package of Excel application programs for Windows. Results and discussion. Analysis of the data obtained indicates a significant increase in the studied parameters in groups of patients with obesity. Analysis of the results of the treatment showed the most pronounced result in the group of patients with gastroesophageal reflux disease and obesity on the background of type 2 diabetes mellitus, which the Exenatide was prescribed. In particular, a comparison of the results of treatment showed a significant decrease in almost all the studied parameters of multispiral computed tomography, as well as ultrasound data. Conclusion Thus, the obtained data testify to the effectiveness of therapy with the use of The Exenatide, since a registered decrease in indicators, including visceral fat, contributes to more effective treatment of gastroesophageal reflux disease.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, obesity, type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, visceral adipose tissue.

**Введение.** В современной литературе встречаются данные о прогнозируемом росте заболеваемости сахарным диабетом (до 5,3 миллионов к 2030 году). На сегодняшний день все больше данных посвящено исследованиям патологических изменений, выявленных при сахарном диабете [7, 8]. При этом, основное внимание уделяется патологическим изменениям сердца, сосудов, почек [6]. Гастроэнтерологические аспекты заболевания изучены значительно хуже. В соответствии с данными исследователей, наиболее часто пациенты с сахарным диабетом обращаются к специалистам в связи с различными диспепсическими расстройствами. При этом, исследователями приводятся данные, согласно которым частота гастродуоденальных расстройств при сахарном диабете достигает порядка 80% случаев, а органических изменений – до 40% случаев [3]. Зачастую данные заболевания, протекающие на фоне сахарного диабета 2 типа, значительно осложняют течение и лечение сахарного диабета [1, 9, 11].

В соответствии с данными многочисленных эпидемиологических исследований, не вызывает сомнения весьма высокая распространенность *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Кроме того, необходимо отметить лидирующие позиции данного заболевания в странах, где повсеместно распространено ожирение. В современной литературе описывается связь ожирения с различными желудочно-кишечными заболеваниями, в том числе и ГЭРБ, что связывается с особенностями патогенеза данных болезней [2, 12]. Многие эпидемиологические исследования показывают коррелятивную связь ожирения и ГЭРБ. Кроме того, исследователями доказана взаимосвязь высокого *индекса массы тела* (ИМТ) с повышенным риском развития ГЭРБ [2, 10].

В некоторых исследованиях подчеркивается метаболическая активность висцерального жира, а также его способность к продукции ряда биологически активных веществ, среди которых важное значение отводится выработке лептина. При этом, особая роль отводится мезентериальным адипоцитам, представляющим собой основной компонент висцерального абдоминального жира, в связи с чем данный вид жировой ткани более эндокринологически активным в сравнении с подкожным жиром. Также некоторыми авторами подчеркивается значение хронического воспалительного процесса, протекающего в висцеральной жировой ткани в повышенной продукции провоспалительных цитокинов [4, 5]. Таким образом, жировая ткань является весьма важным метаболическим компонентом, а количественное исследование жировой ткани представляется весьма интересным в отношении эффективности проводимого лечения. Целью нашего исследования являлась оценка влияния различных видов сахароснижающей терапии на уровень висцеральной жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения.

**Материалы и методы исследования.** В ходе работы проводилось исследование 200 историй болезни больных основной диагноз у которых звучал как «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», и был выставлен на основании следующих показателей: типичная клиническая картина, данные инструментальных методов исследований (эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая *pH*-метрия пищевода и желудка, внутрипищеводная манометрия) и расчёт индекса *DeMeester*. Возраст пациентов всех исследуемых групп, в том числе группы сравнения включал группу от 30 до 60 лет. Пациенты с ГЭРБ были представлены 78 мужчинами и 122 женщинами, со средним возрастом составившим 55,7±6,8 лет. В группу здоровых добровольцев были включены 30 женщин и 20 мужчин, со средним возрастом 48,1±2,9.

Группа I состояла из 50 пациентов (18 мужчин и 32 женщин, средний возраст 54,6±2,7), страдающих сахарным диабетом второго типа в сочетании с ожирением разной тяжести и ГЭРБ. Лечение сахарного диабета в данной группе проводили с помощью перорального приема метформина в дозе 2000 мг в сутки. Группу II составили 50 пациентов (31 женщина и 19 мужчин, средний возраст 56,2±2,8), страдающих сахарным диабетом второго типа в сочетании с ожирением разной тяжести и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пациенты данной группы для коррекции уровня гликемии принимали агонисты глюкагоноподобного пептида – эксенатид по 5 мг два раза в сутки подкожно. Группу III составили 50 пациентов (30 женщин и 20 мужчин, средний возраст 42,3±2,1), страдающих ожирением разной тяжести и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Группу сравнения (IV) составили 50 пациентов (29 женщин, 21 мужчина) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без избыточной массы тела и сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов составил 43,6±2,18 лет. Группу контроля (V) составили 50 практически здоровых добровольцев (20 мужчин и 30 женщин, средний возраст 48,1±2,9 лет). В качестве антисекреторного препарата для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у исследуемых лиц использовали препарат группы ингибиторов протонной помпы – омепразол в дозе по 20 мг два раза в день.

Ультразвуковая диагностика проводилась на протяжении всего исследования с использованием специализированного звукопроводящего геля. Использовались ультразвуковые аппараты фирмы «Toshiba-500» (Япония), «VolusonE8» и «VIVID 7» (GE, США). Компьютерную томографию всем пациентам проводили в спиральном режиме, при этом толщина среза и шаг составляли 2 мм. Сканированию подвергали зону интереса, а также 2-3 соседних сегмента. В среднем область исследования составляла 33,2±5,4 см. Компьютерную томографию проводили на аппарате «Toshiba» Toshiba Scanner Aquilion PRIME ModelTSX-302A (Toshiba, Япония). Данную методику, помимо основных стандартов, использовали и для определения объема висцерального жира, как наиболее объективную и стандартизованную.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6, а также, с целью дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117, с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )). Если сравниваемые совокупности не связанных между собой выборок не подчинялись закону нормального распределения, то для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. При статистическом сравнении двух связанных между собой выборок использовали критерий Вилкоксона. При статистическом сравнении двух связанных между собой выборок использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень достоверной значимости анализируемых статистических гипотез в проведенном исследовании принимали за значение менее 0,05, так как именно при таком уровне вероятность различия между исследуемыми параметрами составляла более 95%. Общая клиническая характеристика исследуемых групп приведена в табл. 1.

Таблица 1

**Общая клиническая характеристика исследуемых групп (M±m)**

Показатель \ Группа	Группа I, n=50	Группа II, n=50	Группа III, n=50	Группа IV, n=50	Группа V, (n=50)
Стаж сахарного диабета, лет	2,3±0,4	2,7±0,5	-	-	-
Индекс массы тела	39,9±2,0	37,8±1,89	38,9 ± 1,95	19,1±1,7	20,4±1,78
Уровень гликемии, ммоль/л	5,2±0,4	5,8±0,4	4,6±0,5	4,3±0,7	4,5±0,6
Частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы	22 (44,0%)	20 (40,0%)	23 (46,0%)	22 (44,0%)	20 (40,0%)
Частота встречаемости осложнений сахарного диабета	8 (16,0%)	7 (14,0%)	-	-	-

**Результаты и их обсуждение.** Количественная оценка абдоминальной жировой ткани проводилась до начала исследования. Кроме того, с целью оценки динамических изменений показателей проводилась контрольная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). В зоне интереса жировая ткань (висцеральная жировая ткань (ВЖТ), абдоминальная жировая ткань (АЖТ), подкожная жировая ткань (ПЖТ)) определялась в окне плотностью от -160 HU до -50 HU. Кроме того, оценка показателей жировой ткани проводилась на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) (табл. 2).

Сравнительная характеристика показателей, полученных при помощи МСКТ и УЗИ до и после лечения (через 6 месяцев)

Показатели	Группа I, n=50		Группа II, n=50		Группа III, n=50		Группа IV, n=50		Группа V (n=50)
	До	После	До	После	До	После	До	После	
V АЖТ, см <sup>3</sup> МСКТ	989,7± 51,1 <sup>12</sup>	956,8±58,3* <sup>12</sup>	955,6± 64,6 <sup>12</sup>	896,3±49,4 <sup>1</sup>	918,4± 48,8 <sup>1</sup>	910,3±75,8 <sup>1</sup>	317,1± 55,7	315,5±39,8	306,32±51,2
V ВЖТ, см <sup>3</sup> МСКТ	405,2± 61,0 <sup>12</sup>	398,7±52,3* <sup>12</sup>	418,7± 52,4 <sup>12</sup>	357,6±49,7 <sup>12</sup>	342,1± 46,4 <sup>1</sup>	325,1±42,3 <sup>1</sup>	249,8± 33,9	241,2±43,6	256,4±31,84
V ПЖТ, см <sup>3</sup> МСКТ	562,1± 49,7 <sup>12</sup>	526±54,7* <sup>12</sup>	566,9± 44,1 <sup>12</sup>	501,9±52,2 <sup>12</sup>	496,73± 33,8 <sup>1</sup>	488±43,6 <sup>1</sup>	88,4± 36,9	83,5±25,8	72,0±32,32
S АЖТ, см <sup>2</sup> , МСКТ	580,6± 59,64 <sup>12</sup>	548,7±44,7* <sup>12</sup>	587,4± 70,71 <sup>12</sup>	493,5±38,7 <sup>1</sup>	477,6± 62,38 <sup>1</sup>	461,2±37,6 <sup>1</sup>	336,8± 58,6	325,1±66,8	334,3±75,51
S ВЖТ, МСКТ см <sup>2</sup>	230,9± 62,3 <sup>12</sup>	215,7±58,4* <sup>12</sup>	238,6± 48,9 <sup>12</sup>	167,3±52,7 <sup>1</sup>	178,1± 39,7 <sup>1</sup>	162,8±49,7 <sup>1</sup>	71,9± 19,6	71,2±21,6	68,0±31,84
ВЖТ, мм УЗИ	110,43± 18,34 <sup>12</sup>	94,1±24,6* <sup>12</sup>	120,8± 22,6 <sup>12</sup>	89,4±13,6 <sup>1</sup>	78,2± 13,9 <sup>1</sup>	76,7±14,3 <sup>1</sup>	69,5± 15,1	68,7±19,2	70,22±15,54
S ПЖТ, МСКТ см <sup>2</sup>	408,9± 98,0 <sup>12</sup>	385,6±69,4* <sup>12</sup>	408,9± 98,0 <sup>12</sup>	315,3±77,4	311,9± 48,8 <sup>1</sup>	311,6±41,4 <sup>1</sup>	79,3± 14,4	73,8±17,6	72,0±32,32
ПЖТ, мм УЗИ	20,34± 6,73 <sup>1</sup>	20,1±6,7* <sup>12</sup>	20,34± 6,73 <sup>1</sup>	17,1±3,8 <sup>1</sup>	20,18± 7,85 <sup>1</sup>	18,8±9,8 <sup>1</sup>	12,4± 9,4	12,33±8,7	11,26±5,69

Примечание: \* – статистически значимые различия при сравнении I и II исследуемых групп ( $p<0,05$ ); <sup>1</sup> – статистически значимые различия при сравнении пациентов с ГЭРБ и ожирением (I, II, III исследуемые группы) в сравнении с пациентами не имеющими ожирения (IV исследуемая группа) ( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> – статистически значимые различия при сравнении пациентов с ГЭРБ и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа (I, II исследуемые группы) в сравнении с пациентами с ГЭРБ и ожирением (III исследуемая группа) ( $p<0,05$ )

Исходя из данных таблицы, при оценке объема абдоминальной жировой ткани по данным МСКТ отмечалась тенденция к снижению данного показателя в основных группах. Наибольший же интерес представляла динамика изменения показателей в I и II исследуемых группах. Объем абдоминальной жировой ткани оценивался в поперечном срезе, толщина которого составляла 20 мм (центрирование на уровне L4-L5). С целью расчета висцеральной жировой ткани использовался специализированный программный продукт с помощью которого полуавтоматическим методом путем ограничения зоны интереса внутренним контуром мышечной стенки брюшной полости и забрюшинного пространства рассчитывался необходимый показатель.

Более заметная тенденция отмечалась при анализе динамики объема висцеральной жировой ткани по данным МСКТ в I и II исследуемых группах (на 1,7 и 17,1% соответственно). При оценке площади абдоминальной жировой ткани по данным МСКТ отмечалась тенденция к снижению данного показателя в основных группах, более выраженная в группе пациентов, принимающих эксенатид (на 5,8 и 19,0% соответственно). Более заметная тенденция отмечалась при анализе динамики площади висцеральной жировой ткани по данным МСКТ в I и II исследуемых группах. В частности, отмечается значительное снижение висцеральной жировой ткани в группе пациентов, принимающих эксенатид, превосходящее I исследуемую группу практически в 6 раз (в I и II исследуемых группах на 7,0 и 42,6% соответственно).

В ходе оценки динамики площади подкожной жировой ткани по данным МСКТ было также установлено преимущество использования эксенатид (в I и II исследуемых группах на 6,0 и 29,7% соответственно). В ходе исследования также проводилась оценка динамики висцеральной и подкожной жировой ткани по данным УЗИ. В результате была отмечено значительное снижение жировой ткани в группе пациентов, принимающих эксенатид. Так было в основных группах, объем висцеральной жировой ткани значительно снижался именно в группе пациентов, принимающих эксенатид (в I и II исследуемых группах на 17,4 и 35,1% соответственно). Данная тенденция сохранялась и при оценке подкожной жировой ткани (в I и II исследуемых группах на 1,2 и 18,9% соответственно).

**Заключение.** В результате, анализируя полученные данные, следует отметить достоверное повышение исследуемых показателей в группах пациентов с ожирением. При этом, анализируя результаты проведенного лечения следует отметить наиболее выраженный результат в группе пациентов с ГЭРБ и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа, получающих эсенаатид. В частности, при сравнении результатов лечения отмечалось достоверное снижение практически всех исследуемых показателей мультиспиральной компьютерной томографии, а также данных ультразвукового исследования. В то же время показатели после лечения в группе пациентов с ожирением и ГЭРБ достоверно не отличались от уровня до лечения. Таким образом, можно свидетельствовать об эффективности терапии с использованием эсенаатида, так как зарегистрированное снижение показателей, в том числе и висцерального жира, способствует более эффективному лечению ГЭРБ.

### Литература

1. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. Распространенность ожирения у больных сахарным диабетом в г. Иркутске // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 121, № 6. С. 130–132.
2. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Шинкин М.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности // Доктор.Ру. 2017. № 2. С. 46–52.
3. Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л., Богатков С.Д. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 3-1. С. 57–61.
4. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения // Крымский терапевтический журнал. 2012. № 1. С. 31–36.
5. Лаптева И.В., Ливзан М.А. Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением и избыточной массой тела // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 29.
6. Макишева Р.Т. Меры, снижающие кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и преддиабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-5.pdf> (дата обращения: 23.01.2017). DOI: 10.12737/25074.
7. Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога / Долгих Н.В. [и др.] // Общая реаниматология. 2017. Т. 13, № 3. С. 83–92.
8. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению / Николаев Н.А. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, № 2. С. 64–69.
9. Хадарцев А.А., Макишева Р.Т., Хромушин В.А., Даильнев В.И. Возрастной анализ смертности населения тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. Публикация 7-9. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> (дата обращения 27.08.2014).
10. Хадарцев А.А., Смоленский А.В., Макишева Р.Т., Прилепа С.Н. Механизмы адаптации и их коррекция в клинике внутренних болезней при сахарном диабете 2 типа // Терапевт. 2014. № 10. С. 46–49.
11. Ates F., Francis D.O., Vaezi M.F. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol. 8, № 6. P. 657–667.
12. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease / Khan A. [et al.] // World J Gastroenterol. 2016. Vol. 22, № 4. P. 1627–1638.

### References

1. Bardymova TP, Berezina MV, Mihaleva OG. Rasprostranennost' ozhireniya u bol'nyh saharnym diabetom v g. Irkutsk [The prevalence of obesity in patients with diabetes in the city of Irkutsk]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013;121(6):130-2. Russian.
2. Zvenigorodskaja LA, Homeriki SG, Shinkin MV. Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn' u bol'nyh s ozhireniem: klinicheskie, funkcional'nye i morfologicheskie osobennosti [Gastroesophageal reflux disease in patients with obesity: clinical, functional, and morphological features]. Doktor.Ru. 2017;2:46-52. Russian.
3. Korneeva NV, Fedorchenko JuL, Bogatkov SD. Osobennosti techenija gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezn' pri saharnom diabete [Features of the course of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011;26(3-1):57-61. Russian.
4. Krjuchkova ON, Shahbazidi D, Shahbazidi G. Leptin – kljuchevoe zveno v patogeneze ozhireniya [Leptin - a key link in the pathogenesis of obesity]. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2012;1:31-6. Russian.
5. Lapteva IV, Livzan MA. Optimizacija terapii gastrojezofageal'nojrefljuksnoj bolezn' u lic s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [Optimization of the therapy of gastroesophageal reflux disease in people with obesity and overweight]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2016;2:29. Russian.

6. Makisheva RT. Mery, snizhajushhie kardiovaskuljarnyj risk pri saharanom diabete i preddiabete [Measures that reduce cardiovascular risk in diabetes and prediabetes]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Jan 23];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-5.pdf>. DOI: 10.12737/25074.

7. Dolgih NV, et al. Patofiziologicheskie aspekty giperoksii v praktike anesteziologa-reanimatologa [Pathophysiological aspects of hyperoxia in the practice of the anesthesiologist-resuscitator]. Obshhaja reanimatologija. 2017;13(3):83-92. Russian.

8. Nikolaev NA, et al. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii: ot minimizacii rashodov k jeffektivnomu upravleniju [Rational pharmacotherapy in cardiology: from minimizing costs to effective management]. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2018;14(2):64-9. Russian.

9. Hadarcev AA, Makisheva RT, Hromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoj analiz smertno-sti naselenija tul'skoj oblasti ot saharного diabeta [Age analysis of mortality of diabetes mellitus in the Tula region]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij (jelektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Aug 27]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>.

10. Hadarcev AA, Smolenskij AV, Makisheva RT, Prilepa SN. Mehanizmy adaptacii i ih korrekcija v klinike vnutrennih boleznej pri saharanom diabete 2 tipa [Mechanisms of adaptation and their correction in the clinic of internal diseases in type 2 diabetes]. Terapevt. 2014;10:46-9. Russian.

11. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. Expert Rev GastroenterolHepatol. 2014;8(6):657-67.

12. Khan A, et al. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1627-38.

---

**Библиографическая ссылка:**

Андреева Е.И., Кожевникова О.А. Влияние сахароснижающей терапии на уровень ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-3.pdf> (дата обращения: 16.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16406. \*

**Bibliographic reference:**

Andreeva EI, Kozhevnikova OA. Vlijanie saharosnizhajushhej terapii na uroven' ozhirenija u pacientov s saharным diabedom 2 tipa na fone gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni [Effects of glucose-lowering therapy on the level of obesity in patients with diabetes mellitus type 2 at the gastroesophageal reflux disease]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 16];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16406.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



УДК: 616-006.484.03

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМЫ  
(клинический случай)**

С.Г. НЕХАЕВ, М.А. БУЛАЕВА, М.А. НЕКРАСОВА, Д.А. ДАВЫДОВА

*ФГБОУВО Тульский государственный университет,  
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: info@tsu.tula.ru*

**Аннотация.** Представлен клинический случай рецидива олигодендроглиомы с последствиями в виде угнетения системы кроветворения у нейроонкологического больного на фоне химио- и лучевой терапии. Период без рецидива при данной опухоли, если было оказано своевременное и качественное лечение, составляет от пяти лет. Что касается выживаемости, то после проведенной терапии, она может составить около десяти лет в 30% случаев. Если олигодендроглиома была диагностирована на начальной стадии и сразу проведено хирургическое вмешательство, то прогноз будет вполне благоприятным. Так как причины возникновения патологии до сих пор точно не выявлены, а известно, что она возникает в результате генетических нарушений, то предотвратить ее появление практически невозможно. Лечение пациента должно проводиться комплексно. Помимо хирургического лечения пациенту могут прописать лекарственные препараты, которые помогают не только в процессе терапии, но и в качестве профилактики дальнейшего рецидива опухоли. В диагностике рецидива олигодендроглиомы является очень важным своевременное обращение к врачу — от пациента требуется ежегодно проходить профилактическое обследование, которое помогает выявить рецидив заболевания.

**Ключевые слова:** олигодендроглиома, злокачественная опухоль, рецидивирующее течение, угнетение кроветворения, тромбоцитопения.

**CLINICAL CASE OF OLYHODENDROGLIOMA RECURRENT  
(clinical case)**

S.G. NEKHAEV, M.A. BULAEVA, M.A. NEKRASOVA, D.A. DAVYDOVA

*FSBEI HE Tula State University, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: info@tsu.tula.ru*

**Abstract.** A clinical case of oligodendroglioma recurrence with consequences in the form of inhibition of the hematopoietic system in a neuro-oncological patient on the background of chemotherapy and radiotherapy is presented. The period without recurrence with this tumor, if it was provided timely and quality treatment, is from five years. As for survival, after therapy, it can be about ten years in 30% of cases. If oligodendroglioma was diagnosed at the initial stage and surgical intervention was performed immediately, then the prognosis will be quite favorable. Since the causes of the pathology have not yet been accurately identified, and it is known that it occurs as a result of genetic disorders, it is almost impossible to prevent its occurrence. Treatment of the patient should be carried out comprehensively. In addition to the surgical treatment, the patient may be prescribed medications that help not only in therapy, but also in preventing further tumor recurrence. A timely visit to the doctor is very important in the diagnosis of oligodendroglioma recurrence. Annual preventive examination is necessary for the patient to detect the recurrence of the disease.

**Keywords:** oligodendroglioma, malignant tumor, recurrent course, hematopoietic suppression, thrombocytopenia.

*Олигодендроглиома (олигодендроцитомы, ОДГ) – глиальная опухоль головного мозга, возникающая из олигодендроцитов. Может встречается в любом возрасте, но преимущественно диагностируется у взрослых, большинство заболевших — мужчины (соотношение 3/2). Составляет около 3% всех опухолей головного мозга. Растет медленно, в белом веществе полушарий большого мозга, может достигать больших размеров. Локализуются в основном вдоль стенок желудочков, проникая в их полость, прорастает в кору большого мозга, редко встречается в мозжечке, в зрительных нервах, стволе мозга. Опухоль бледно-розового цвета с четко выраженными границами. Внутри опухоли часто образуются кисты. Наиболее характерным для олигодендроглиомы является экспансивно-инfiltrативный рост. Характерно длительное, порой более 5 лет, симптоматическое течение опухоли до постановки диагноза. Олигодендроглиоме присуща потеря гетерозиготности хромосомы 19q.*

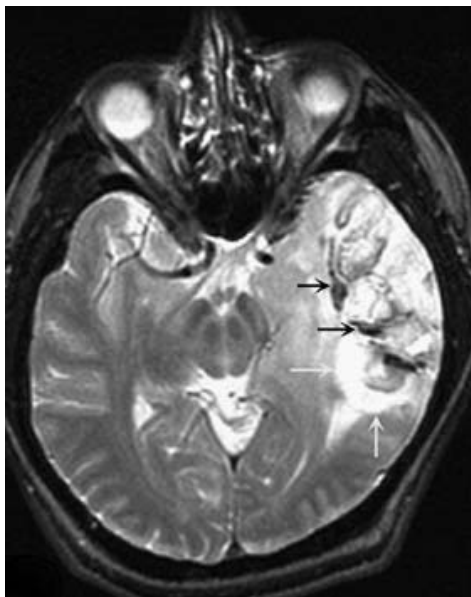


Рис. 1. Олигодендроглиома правой височной доли

Олигодендроглиому диагностируют и удаляют хирургическим путём или с применением радиохирургии, например, системы Кибер-Нож. Для обнаружения опухоли делают компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Отличительным признаком олигодендроглиом от других глиом является наличие петрификатов в опухоли. Примерно треть больных выживают в течение 5 лет после установления диагноза [16] (рис. 1).

В анапластических олигодендроглиомах часто обнаруживаются одновременно два генетических нарушения – потеря гетерозиготности в *1p* и *19q*. Пациенты с такими делециями в среднем имеют большую продолжительность жизни и оказываются наиболее чувствительны к стандартной адъювантной *PCV*-химиотерапии с последующим облучением (*PCV*-химиотерапия включает использование трех препаратов — прокарбазина, *CCNU*, винкристина).

По-видимому, супрессорные гены, локализованные в *1p* и *19q*, являются участниками одного и того же молекулярного пути индукции и прогрессии глиом, отличного от того, который определяется делециями в хромосомах *10*, *9p21* и/или амплификацией протоонкогена *EGFR*.

В олигодендроглиомах, в отличие от астроцитом, обнаружен высокий уровень экспрессии двух генов *OLIG1* и *OLIG2*, кодирующих транскрипционные факторы, содержащие специфическую дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) — связывающую последовательность – *bHLH*.

Эти гены участвуют в регуляции нейрональной и глиальной спецификации и в норме экспрессируются в ЦНС только в олигодендроцитах и в их предшественниках. Роль генов *OLIG1* и *OLIG2* в онкогенезе олигодендроглиом неизвестна, но анализ их экспрессии может использоваться для молекулярной диагностики данного типа опухолей [4].

Виды олигодендроглиом:

- олигодендроглиома (II степень злокачественности);
- анапластическая олигодендроглиома (III степень злокачественности);
- смешанная олигоастроцитомы (III степень злокачественности), впоследствии трансформируется в глиобластому.

Олигодендроглиом I степени злокачественности не существует [14].

Факторы, влияющие на прогноз больных со злокачественными глиомами:

1. Гистологическая степень злокачественности опухоли — прогноз при анапластических астроцитомах хуже, чем при дифференцированных глиомах, наихудший прогноз при глиобластомах.
2. Возраст пациентов. У пациентов в возрасте до 40 лет средняя продолжительность жизни при злокачественных глиомах составляет 31,9 месяцев, старше 40 лет – 20,5 месяцев.
3. Тяжесть состояния больных при поступлении в клинику и после операции. Компенсированное состояние пациента (80 баллов по шкале Карновского (ШК) и выше) – средняя продолжительность жизни — 60,2 месяцев, субкомпенсированное состояние (60-70 баллов ШК) – 30,2 месяцев, декомпенсированное состояние (50 баллов ШК и ниже) – 17,3 месяцев.
4. Объём удаленной опухоли на операции. При тотальном удалении опухоли средняя продолжительность жизни составила 30,2 месяцев, при удалении 75-90% опухоли – 24,2 месяцев, при удалении менее 75% опухоли – 12 месяцев. Следует заметить, что проведение последующей лучевой терапии так

же, как и/или проведение химиотерапевтического лечения, при полном или частичном «ответе» значительно нивелирует влияние объема удаленной опухоли на продолжительность жизни.

5. Повторные операции. У однократно оперированных больных средняя продолжительность жизни составляет 18,6 месяцев. У реоперированных пациентов (дважды и более) – 36,5 месяцев [3, 15, 18, 21, 22, 33, 40, 41].

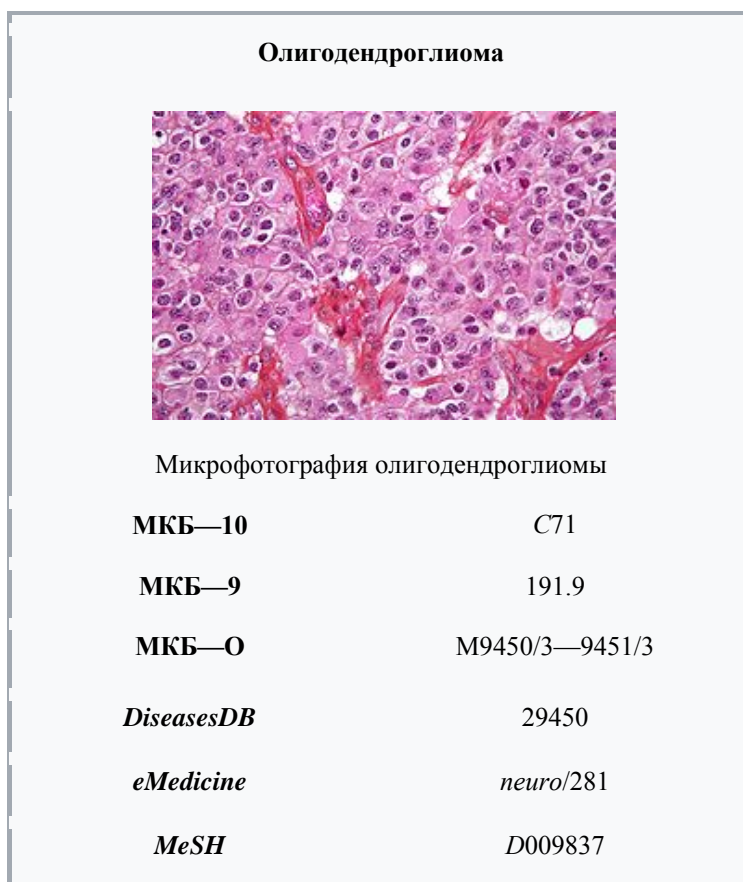


Рис. 2. Кодовое обозначение олигодендроглиомы согласно классификации

*Лечение.* Выбор противораковой терапии зависит от характера роста опухоли, ее локализации и размера онкологического очага. План лечения, в основном, создает группа врачей, в которую входят нейрохирургии, онкологии и невропатологи [14].

*Лучевая терапия.* Лучевая терапия является первичной адъювантной терапией в лечении злокачественных глиом, поскольку повышает продолжительность жизни, в особенности пациентов моложе 65 лет. Лучевую терапию рекомендуют большинству больных с анапластическими астроцитомами, глиобластомами, а также больным с анапластическими олигодендроглиомами, смешанными глиомами и анапластическими эпендимомами. Общепринятая фракционированная лучевая терапия обычно выполняется с использованием высокой энергии фотонных лучей, генерированных магнитными ускорителями или же используется телегамматерапия. Традиционная схема состоит из проведения 25-30 фракций облучения в течение 5-6 недель. Частота облучения 5 раз в неделю в дозе 1,8-2,0 Гр, используя 3 поля подведения [13]. Общая суммарная доза облучения 60 Гр для больных с анапластическими астроцитомами, глиобластомами, анапластическими олигодендроглиомами, смешанными глиомами после максимально возможного хирургического удаления опухоли и компенсации состояния пациентов (обычно на 12-15 день после операции). Больным с пилоцитарными астроцитомами и высокодифференцированными астроцитомами лучевое лечение при подтверждении тотального удаления опухоли не проводится. При частичном удалении этих опухолей или же их биопсии вопрос о целесообразности лучевой терапии остается дискуссионным. При глиомах ствола мозга проводится лучевая терапия в суммарной дозе 54 Гр [32]. В данных случаях пациентам с типичными рентгеновскими (нейровизуализационными) и клиническими данными не обязательно подтверждать диагноз биопсией. Наряду с обычной лучевой терапией может применяться радиохирugia и брахитерапия, однако рандомизированные исследования не выявили значительного улучшения выживаемости больных.

*Химиотерапия.* Химиотерапевтическое лечение в сочетании с предварительным удалением опухоли и послеоперационной лучевой терапией позволяет повысить одно- и двухлетнюю выживаемость больных со злокачественными глиомами, особенно больных с анапластическими астроцитомами [18, 21, 23, 26, 42, 48, 50, 53].

В химиотерапии используют алкилирующие препараты нитрозомочевины: жирорастворимые — кармустин (*BCNU*) внутривенно и ломустин (*CCNU*) перорально; воднорастворимый — нидран (*ACNU*) внутривенно, внутриартериально, интравентрикулярно [35, 48, 53, 54]. Препараты нитрозомочевины эффективны для лечения глиобластомы (*BCNU*), а также используются для лечения анапластических глиом (*CCNU*) в сочетании с прокарбазином и винкристином (схема *PCV*) [42]. При эпендимомах терапевтическая активность препаратов нитрозомочевины минимальна.

Применяют также метилирующие агенты: прокарбазин и декарбазин (*DTIC*). Прокарбазин обычно используют в комбинации с *CCNU* и винкристином (схема *PCV*). Данная комбинация химиотерапевтических препаратов эффективна при лечении глиобластом, анапластических глиом, других примитивных нейроэктодермальных опухолей, медуллобластом, первичных лимфом ЦНС и разнообразных глиом низкой степени анаплазии.

Платиновые соединения: карбоплатин и цисплатин являются воднорастворимыми алкилирующими веществами. Их можно назначать как внутривенно, так и внутриартериально. Эти препараты используют для лечения глиобластом, анапластических глиом при отсутствии эффекта при лечении *PCV* или после повторных операций при анапластических глиомах [3].

Иммунотерапевтическая терапия не продлевает среднюю продолжительность жизни пациентов с глиальными опухолями, однако назначение таких препаратов, как левамизол, Т-активин, тимоген, неовир, глютаксим, улучшает состояние пациентов при проведении им химиотерапевтического лечения [7, 21, 23].

Специфическая противоопухолевая иммунотерапия, основанная на использовании аутологических антигенов опухоли больного и профессиональных антиген-презентирующих дендритных клеток, полученных *in vitro* из моноцитов больного, позволяет в 2 раза увеличить продолжительность жизни пациентов с глиобластомами после реопераций по поводу продолженного роста опухоли [17, 19, 20, 22, 25, 27, 29, 44].

*Фотодинамическая терапия.* Развивающееся направление биотерапии, в котором воздействие на опухоль введенного химиотерапевтического агента инициируется световым излучением, поглощаемым этим агентом. Применение нового класса фотосенсибилизаторов на основе водорастворимых производных хлорофилла показало достаточно высокую эффективность фотодинамической терапии при лечении больных с глиомами головного мозга [3, 47].

*Хирургическое лечение.* Радикальное вмешательство является наиболее приемлемым методом лечения. Операция заключается в максимально возможном удалении мутированных тканей, не повреждая при этом здоровых мозговых структур. К сожалению, не все новообразования поддаются хирургическому иссечению в силу своей труднодоступности [14].

Реоперации при глиальных опухолях. Показания к операции при продолженном росте глиом те же, что и при первой операции. Продолжительность жизни при реоперациях увеличивается у большинства пациентов, особенно при значительном масс-эффекте опухоли. Улучшение качества жизни (по шкале Карновского до 60 баллов и выше) отмечается у 52-67% больных с анапластическими астроцитомами. Увеличение продолжительности жизни после реопераций дает дополнительное время для адъювантных методов лечения (лучевой и химиотерапии), а уменьшение размеров опухоли увеличивает шансы на их эффективность. Реоперация показана, когда после первой операции прошло не менее 6 месяцев и больной имеет высокий (не менее 60 баллов) индекс Карновского [22, 41].

Применение лучевой терапии и химиотерапевтического лечения после реопераций ограничено. Облучение лимитировано брахиотерапией или радиохирургией, а химиотерапия предполагает замену применявшихся препаратов (обычно *CCNU* и винкристин) на карбоплатин, цисплатин, эпопозид и другие [3].

*Гормонотерапия.* Парентеральный прием стероидных гормонов стимулирует уменьшение размера патологического очага и, как следствие, у пациентов улучшается общее самочувствие [14].

**Результаты и их обсуждение.** У пациента 61 года наблюдается слабость, вялость, бледность кожных покровов и слизистых. А также боли в левом подреберье и тошнота.

Больной Т. поступил в стационар нейрохирургического отделения ГУЗ ТО ТОКБ 28.02.2018 с жалобами на тошноту, боль в левом подреберье.

Из анамнеза заболевания: в 2014-2015 комплексное лечение меланомы кожи левого плеча.

21.08.17 оперирован в условиях НИИ им. Бурденко: удаление анапластической олигодендроглиомы правой лобной доли. Диагноз установлен на основании патолого-гистологического исследования. Состояние после комбинированного лечения. Наблюдается у онколога-радиолога.

Диагноз при поступлении: Анапластическая олигодендроглиома правой лобной доли головного мозга. Состояние после комбинированного лечения анапластической олигодендроглиомы правой лобной доли от 21.08.17.

Тромбоцитопения. Диагноз установлен на основании общего анализа крови в динамике: В общем анализе крови от 28.02.18: *wbc*  $2,9 \times 10^9/l$ ; *rbc*  $3,07 \times 10^{12}/l$ ; *hgb* 91 g/l; *hct* 27,4%; *mcv* 89,3 fL; *mch* 29,6 Pg; *mchc* 332 g/l; *plt*  $4 \times 10^9/l$ ; *ly* 40,5 %; *mo* 1,2 %; *gr* 58,3 %; *rdw* 12,5%; *glu* 6,2 ммоль/л; СОЭ 10 мм/ч.

Учитывая данные ОАК, низкий уровень тромбоцитов 28.02.18 проведена трансфузия тромбоцитарной массы в объеме 50 мл.

01.03.18г. проведена трансфузия тромбоцитарной массы в объеме 50 мл.

02.03.18г. проведена трансфузия тромбоцитарной массы в объеме 50 мл. 02.03.18г. проведена трансфузия тромбоцитарным концентратом аппаратного афереза в объеме 300 мл.

В общем анализе крови от 01.03.18: *wbc*  $2,6 \times 10^9/l$ ; *rbc*  $2,56 \times 10^{12}/l$ ; *hgb* 88 g/l; *hct* 23,6%; *mcv* 92,3 fL; *mch* 34,5 Pg; *mchc* 373 g/l; *plt*  $13 \times 10^9/l$ ; *ly* 54 %; *mo* 2 %; *gr* 44 %; *rdw* 15%; *glu* 6 ммоль/л; СОЭ 14 мм/ч.

Исследование системы гемостаза от 01.03.18: АЧТВ 29,1 сек; Протромбин 12,6 сек; Протромбин 82,8%; МНО 1,13; Концентрация фибриногена 2 г/л; Тромбиновое время 20,5 сек; Активность антитромбина III 97,6%.

В общем анализе крови от 02.03.18: *wbc*  $3,1 \times 10^9/l$ ; *rbc*  $2,77 \times 10^{12}/l$ ; *hgb* 93 g/l; *hct* 25,1%; *mcv* 90,7 fL; *mch* 33,7 Pg; *mchc* 372 g/l; *plt*  $55 \times 10^9/l$ ; *ly* 52,4 %; *mo* 3,8 %; *gr* 43,8 %; *rdw* 15,8%; *glu* 5,3 ммоль/л; СОЭ 13 мм/ч.

В общем анализе крови от 03.03.18: *wbc*  $23 \times 10^9/l$ ; *rbc*  $2,88 \times 10^{12}/l$ ; *hgb* 86 g/l; *hct* 25,8%; *mcv* 89,6 fL; *mch* 29,9 Pg; *mchc* 333 g/l; *plt*  $147 \times 10^9/l$ ; *ly* 84,9 %; *mo* 6,1 %; *gr* 9,0 %; *rdw* 12,7%; *glu* 6,1 ммоль/л; СОЭ 23 мм/ч.

В общем анализе крови от 06.03.18: *wbc*  $3,1 \times 10^9/l$ ; *rbc*  $2,64 \times 10^{12}/l$ ; *hgb* 91 g/l; *hct* 24,8%; *mcv* 93,8 fL; *mch* 34,7 Pg; *mchc* 369 g/l; *plt*  $288 \times 10^9/l$ ; *ly* 78,0 %; *mo* 1,6 %; *gr* 6 %; *rdw* 15,4%; *glu* 6,2 ммоль/л; СОЭ 23 мм/ч.

Длительное время считалось, что ОДГ составляют только  $\approx 2-4\%$  среди всех первичных мозговых опухолей или 4-8% мозговых глиом. Однако недавние данные показали, что во многих случаях эти опухоли остаются недиагностированными (их часто принимают за фибриллярные астроцитомы, особенно инфильтративную часть этих опухолей). Поэтому реально ОДГ могут составлять до 25-33% от всех глиальных опухолей. Соотношение ♂ : ♀ = 3:2. Первичные опухоли у взрослых: средний возраст  $\approx 40$  лет (пик между 26 и 46 годами) с небольшим подъемом заболеваемости в возрасте 6-12 лет. Имеются сведения, что метастазирование по ликворным путям может быть в 10% случаев, однако, более реально, что частота такого метастазирования составляет всего 1%. Спинальные ОДГ составляют всего  $\approx 2,6\%$  внутримозговых опухолей СМ и конечной нити [13].

Показатели летальности и заболеваемости при ОДГ значительно ниже, чем при астроцитарных опухолях. Тем не менее прогноз зависит также от локализации опухоли и оказываемого ею давления на окружающие структуры мозга. Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составляет 4-10 лет для высокодифференцированных ОДГ и только 3-4 года для анапластических вариантов [11].

Важным в дифференциальной диагностике олигодендроглиомы является анапластическая олигодендроглиома. Как описано ниже, эти опухоли трудно отличимы при обычной визуализации.

Дифференциальный диагноз при визуализации включает другие опухоли, такие как низкодифференцированная диффузная астроцитома, ганглиоглиома, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и плеоморфная ксантоастроцитома. Хотя последние три все имеют сходную локализацию коры с олигодендроглиомой, а кальцификация также является заметной особенностью ганглиоглиомы, это все опухоли, обычно встречающиеся в более молодом возрасте. Хотя низкосортная диффузная астроцитома реже обнаруживает кальцификацию и, как правило, сохраняет кору, она может быть неотличимой от обычной визуализации от олигодендроглиомы. Когда опухоль имеет внутрижелудочковое расположение, центральная нейроцитома является важным и на самом деле более вероятным дифференциальным диагнозом, чем олигодендроглиома, которая, как упоминалось выше, крайне редко встречается в желудочковой системе [51].

**Выводы.** Приведенный в данной статье клинический случай указывает на важность своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также правильного дифференциального диагностирования новообразований головного мозга. Так как течение заболевания является медленно прогрессирующим, достаточно часто в начале роста опухоли бессимптомным, клиника, чаще всего в виде эпилепсий, головокружений, судорожных припадков, проявляется уже на более поздних стадиях роста опухоли.

## Литература

1. Бенцион Д. Л. Фракционирования дозы при облучении больных со злокачественными глиомами. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 14–16.

2. Возможности генерации частично зрелых дендритных клеток и опыт их использования в лечении больных со злокачественными опухолями головного мозга. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 101–103.
3. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. URL: <https://pandia.ru/text/77/386/79106.php> (дата обращения: 27.12.2018)
4. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н., Ледащева Т.А., Мацко Д.Е., Никифоров Б.М. Роль онкогенов в этиологии астроцитом, глиобластом, олигодендроглиом головного мозга URL: <https://medbe.ru/materials/golovnoy-i-spinnoy-mozg-rak-i-opukholi/rol-onkogenov-v-etilogii-astrotsitom-glioblastom-oligodendroglion-golovnogo-mozga/> (дата обращения: 20.10.2018)
5. Ибатулин М.М. Резонансная томография в диагностике наиболее распространенных поражений головного мозга на томографах среднего поля. Метод. рекомендации. Казань, 2001.
6. Коновалов А.Н., Корниенко В. Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургической клинике. 1997. С. 95–134.
7. Коршунов А. Г. Современные подходы к классификации опухолей центральной нервной системы. Санкт-Петербург, 1998.
8. Леплина О.Ю., Ступак В.В., Хонина Н.А., Центнер М.И., Козлов Ю.П., Останин А.А., Черных Е.Р. Ретроспективный анализ эффективности комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении глиом головного мозга. VII Международный симпозиум «Новые технологии в нейрохирургии»: Материалы симпозиума. Санкт-Петербург, 2004. С. 172.
9. Лосев Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области). Санкт-Петербург, 2003.
10. Марченко С.В. Проблема лечения злокачественных глиом полушарий большого мозга: автореф. дис. к.м.н. Санкт-Петербург, 1997.
11. Нахлесташвили Д.Р., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Алешин В.А., Фу Р.Г., Белов Д.М., Чмутин Е.Г. Комбинированная химиотерапия с включением прокарбазина (Натулан) в лечении анапластических олигодендроглиом // Опухоли головы и шеи. 2012. №1. С. 14–16.
12. Новые возможности химиотерапии в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 53–54.
13. Олигодендроглиома. URL: <http://medbe.ru/materials/opukholi/oligodendrogliona/> (дата обращения: 14.11.2018)
14. Олигодендроглиома. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Олигодендроглиома> (дата обращения: 13.10.2018)
15. Олигодендроглиома головного мозга: лечение и прогноз. URL: <http://neurodoc.ru/bolezni/opukholi/oligodendrogliona—golovnogo—mozga.html>
16. Олигодендроглиома: признаки, лечение и продолжительность жизни пациентов. URL: <http://gidmed.com/onkologiya/lokalizatsiya-opukholej/spinnoj-i-golovnoj-mozg/oligodendrogliona.html> (дата обращения: 09.11.2018)
17. Олюшин В.Е. Новые технологии в терапии больных со злокачественными глиомами полушарий большого мозга. VII Международный симпозиум «Новые технологии в нейрохирургии»: Материалы симпозиума. Санкт-Петербург, 2004. С. 164–165.
18. Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Острейко О.В., Филатов М.В. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия в лечении больных с продолженным ростом глиобластом (предварительные данные исследования эффективности) // Современные технологии в нейрохирургии. 2002. С. 50–56.
19. Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Филатов М.В. Итоги и перспективы комплексной терапии больных глиомами больших полушарий. III Съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. Санкт-Петербург, 2002. С. 136–137.
20. Отдаленные результаты комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга с использованием комбинированной иммунотерапии. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 107–109.
21. Острейко О.В. Новые технологии в терапии больных с глиомами полушарий большого мозга: итоги последнего десятилетия и перспективы. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 72–74.
22. Острейко О.В., Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Шевченко Е.Н., Пантина Р.А., Качурина Н.М., Филатов М.В. Противоопухолевая иммунотерапия у больных с продолженным ростом глиобластом: оценка результатов лечения // Нейрохирургия. 2003. № 4. С. 40–44.
23. Острейко О.В. Продолжительный рост злокачественных глиом супратенториальной локализации: повторные операции, катамнез и некоторые вопросы комбинированного лечения: автореф. дис. к.м.н. Санкт-Петербург, 2001.

24. ПЭТ диагностика астроцитарных опухолей головного мозга: автореф. дис. ... к.м.н. Санкт-Петербург, 2004.
25. Радулеску Г.Г. Современные подходы к терапии злокачественных глиом. Взгляд химиотерапевта. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 78–79.
26. Современные возможности химиотерапии в лечении злокачественных опухолей. Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): Материалы симпозиума. Санкт-Петербург, 2001. С. 251–253.
27. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией (на модели Санкт-Петербурга): автореф. дис. к.м.н. Санкт-Петербург, 1997.
28. Филатов М.В. Иммуноterapia у пациентов с продолженным ростом глиобластом. Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): Материалы симпозиума. Санкт-Петербург, 2001. С. 265–269.
29. Филатов М.В. Специфическая противоопухолевая иммуноterapia в лечении больных с продолженным ростом глиобластом: результаты пилотного исследования. III Съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. Санкт-Петербург, 2002. С. 135–136.
30. ЭЭГ и ЭКоГ в диагностике и хирургии глиом полушарий большого мозга. Поленовские чтения. Санкт-Петербург, 2004.
31. Bauman G.S., Larson D A. Conventional radiation // *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 16. P. 169–182.
32. Bernstein M., Berger M.S. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000.
33. Bernstein M., Bampoe J. Low-grade gliomas. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 30. P. 302–308.
34. Buckner J. C Intraarterial chemotherapy. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 23. P. 234–247.
35. Dumas Duport C, Scheithauer B., O'Tallon J., Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer (Philad.)* Vol. 62.
36. Davis F.G., Malinsky N., Haenszel W. Primary brain tumor incidens rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study // *Neuroepidemiology*. 1996. Vol. 15. P. 103–112.
37. Eddy D.M. Disigning a practice policy: stnaudards, guidelines and options // *J. A.M. A*. 1990. Vol. 263. P. 3077–3084.
38. Enam S.A., Rock J.P., Rosenblum M.L. Malignant glioma // *Neurooncology. The Essentials*. 2000. Ch. 31. P. 309–318.
39. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. 2001.
40. Harsh G.K., Levin V.A., Gutin R.II. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma // *Neurosurgery*. 1987. Vol. 21. P. 615–621.
41. Kim L., Hochberg T.R., Thornton A.F. Procarbazine, Lomustine and Vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytoma // *J. Neurosurg*. 1996. Vol. 85. P. 602–607.
42. Kleihues P., Cavenee W. K. *Pathology and Genetics Tumours os the Nervous System*. Lyon, 2000. P. 9–71.
43. Lillehei K.O. Immunotherapy. *Neurooncology The Essentials*. New York, 2000. Ch. 27. P. 264–272.
44. Mason W.P. Hormonal therapy. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 26. P. 258–263.
45. McDonald J.D., Rosenblum M.L., Gliomas Rengachary S.S., Wilkins R.H., eds. *Principles of Neurosurgery*. St. Louis: Mosby-Wolfe. 1994.
46. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy. *Ncurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 25. P. 249–256.
47. Olushin V.E., Tigliev G.S., Maslova L.N. Results of clinical testing of ACNU in glial tumors. The 11th Asia Pacific Cancer Conference: Abstract. Bangkok, 1993. P. 80.
48. Philippon J.H., Clemenceau S.H., Fanchon F.H. Supratentorial low-grade satrocytomas in adults // *Neurosurgery*. 1993. Vol. 32. P. 554–559.
49. Prados M.D. Systemic chemotherapy. *Ncurooncology The Essentials*. New York. 2000. Ch. 22. P. 226–233.
50. Rock J. R. Pilocytic astrocytoma and other indolent tumors. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 32. P. 319–327.
51. Smits M., *Imaging of oligodendroglioma*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846213/> (дата обращения: 5.12.2018)
52. Takakura K., Abe H., Tanaka R. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma // *J. Neurosurg*. 1986. Vol. 64. P. 53–57.
53. Ushio Y. Intraarterial therapy for brain tumors. *Arterial Infusion Chemotherapy*. Tokyo, 1989. P. 139–150.
54. Vigneron D.V., Nelson S.J. Magnetic resonance spectroscopy. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000. Ch. 9. P. 99–113.

55. Warnick R. Application of surgery. Neurooncology. The Essentials. New York, 2000. Ch. 14. P. 148–157.  
56. Wrensh M.K., Minn Y., Bondy M.L. Epidemiology. Neurooncology. The Essentials. New York, 2000. Ch. I. P. 2–17.  
57. Yamada K., Soreusen A. G. Diagnostic imaging./ Neurooncology. The Essentials. New York, 2000. Ch. 6. P. 56–77.

### References

1. Bencion DL. Frakcionirovaniya dozy pri obluchenii bol'nyh so zlokachestvennymi gliomami. Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga» [Fractionation of the dose in patients with malignant gliomas]. Ekaterinburg; 2004. Russian.
2. Vozmozhnosti generacii chastichno zrelyh dendritnyh kletok i opyt ih ispol'zovaniya v lechenii bol'nyh so zlokachestvennymi opuholjami golovnogogo mozga [The possibilities of generating partially mature dendritic cells and the experience of their use in the treatment of patients with malignant brain tumors]. Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga». Ekaterinburg; 2004. Russian.
3. Glial'nye opuholi golovnogogo mozga: kratkij obzor literatury i protokol lechenija bol'nyh [Glial brain tumors: a brief review of the literature and patient treatment protocol]. Russian. Available from: <https://pandia.ru/text/77/386/79106.php>
4. Gorbunova VN, Imjanitov EN, Ledashheva TA, Macko DE, Nikiforov BM. Rol' onkogenov v jetiologii astrocitom, glioblastom, oligodendrogliom golovnogogo mozga [The role of oncogenes in the etiology of astrocytoma, glioblastoma, oligodendroglioma of the brain -golovnogogo-mozga] Russian. Available from: <https://medbe.ru/materials/golovnoy-i-spinnoy-mozg-rak-i-opukholi/rol-onkogenov-v-etologii-astrotsitom-glioblastom-oligodendrogliom-golovnogogo-mozga/>
5. Ibatulin MM. Rezonansnaja tomografija v diagnostike naibolee rasprostranennyh porazhenij golovnogogo mozga na tomografah srednego polja [Resonance tomography in the diagnosis of the most common brain lesions on mid-field tomographs]. Metod. rekomendacii. Kazan'; 2001. Russian.
6. Konovalov AN, Kornienko VN, Pronin IN. Magnitno-rezonansnaja tomografija v nejro-hirurgicheskoj klinike [Magnetic resonance imaging in the neuro-surgical clinic]. 1997. Russian.
7. Korshunov AG. Sovremennye podhody k klassifikacii opuholej central'noj nervnoj sistemy [Modern approaches to the classification of tumors of the central nervous system]. Sankt-Peterburg; 1998. Russian.
8. Leplina OJ, Stupak VV, Honina NA, Centner MI, Kozlov JuP, Ostanin AA, Chernyh ER. Retrospektivnyj analiz jeffektivnosti kombinirovannoj immunoterapii v kompleksnom lechenii gliom golovnogogo mozga. VII Mezhdunarodnyj simpozium «Novye tehnologii v nejrohirurgii» [A retrospective analysis of the effectiveness of combination immunotherapy in the complex treatment of brain gliomas]: Materialy simpoziuma. Sankt-Peterburg; 2004. Russian.
9. Losev JuA. Jependemiologija pervichnyh opuholej golovnogogo mozga v sel'skoj mesjacevtnosti (na modeli Leningradskoj oblasti) [Epidemiology of primary brain tumors in rural areas (on the model of the Leningrad region)]. Sankt-Peterburg; 2003. Russian.
10. Marchenko SV. Problema lechenija zlokachestvennyh gliom polusharij bol'shogo mozga [The problem of the treatment of malignant gliomas of the cerebral hemispheres] [dissertation]. Sankt-Peterburg, 1997. Russian.
11. Nahlestashvili DR, Bekjashev AH, Karahan VB, Aleshin VA, Fu RG, Belov DM, Chmutin EG. Kombinirovannaja himioterapija s vkljucheniem prokarbazina (Natulan) v lechenii anaplasticheskij oligodendrogliom [Combined chemotherapy with the inclusion of procarbazine (Natulan) in the treatment of anaplastic oligodendrogliomas]. Opuholi golovy i shei. 2012;1:14-6. Russian.
12. Novye vozmozhnosti himioterapii v lechenii pervichnyh zlokachestvennyh opuholej golovnogogo mozga Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga» [New possibilities of chemotherapy in the treatment of primary malignant brain tumors]. Ekaterinburg; 2004. Russian.
13. Oligodendroglioma [Oligodendroglioma]. Russian. Available from: <http://medbe.ru/materials/opukholi/oligodendroglioma/>
14. Oligodendroglioma [Oligodendroglioma]. Russian. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Oligodendroglioma>
15. Oligodendroglioma golovnogogo mozga: lechenie i prognoz [Oligodendroglioma of the brain: treatment and prognosis]. Available from: <http://neurodoc.ru/bolezni/opuholi/oligodendroglioma-golovnogogo-mozga.html>
16. Oligodendroglioma: priznaki, lechenie i prodolzhitel'nost' zhizni pacientov [Oligodendroglioma: signs, treatment and life expectancy of patients]. Russian. Available from: <http://gidmed.com/onkologiya/lokalizatsiya-opuholej/spinnoj-i-golovnoj-mozg/oligodendroglioma.html>
17. Oljushin VE. Novye tehnologii v terapii bol'nyh so zlokachestvennymi gliomami polusharij bol'shogo mozga. VII Mezhdunarodnyj simpozium «Novye tehnologii v nejrohirurgii» [New technologies in the treatment



of patients with malignant gliomas of the cerebral hemispheres]: Materialy simpoziuma. Sankt-Peterburg; 2004. Russian.

18. Oljushin VE, Tigliev GS, Ostrejko OV, Filatov MV. Specificheskaja protivopuholevaja immunoterapija v lechenii bol'nyh s prodolzhenym rostom glioblastom (predvaritel'nye dannye issledovanija jeffektivnosti) [Specific antitumor immunotherapy in the treatment of patients with continued growth of glioblastoma (preliminary data on the effectiveness)]. *Sovremennye tehnologii v nejrohirurgii*. 2002. Russian.

19. Oljushin VE, Tigliev GS, Filatov MV. Itogi i perspektivy kompleksnoj terapii bol'-nyh gliomami bol'shih polusharij [Results and prospects of the complex therapy of patients with gliomas of the big hemispheres. III Congress of Neurosurgeons of Russia]. III Sezd nejrohirurgov Rossii: Materialy sezda. Sankt-Peterburg; 2002. Russian.

20. Otdalennye rezul'taty kompleksnogo lechenija zlokachestvennyh gliom golovnogogo mozga s ispol'zovaniem kombinirovannoj immunoterapii [Long-term results of complex treatment of malignant gliomas of the brain using combined immunotherapy]. Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga». Ekaterinburg; 2004. Russian.

21. Ostrejko OV. Novye tehnologii v terapii bol'nyh s gliomami polusharij bol'shogo mozga: itogi poslednego desjatiletija i perspektivy [New technologies in the treatment of patients with gliomas of the cerebral hemispheres: results of the last decade and prospects]. Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga». Ekaterinburg; 2004. Russian.

22. Ostrejko OV, Oljushin VE, Tigliev GS, Shevchenko EN, Pantina RA, Kachurina NM, Filatov MV. Protivopuholevaja immunoterapija u bol'nyh s prodolzhenym rostom glioblastom [Antitumor immunotherapy in patients with continued growth of glioblastoma: evaluation of treatment results]: oценка rezul'tatov lechenij. *Nejrohirurgija*. 2003;4:40-4. Russian.

23. Ostrejko OV. Prodolzhitel'nyj rost zlokachestvennyh gliom supratentorial'noj lokalizacii: povtornye operacii, katamnez i nekotorye voprosy kombinirovannogo lechenija [Prolonged growth of malignant gliomas of supratentorial localization: repeated operations, follow-up and some issues of combined treatment][dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2001. Russian.

24. PJeT diagnostika astrocitarnyh opuholej golovnogogo mozga [PET diagnostics of astrocytic brain tumors][dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2004. Russian.

25. Radulesku GG. Sovremennye podhody k terapii zlokachestvennyh gliom. Vzglyad himioterapevta. Materialy Rossijskoj konf. «Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga» [Modern approaches to the treatment of malignant gliomas]. Ekaterinburg; 2004. Russian.

26. Sovremennye vozmozhnosti himioterapii v lechenii zlokachestvennyh opuholej. Sovremennye minimal'no-invazivnye tehnologii (nejrohirurgija, vertebrologija, nevrologija, nejrofiziologija) [Modern possibilities of chemotherapy in the treatment of malignant tumors]: Materialy simpoziuma. Sankt-Peterburg; 2001. Russian.

27. Ulitin A.Ju. Jepidemiologija pervichnyh opuholej golovnogogo mozga sredi naselenija krupnogo goroda i puti sovershenstvovanija organizacii medicinskoj pomoshhi bol'nym s dannoj patologiej (na modeli Sankt-Peterburga) [Epidemiology of primary brain tumors among the population of a large city and ways to improve the organization of medical care for patients with this pathology] [dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 1997. Russian.

28. Filatov MV. Immunoterapija u pacientov s prodolzhenym rostom glioblastom. Sovremennye minimal'no-invazivnye tehnologii (nejrohirurgija, vertebrologija, nevrologija, nejrofiziologija) [Immunotherapy in patients with continued glioblast growth]: Materialy simpoziuma. Sankt-Peterburg; 2001. Russian.

29. Filatov MV. Specificheskaja protivopuholevaja immunoterapija v lechenii bol'nyh s prodolzhenym rostom glioblastom: rezul'taty pilotnogo issledovanija [Specific antitumor immunotherapy in the treatment of patients with continued growth of glioblastomas: the results of a pilot study]. III Sezd nejrohirurgov Rossii: Materialy sezda. Sankt-Peterburg; 2002. Russian.

30. JeJeG i JeKoG v diagnostike i hirurgii gliom polusharij bol'shogo mozga [EEG and ECOG in the diagnosis and surgery of gliomas of the cerebral hemispheres]. *Polenovskie chte-nija*. Sankt-Peterburg; 2004. Russian.

31. Vauman GS, Larson DA. Conventional radiation. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000;16:169-82.

32. Bernstein M, Berger MS. *Neurooncology. The Essentials*. New York; 2000.

33. Bernstein M, Bampoe J. Low-grade gliomas. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000;30:302-8.

34. Buckner J. C Intraarterial chemotherapy. *Neurooncology. The Essentials*. New York, 2000;23:234-47.

35. Dumas Dupont C, Scheithauer V, OTallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer (Philad.)*

36. Davis FG, Malinsky N, Haenszel W. Primary brain tumor incidens rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study. *Neuroepidemiology*. 1996;15:103-12.

37. Eddy DM. Disigning a practice policy: stnaudards, guidelines and options. *J. A.M. A.* 1990;263:3077-84.

38. Enam SA, Rock JP, Rosenblum ML. Malignant glioma. *Neurooncology. The Essentials.* 2000;31:309-18.
39. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery.* 2001.
40. Harsh GK, Levin VA, Gutin RH. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery.* 1987;21:615-21.
41. Kim L, Hochberg TR, Thornton AF. Procarbazine, Lomustine and Vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytoma. *J. Neurosurg.* 1996;85:602-7.
42. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and Genetics Tumours of the Nervous System.* Lyon; 2000.
43. Lillehei KO. Immunotherapy. *Neurooncology The Essentials.* New York, 2000;27:264-72.
44. Mason WP. Hormonal therapy. *Neurooncology. The Essentials.* New York, 2000;26:258-63.
45. McDonald JD, Rosenblum ML, Gliomas Rengachary SS, Wilkins RH., eds. *Principles of Neurosurgery.* St. Louis: Mosby-Wolfe; 1994.
46. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy. *Neurooncology. The Essentials.* New York, 2000;25:249-56.
47. Olushin VE, Tigliev GS, Maslova LN. Results of clinical testing of ACNU in glial tumors. The 11th Asia Pacific Cancer Conference: Abstract. Bangkok; 1993.
48. Philippon JH, Clemenceau SH, Fanchon FH. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery.* 1993;32:554-9.
49. Prados MD. Systemic chemotherapy. *Neurooncology The Essentials.* New York. 2000;22:226-33.
50. Rock JR. Pilocytic astrocytoma and other indolent tumors. *Neurooncology. The Essentials.* New York, 2000;32:319-27.
51. Smits M, Imaging of oligodendroglioma. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846213/>
52. Takakura K, Abe H, Tanaka R. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J. Neurosurg.* 1986;64:53-7.
53. Ushio Y. Intraarterial therapy for brain tumors. *Arterial Infusion Chemotherapy.* Tokyo; 1989.
54. Vigneron DV, Nelson SJ. Magnetic resonance spectroscopy. *Neurooncology. The Essentials.* New York, 2000;9:99-113.
55. Warnick R. Application of surgery. *Neurooncology. The Essentials.* New York, 2000;14:148-57.
56. Wrensh MK, Minn Y, Bondy ML. Epidemiology. *Neurooncology. The Essentials.* New York; 2000.
57. Yamada K, Sorensen AG. Diagnostic imaging. *Neurooncology. The Essentials.* New York; 2000.

---

**Библиографическая ссылка:**

Нехаев С.Г., Булаева М.А., Некрасова М.А., Давыдова Д.А. Клинический случай рецидива олигодендроглиомы (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-4.pdf> (дата обращения: 20.05.2019). \*

**Bibliographic reference:**

Nekhaev SG, Bulaeva MA, Nekrasova MA, Davydova DA. Klinicheskij sluchaj recidiva oligodendrogliomy (klinicheskij sluchaj) [Clinical case of oligodendroglioma recurrent (clinical case)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 May 20];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-4.pdf>.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**СИНДРОМ (АНОМАЛИЯ) АРНОЛЬДА – КИАРИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА  
(клинический случай)**

Е.С. ЗАХАРОВА, А.В. ВОРОБЬЕВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

**Аннотация.** В данной статье содержится информация, связанная с врожденным заболеванием нервной системы в педиатрической практике, а именно с синдромом Арнольда-Киари. Каждый врач может столкнуться в своей практической деятельности с данным заболеванием. Представлен разбор клинического случая ребенка с данной патологией, находившегося на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Врачу-педиатру важно знать и всегда помнить о существовании такого врожденного заболевания нервной системы у детей для правильной точной диагностики, выбора тактики ведения и лечения данной группы пациентов, а также дальнейшей профилактики данного недуга. В статье представлены данные об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и выборе тактики лечения таких пациентов. Аномалия Арнольда-Киари – это группа врожденных аномалий развития головного мозга, при которых основные нарушения связаны с функциями мозжечка (структура, отвечающая за равновесие) и продолговатого мозга (часть головного мозга, в которой располагаются жизненно-важные центры: дыхательный, сосудодвигательный, а также нервные волокна, обеспечивающие движение и чувствительность). При нормальном развитии структур мозга мозжечок и миндалина мозжечка (его нижняя часть) располагаются в полости черепа выше большого затылочного отверстия, через которое проходит продолговатый мозг. Суть аномалии Арнольда-Киари в опущении миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавлением продолговатого мозга и развитием соответствующих неврологических симптомов: нарушение чувствительности кожи конечностей, развитие параличей, нарушением со стороны дыхательных центров. Синдром Арнольда-Киари на сегодняшний день относится к тяжелым врожденным заболеваниям нервной системы, трудно диагностируемом в раннем возрасте. Но благодаря современному хирургическому лечению стало возможным устранять симптомы поражения мозжечка, продолговатого и спинного мозга. Однако генетическая природа заболевания изучена не до конца. Именно поэтому очень важно понимать механизм возникновения данного заболевания, чтобы уметь не только устранить, но и предотвратить нежелательные последствия данного заболевания.

**Ключевые слова:** аномалия Арнольда-Киари, внутриутробное развитие, дети, клиническое наблюдение, лечение.

**ARNOLD - CHIARI MALFORMATION AS A CONDITION OF CONGENITAL  
DISEASES IN THE PEDIATRIC PRACTICE (clinical case)**

E.S. ZAKHAROVA, A.V. VOROBYEVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia*

**Abstract.** The article is devoted to a clinical case in pediatric practice - a congenital disease of the nervous system, namely, Arnold-Chiari malformation. The authors present an analysis of the clinical case of a child with this pathology who was hospitalized in the intensive care unit and intensive care. It is important for a pediatrician to know and always remember that such a congenital disease of the nervous system exists in children for correct and accurate diagnosis, choice of management and treatment of this group of patients, as well as further prevention of this disease. The article presents data on the etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and choice of tactics for treating such patients. The Arnold-Chiari malformation is a group of congenital brain development abnormalities in which the main disorders are related to the functions of the cerebellum (the structure responsible for balance) and the medulla oblongata (the part of the brain in which the vital centers are located: respiratory, vasomotor, and nerve fibers providing movement and sensitivity). During normal development of brain structures, the cerebellum and tonsils of the cerebellum (its lower part) are located in the cranial cavity above the large occipital foramen through which the medulla passes. The essence of the Arnold-Chiari malformation is in the descent of the cerebellar tonsils into the large occipital foramen with compression of the medulla oblongata and the development of the corresponding neurological symptoms: impairment of the sensitivity of the skin of the extremities, development of paralysis, and respiratory centers. Today, Arnold-Chiari malformation is a serious congenital disease of the nervous system, difficult to diagnose at an early age. But modern

surgical treatment allows to eliminating the symptoms of lesions of the cerebellum, medulla and spinal cord. However, the genetic nature of the disease is not fully understood. Therefore, it is very important to understand the mechanism of occurrence of this disease in order to be able not only to eliminate, but also prevent undesirable consequences of this disease.

**Keywords:** Arnold-Chiari malformation, fetal development, children, clinical observation, treatment.

Аномалия Арнольда-Киари – это нарушение строения и расположения мозжечка, ствола мозга относительно черепа и позвоночного канала. Это состояние относится к врожденным порокам развития, хотя не всегда проявляет себя с первых дней жизни. Иногда первые симптомы появляются после 40 лет. Аномалия Арнольда-Киари может проявляться различными симптомами поражения головного мозга, спинного мозга, нарушения циркуляции спинномозговой жидкости [1, 3].

Аномалия Арнольда-Киари носит имя двух ученых: австрийского патологоанатома Ханса Киари и немецкого патологоанатома Юлиуса Арнольда. Первый еще в 1891 году описал ряд аномалий развития мозжечка и ствола мозга, второй в 1894 году дал анатомическое описание опущения нижней части полушарий мозжечка в большое затылочное отверстие [2, 9].

В норме грань между головным и спинным мозгом находится на уровне между костями черепа и шейным отделом позвоночника. Здесь располагается большое затылочное отверстие, которое, по сути, и является условной линией. Условной, потому что ткань головного мозга переходит в спинной мозг не прерываясь, без четкой границы [10]. Все анатомические структуры, располагающиеся выше большого затылочного отверстия, в частности, продолговатый мозг, мост и мозжечок, относятся к образованиям задней черепной ямки. Если эти образования (по одному или все вместе) спускаются ниже плоскости большого затылочного отверстия, то тогда и возникает аномалия Арнольда-Киари. Такое неправильное расположение мозжечка, продолговатого мозга приводит к компрессии спинного мозга в области шейного отдела позвоночника, мешает нормальной циркуляции спинномозговой жидкости. Иногда аномалия Арнольда-Киари сочетается с другими пороками развития краниовертебрального перехода, то есть места перехода черепа в позвоночник. В таких сочетанных случаях симптоматика обычно выражена сильнее и дает о себе знать довольно рано [2].

Согласно статистике, аномалия Арнольда-Киари встречается с частотой от 3,2 до 8,4 случаев на 100 000 населения. Столь широкий диапазон отчасти обусловлен неоднородностью этого порока развития [1, 2, 9].

В развитии аномалии ведущая роль принадлежит нарушениям формирования структур мозга и позвоночника во внутриутробном периоде [1, 5, 9]. Однако следует учитывать и следующий фактор: травма головы, полученная в период родов, повторные черепно-мозговые травмы в детском возрасте могут повреждать костные швы в области основания черепа. В результате нормальное формирование задней черепной ямки нарушается. Она становится слишком маленькой, с уплощенным скатом, из-за чего все структуры задней черепной ямки просто не в состоянии в ней уместиться. Они «ищут выход» и устремляются в большое затылочное отверстие, а далее – в позвоночный канал. Эта ситуация в какой-то мере считается приобретенной аномалией Арнольда-Киари [5, 10].

Аномалия Арнольда-Киари делится на четыре подтипа в зависимости от того, какие структуры опущены в большое затылочное отверстие и насколько они неправильные по строению: аномалия Арнольда-Киари I – когда в позвоночный канал из черепной коробки опускаются миндалины мозжечка (нижняя часть полушарий мозжечка); аномалия Арнольда-Киари II – когда опускается в позвоночный канал большая часть мозжечка (в том числе и червь), продолговатый мозг, IV желудочек; аномалия Арнольда-Киари III – когда ниже большого затылочного отверстия располагаются почти все образования задней черепной ямки (мозжечок, продолговатый мозг, IV желудочек, мост). Довольно часто они располагаются в мозговой грыже шейно-затылочной области; аномалия Арнольда-Киари IV – недоразвитие (гипоплазия) мозжечка, но при этом сам мозжечок (вернее то, что образовалось на его месте) располагается правильно [7, 8].

Принято выделять 6 неврологических синдромов, которыми может сопровождаться аномалия Арнольда-Киари:

- гипертензионно-гидроцефальный;
- мозжечковый;
- бульбарно-пирамидный;
- корешковый;
- вертебробазиллярной недостаточности;
- сирингомиелитический.

*Гипертензионно-гидроцефальный* синдром развивается в результате нарушения циркуляции спинномозговой жидкости (ликвора). В норме ликвор свободно перетекает из субарахноидального пространства головного мозга в субарахноидальное пространство спинного мозга. Опустившаяся нижняя часть миндалин мозжечка блокирует этот процесс, словно пробка бутылку. Образование ликвора в сосудистых

сплетениях головного мозга продолжается, а оттекает, по большому счету, ему некуда (не считая естественных механизмов всасывания, которых в этом случае недостаточно). Ликвор накапливается в головном мозге, вызывая повышение внутричерепного давления (внутричерепную гипертензию) и расширение ликворосодержащих пространств (гидроцефалию). Это проявляет себя головной болью распирающего характера, которая усиливается при кашле, чихании, смехе, натуживании. Боль ощущается в затылке, области шеи, возможно напряжение мышц шеи. Могут появляться эпизоды внезапной рвоты, никоим образом не связанной с приемом пищи [6].

*Мозжечковый синдром* проявляет себя нарушением согласованности движений, «пьяной» походкой, мимопопаданием при выполнении целенаправленных движений. Больных беспокоит головокружение. Возможно появление дрожания в конечностях. Может нарушаться речь (становится разделенной на отдельные слоги, скандирующей). Довольно специфическим симптомом считается «нистагм, бьющий вниз». Это непроизвольные подергивания глазных яблок, направленные, в данном случае, книзу. Больные могут жаловаться на двоение в глазах из-за нистагма [6].

*Бульбарно-пирамидный синдром* носит такое название по наименованию структур, которые подвергаются сдавлению. *Vulbus* – это название продолговатого мозга из-за его луковичной формы, поэтому бульбарный синдром означает признаки поражения продолговатого мозга. А пирамиды – это анатомические образования продолговатого мозга, представляющие собой пучки нервных волокон, несущие импульсы от коры больших полушарий к нервным клеткам передних рогов спинного мозга. Пирамиды отвечают за произвольные движения в конечностях и туловище. Соответственно вышеизложенному, бульбарно-пирамидный синдром клинически проявляет себя мышечной слабостью в конечностях, онемением и утратой болевой и температурной чувствительности (волокна проходят через продолговатый мозг). Сдавление ядер черепно-мозговых нервов, располагающихся в стволе мозга, становится причиной возникновения расстройств зрения и слуха, речи (из-за нарушения движений языком), гнусавости голоса, поперхивания при принятии пищи, затруднения дыхания. Возможны кратковременные потери сознания или утраты мышечного тонуса при сохраненном сознании [6].

*Корешковый синдром* в случае аномалии Арнольда-Киари заключается в появлении признаков нарушения функции черепно-мозговых нервов. Это могут быть нарушения подвижности языка, гнусавый или осиплый голос, нарушения проглатывания пищи, дефекты слуха (в том числе и шум в ушах), нарушения чувствительности на лице [1, 6].

*Синдром вертебробазиллярной недостаточности* связан с нарушением кровоснабжения в соответствующем кровеносном бассейне. Из-за этого возникают приступы головокружения, утраты сознания или мышечного тонуса, проблемы со зрением. Как видим, становится ясно, что большинство симптомов аномалии Арнольда-Киари возникают не в результате одной непосредственной причины, а из-за сочетанного влияния различных факторов. Так, приступы потери сознания обусловлены как сдавлением специфических центров продолговатого мозга, так и нарушением кровоснабжения в вертебробазиллярном бассейне. Аналогичная ситуация возникает и с нарушением зрения, слуха, головокружением и так далее [1, 3, 6].

*Сирингомиелический синдром* возникает не всегда, а только в случаях сочетания аномалии Арнольда-Киари с кистозными изменениями спинного мозга. Эти ситуации проявляются диссоциированным нарушением чувствительности (когда изолированно нарушается температурная, болевая и тактильная чувствительность, а глубокая (положение конечности в пространстве) остается интактной, онемением и мышечной слабостью в некоторых конечностях, нарушениями функции тазовых органов (недержание мочи и кала) [6].

II тип нередко сочетается с другими пороками: менингомиелоцеле поясничной области и стенозом водопровода мозга. Клинические проявления возникают с первых минут жизни. Помимо основных симптомов, у ребенка наблюдаются громкое дыхание с периодами его остановки, нарушение проглатывания молока, попадание еды в нос [6].

III тип также часто сочетается с другими пороками развития мозга и шейно-затылочной области. В мозговой грыже в шейно-затылочной области может располагаться не только мозжечок, но и продолговатый мозг, затылочные доли. Этот порок практически не совместим с жизнью [6].

IV тип некоторыми учеными, в последнее время, не считается симптомокомплексом Киари в современном представлении, потому что не сопровождается опущением недоразвитого мозжечка в большое затылочное отверстие [6].

Диагностика данной патологии не проста. Но сочетание целого ряда симптомов, описанных выше, позволяет врачу заподозрить аномалию Арнольда-Киари. Для точного подтверждения диагноза необходимо проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии (последний метод информативнее). Полученное с помощью магнитно-резонансной томографии изображение демонстрирует опущение структур задней черепной ямки ниже большого затылочного отверстия и подтверждает диагноз [4].

Лечение зависит от наличия симптомов заболевания.

Если порок был выявлен случайно (то есть не имеет клинических проявлений и не беспокоит больного) при проведении магнитно-резонансной томографии, то лечение не проводят. За пациентом устанавливается динамическое наблюдение, чтобы не пропустить момент появления первых клинических симптомов сдавления мозга.

Если аномалия проявляет себя незначительно выраженным гипертензионно-гидроцефальным синдромом, то предпринимаются попытки консервативного лечения.

– дегидратационные препараты (мочегонные). Они уменьшают количество ликвора, способствуют уменьшению болевого синдрома;

– нестероидные противовоспалительные средства с целью уменьшения болевого синдрома;

– миорелаксанты при наличии напряжения мышц в шейной области [1, 3, 6].

Если применения лекарственных препаратов оказывается достаточно, то на какой-то период на этом и останавливаются. Если же эффекта нет, или у больного появляются признаки других неврологических синдромов (мышечная слабость, утрата чувствительности, признаки нарушения функции черепно-мозговых нервов, периодические приступы потери сознания и так далее), то тогда прибегают к хирургическому лечению [1].

Оперативное лечение состоит в выполнении трепанации задней черепной ямки, удалении части затылочной кости, резекции опущенных в большое затылочное отверстие миндалин мозжечка, рассечении спаек субарахноидального пространства, мешающих циркуляции ликвора. Иногда может понадобиться шунтирующая операция, целью которой является отведение избытка спинномозговой жидкости [3]. «Лишняя жидкость» по специальной трубке (шунту) сбрасывается в грудную или брюшную полость. Определение момента, когда возникает необходимость в хирургическом лечении, — весьма важная и ответственная задача [1, 3].

Представляем клинический случай синдрома Арнольда-Киари у ребенка в возрасте 2 лет.

Под наблюдением находился ребенок в течение семи дней в возрасте 2 года. Ребенок поступил в ОРИТ с диагнозом: *основной: ВПР ЦНС (синдром Арнольда-Киари, spinabifida в грудном отделе с гидроцефалией). Шунтозависимая гидроцефалия. Врожденная аномалия развития мочевой системы: двусторонняя гидронефротическая трансформация обеих почек; сопутствующий: Вторичный хронический пиелонефрит на фоне ВПР МПС (двусторонняя гидронефротическая трансформация 1-2ст). ФПС. Нижний вялый парапарез. Нарушение функции тазовых органов. Грубая задержка психомоторного развития. Плоско-вальгусные стопы. Подвывих бедер слева и справа. Частичная атрофия зрительного нерва.*

*Объективное исследование:* При поступлении общее состояние ребенка тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена неврологической симптоматикой, основным заболеванием. В сознании. Глаза открываются. На осмотр реагирует плачем, двигательной активностью. Голова гидроцефалической формы. Расхождения швов нет. Большой родничок 2×2, напряжен. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. На затылке справа под кожей определяется вентрикуло-перитонеальный шунт. Кожа над ним не изменена. Помпа шунта напряжена. В руках мышечный тонус снижен умеренно, в ногах гипотония. Стопы согреты, розовые. Температура 36.7°C. АД 99/57 мм. рт. ст. Частота сердечных сокращений 109 в 1 минуту. Кожные покровы бледно-розовые, теплые, без микроциркуляторных нарушений, тургор снижен. Видимые слизистые розовые, влажные. Зев умеренно рыхлый. Слюнотечение. Периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное, ритмичное, без участия вспомогательной мускулатуры, аускультативно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Обходится без дополнительной оксигенации. ЧД 28 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, не увеличен, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул не было. Мочеиспускания на момент осмотра не было.

Проведено обследование:

*Лабораторные исследования:*

Общий анализ крови от 23.10: Гемоглобин 102 г/л, эритроциты  $3.9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0.30%, Л  $15.9 \times 10^9$ /л (Э – 1, п/я – 9, с/я – 50, лимфоциты – 32, моноциты – 8), СОЭ 50 мм/час, тромбоциты  $328 \times 10^9$ .

Общий анализ крови от 30.10: Гемоглобин 102 г/л, эритроциты  $3.9 \times 10^{12}$ , гематокрит 0.30, Л  $10.9 \times 10^9$  (Э – 1, п/я – 6, с/я – 59, лимфоциты – 30, моноциты – 4), тромбоциты  $639 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови от 23.10: общий белок – 72 г/л, сахар – 3.2 ммоль/л, калий – 4.43 ммоль/л, натрий – 136.9 ммоль/л, билирубин общий – 8 мкмоль/л, билирубин непрямой – 8, АЛТ – 41, АСТ – 47, мочевины – 7.4 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови от 30.10: общий белок – 80 г/л, сахар – 5.0 ммоль/л, калий – 4.4 ммоль/л, натрий – 134.3 ммоль/л, хлор – 104.1 ммоль/л, билирубин общий – 9 мкмоль/л, АЛТ – 25, АСТ – 23, мочевины – 8.5 ммоль/л, креатинин – 56 мкмоль/л.

Общий анализ ликвора от 23.10: без осадка, прозрачный. Общее кол-во белка 0.104 г/л. Цитоз – 1. Сахар – 2.7 ммоль/л, хлориды – 120 ммоль/л, лимфоциты – 3.

Общий анализ мочи от 24.10: бледно-желтая, мутная, удельный вес 1015, белок – 0.26, сахар – нет, ацетон – нет, реакция кислая, лейкоциты 16-18 в п/зрения, эритроциты 0-1 в п/зрения, эпителий плоский 2-4 в п/зрения.

Общий анализ мочи от 30.10: светло-желтая, мутная, белок – 0.5 г/л, сахар – нет, реакция кислая, лейкоциты сплошь в п/зр, эритроциты 5-15 в п/зрения, эпителий плоский один в п/зрения., бактерии в большом кол-ве.

*Инструментальные исследования:*

УЗИ головного мозга: Из-за маленького большого родничка визуализация ствола, мозжечка невозможна. Признаки внутренней гидроцефалии. Атрезия полости прозрачной перегородки. Частичная атрофия мозолистого тела.

УЗИ брюшной полости от 27.10: Диффузные изменения паренхимы печени (кальцинаты? холестаза?). Поджелудочная железа не визуализируется из-за газов в желудке.

УЗИ брюшной полости и почек от 27.10: Гидронефроз 1-2 ст с 2 сторон.

Консультации специалистов: педиатр от 30.10: Хронический вторичный пиелонефрит на фоне ВПР МПС (2-сторонняя гидронефротическая трансформация 1-2 ст). ФПС. Рекомендовано: цефотаксим 350 мг 2 раза в сутки – 14 дней под прикрытием эубиотиков. Канефрон 15 капель 3 раза в день – 1 месяц. Анализ мочи на стерильность №3. Общий анализ мочи, моча по Нечипоренко 1 раз в 5-7 дней.

*Проведено лечение в ОРИТ:* Антибактериальная терапия: цефотаксим 70 мг/кг 5 дней. Инфузионная терапия в режиме нормогидратации 5 дней. Динамическое наблюдение с мониторингом витальных функций.

Состояние при выписке: общее состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена неврологической симптоматикой, основным заболеванием. В сознании. Глаза открывает. На осмотр реагирует плачем, двигательной активностью. Берет в руки игрушки, интересуется яркими предметами. Голова гидроцефалической формы. Расхождения швов нет. Большой родничок 2×2, немного выбухает над костями черепа, при пальпации мягкий. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. На затылке справа под кожей определяется вентрикуло-перитонеальный шунт. Кожа над ним не изменена. Помпа шунта выбухает, при нажатии - прокачивается. В руках мышечный тонус снижен умеренно, в ногах гипотония. Сосет самостоятельно, из рожка, питание усваивает. Не лихорадит. Температура 36.8°C. АД 96/55 мм рт ст. Частота сердечных сокращений 118 в 1 мин. Кожные покровы бледно-розовые, теплые, без микроциркуляторных нарушений. Тургор тканей нормальный. Видимые слизистые розовые, влажные. Периферических отеков нет. Ребенок пониженного питания, подкожно-жировой слой истощен. Дыхание самостоятельное, ритмичное, без участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Аускультативно дыхание проводится во все отделы равномерно, пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Обходится без дополнительной оксигенации. ЧД 26 в мин. SpO<sub>2</sub> 2 – 100%. Тоны сердца ясные. Ритм правильный. Систолический шум на верхушке. Живот мягкий, не увеличен, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. В области пупка отмечается подтекание светло-желтоватой, прозрачной жидкости. Стул самостоятельный, дважды за сутки, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное, мочится в памперс, диурез достаточный, моча светло-желтая, мутноватая.

*Рекомендации:* Цефотаксим 350 мг 2 раза в сутки – 14 дней под прикрытием эубиотиков. Канефрон 15 капель 3 раза в день – 1 месяц. Анализ мочи на стерильность №3. Общий анализ мочи, моча по Нечипоренко 1 раз в 5-7 дней.

Выписан с улучшением. Ребенок был переведен в областной дом ребенка с рекомендациями.

Таким образом, аномалия Арнольда-Киари – это один из пороков развития человека. Она может оказаться бессимптомной, а может проявить себя с первых дней жизни. Клинические проявления заболевания весьма разнообразны, диагностика проводится с помощью магнитно-резонансной томографии. Лечебные подходы различны: от отсутствия какого-либо вмешательства до оперативных методов.

### Литература

1. Барашнев Ю.А. Перинатальная неврология. М.: Триада X, 2011. 638 с.
2. Вахарловский В.Г., Горбунова В.Н. Клиническая генетика. Изд-во СПбГПМА, 2010. № 38.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. Т.1: Неврология. Издание 2-е исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.
4. Латышева В.Я., Олизарович М.В., Филюстин А.Е., Гурко Н.А. Клинико-томографические соотношения при синдроме Арнольда-Киари // Международный неврологический журнал. 2011. №7. С. 6–11.
5. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И., Якунин Ю.А. Невропатология раннего детского возраста. Руководство для врачей. Москва: Издательство «Медицина», 2014.
6. Можаяев С.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики аномалии Киари 1 типа // Нейрохирургия. 2012. № 3. С. 13–19.

7. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Справочник по диагностике и лечению. Издание восьмое, дополненное. М., 2016. 271 с.
8. Хакимова И.Д. Систематический подход к синдрому Арнольда-Киари. Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электр. сб. ст. по мат. XXIV междунар. студ. науч.-практ. конф. № 5(23).
9. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 704 с.
10. Шабалов Н.П. Справочник педиатра. 3-е издание. П., 2015. 577 с.

#### References

1. Barashnev JuA. Perinatal'naja nevrologija [Perinatal neurology]. Moscow: Triada X; 2011. Russian.
2. Vaharlovskij VG, Gorbunova VN. Klinicheskaja genetika [Clinical genetics]. Izd-vo SPbGPMA; 2010. Russian.
3. Gusev EI, Konovalov AN, Skvorcova VI. Nevrologija i nejrohirurgija: uchebnik: v 2 t. T.1: Nevrologija [Neurology and neurosurgery: a textbook]. Izdanie 2-e ispravlennoe i dopolnennoe. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. Russian.
4. Latysheva VJ, Olizarovich MV, Filjustin AE, Gurko NA. Kliniko-tomograficheskie sootnoshenija pri sindrome Arnol'da–Kiari [Clinical and tomographic correlations in Arnold – Chiari syndrome]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2011;7:6-11. Russian.
5. Lebedev BV, Barashnev JuI, Jakunin JuA. Nevropatologija rannego detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej [Neuropathology of early childhood. A guide for doctors]. Moscow: Izdatel'stvo «Medicina»; 2014. Russian.
6. Mozhaev CB. Osobennosti patogeneza, kliniki i diagnostiki anomalii Kiari 1 tipa [Features of pathogenesis, clinic and diagnostics of Chiari type 1 anomaly]. Nevrohirurgija. 2012;3:13-9. Russian.
7. Tatchenko VK. Pедиатру на каждый ден'. Spravochnik po diagnostike i lecheniju. Izdanie vos'moe, dopolnennoe [Pediatrician for every day. Handbook of diagnosis and treatment]. Moscow; 2016. Russian.
8. Hakimova ID. Sistematičeskij podhod k sindromu Arnol'da-Kiari. Molodezhnyj nauchnyj forum [A systematic approach to the Arnold-Chiari syndrome]: Estestvennye i medicinskie nauki: jelektr. sb. st. po mat. XXIV mezhdunar. stud. nauch.-prakt. konf. Russian.
9. Shabalov NP. Neonatologija [Neonatology]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2016. Russian.
10. Shabalov NP. Spravochnik pедиатра [Directory pediatrician]. 3-e izdanie. P.; 2015. Russian.

---

#### Библиографическая ссылка:

Захарова Е.С., Воробьева А.В. Синдром (аномалия) Арнольда – Киари как проявление врожденного заболевания в практике врача-педиатра (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-5.pdf> (дата обращения: 22.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16387.\*

#### Bibliographic reference:

Zakharova ES, Vorobyeva AV. Sindrom (anomalija) Arnol'da – Kiari kak projavlenie vrozhdenного zabelevanija v praktike vracha-pедиатра (kliničeskij sluchaj) [Arnold - Chiari malformation as a condition of congenital diseases in the pediatric practice (clinical case)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 22];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16387.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



**МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
(обзор литературы)**

Л.Г. АГАСАРОВ<sup>\*,\*\*</sup>, Т.В. АПХАНОВА<sup>\*\*</sup>, О.Ю. КИРГИЗОВА<sup>\*\*\*</sup>, В.К. ФРОЛКОВ<sup>\*\*</sup>

*\*Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, ул. Летниковская, д. 5, Москва, 115114, Россия*

*\*\*ФГБУ НМИЦ Реабилитация и курортология Минздрава России,*

*Новый Арбат, д. 32, Москва, 121099, Россия, e-mail: lev.agasarov@mail.ru*

*\*\*\*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия*

**Аннотация.** В обзоре представлены современные представления об этиологии, патогенезе и принципах коррекции «болезни века» – метаболического синдрома. Отмечено, что каждое из входящих в его структуру проявлений (ожирение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия) может как инициировать, так и поддерживать порочный круг симптомокомплекса. При этом непременным условием его формирования является наличие инсулинорезистентности в виде снижения реакции тканей – «мишеней» на инсулин при его достаточной концентрации. Отдельным аспектом являются гендерные особенности развития метаболического синдрома. В этой связи настораживающим является факт увеличения риска кардиоваскулярной и общей смертности даже при достижении массы тела у мужчин верхней границы нормы. Коррекция метаболического синдрома подразумевает выполнение ряда мероприятий: нормализации массы тела, увеличения физической активности, проведения липидснижающей, гипотензивной и дезагрегационной лекарственной терапии. К перспективным методам следует отнести рефлексотерапию, применяемую при метаболических нарушениях преимущественно в виде классического иглоукалывания. Еще один способ – фармакопунктура, заключающийся в инъекции лекарственного средства в область точек рефлексотерапии, завоевывает позиции при данной патологии. В целом, реализация перечисленных подходов существенно влияет на качество жизни пациента, предотвращая возникновение кардиоваскулярных осложнений.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, лекарственная терапия, рефлексотерапия, фармакопунктура.

**MECHANISMS AND PRINCIPLES OF CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME  
(literature review)**

L.G. AGASAROV<sup>\*,\*\*</sup>, T.V. APHANOVA<sup>\*\*</sup>, O.Y. KIRGIZOVA<sup>\*\*\*</sup>, V.K. FROLKOV<sup>\*\*</sup>

*\*Professional Reflexology Association, Letnikovskaya Str., 5, Moscow, 115114, Russia*

*\*\*FSBI NMIC Rehabilitation and balneology of the Ministry of Health of Russia,*

*Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia, e-mail: lev.agasarov@mail.ru*

*\*\*\*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, Yubileiny microdistrict, 100, Irkutsk, 664079, Russia*

**Abstract.** The review presents the modern data on etiology, pathogenesis and principles of correction disease of the century-the metabolic syndrome. The authors noted that each of its manifestations (obesity, arterial hypertension, insulin resistance, dyslipidemia) can both initiate and maintain the vicious circle of syndrome. In this case, an essential condition for its formation is the presence of insulin resistance in the form of a decrease in the response of tissues - “targets” to insulin at its sufficient concentration. A separate aspect is the gender characteristics of the development of the metabolic syndrome. In this regard, the alarming fact is that the risk of cardiovascular and overall mortality increases, even when the body mass of men reaches the upper limit of normal. Correction of metabolic syndrome involves the implementation of a number of activities: the normalization of body weight, increase physical activity, lipid-lowering, anti-hypertensive and disaggregation drug therapy. The perspective methods include reflexotherapy, which is used for metabolic disorders, mainly in the form of classical acupuncture. Another way - pharmacopuncture, which consists in injecting a drug into the area of reflexology points, is gaining ground in this pathology. In general, the implementation of these approaches significantly affects the patient's quality of life, preventing the occurrence of cardiovascular complications.

**Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular disease, drug therapy, reflexology, pharmacopuncture.

Характерное отягощение сердечно-сосудистой патологии метаболическими сдвигами обуславливает отчетливый рост заболеваемости и смертности населения [7, 8, 15, 16]. Терминологически сочетание артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета и ожирения обозначают как «метаболический синдром X» [27, 49, 51]. Распространенным является и определение «смертельный квартет», объединяющее ожирение, артериальную гипертензию, тканевую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию [18].

В порядке хронологии, *J. Camus* обозначил комплекс изгиперлипидемии, сахарного диабета второго типа и подагры «метаболическим трисиндромом» (1966 г.). *H. Mehnert u H. Kuhlmann*, опираясь на единство факторов, стимулирующих обменные нарушения при артериальной гипертензии и сахарном диабете, ввели в 1968 г. понятие «синдром избытка». В 80-х годах ряд авторов (*A.R. Christlieb et al., M. Modan et al., 1985; L. Landsberg, 1986; E. Ferranini et al., 1987; H. Lithell et al., 1988*), независимо друг от друга, указали на взаимосвязь гипертензии, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и ожирения [16]. Учитывая ведущее патогенетическое звено, данное состояние было расценено как «синдром инсулинорезистентности» [7, 18, 19, 23].

Выделяют группы с полным и неполным метаболическим синдромом [26, 27, 34], однако непременным является наличие *инсулинорезистентности* (ИР) в виде снижения реакции тканей – «мишеней» на инсулин при его достаточной концентрации [4, 6]. Здесь важны особенности строения висцеральной жировой ткани, включая разницу в плотности рецепторов (кортикостероидных, андрогенных,  $\beta$ -адрено, инсулиновых и  $\alpha_2$ -адрено) адипоцитов, определяющую высокую чувствительность ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому влиянию инсулина [14]. Лавинообразное поступление свободных жирных кислот в печень и инсулинорезистентность гепатоцитов приводят к повышению синтеза триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. В свою очередь, снижение активности липопротеидлипазы, контролируемой инсулином, обуславливает характерный тип дислипидемии, связанный с висцеральным ожирением.

Вообще-то предрасположенность к инсулинорезистентности является механизмом адаптации организма к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и сохранного функционирования органов и систем. В 1962 г. *J. Neel* выдвинул теорию «сохранного генотипа», согласно которой организм в условиях достатка в пище накапливает жиры и углеводы, а в период ее дефицита экономно расходует энергию за счет снижения утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконео- и липогенеза. Однако в условиях гиподинамии, хронического переизбытка жиров и других неблагоприятных факторов этот механизм извращается, приводя к развитию ряда патологических феноменов [18, 28, 50]. При этом характер распределения жировой ткани подвержен генетическому контролю [5].

Отдельным аспектом являются гендерные особенности развития метаболического синдрома. Показано, что до 49 лет он чаще наблюдается у мужчин, в 50-69 летнем возрасте распространенность у мужчин и женщин сравнивается, а в группе старше 70 лет преобладают женщины, что может объясняться влиянием менопаузы [5]. Концепция менопаузального метаболического синдрома была выдвинута *C. Spencer* в 1997 г. на основании анализа влияния данного процесса на чувствительность к инсулину, уровень липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани. Учитывая роль заместительной гормональной терапии, менопаузальный синдром был охарактеризован как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца с лежащим в их основе дефицитом эстрогенов [18].

Ожирение и инсулинорезистентность способствуют сдвигу липидного профиля, который наряду с гипергликемией и гипертензией приводит к раннему и быстрому развитию атеросклероза [11, 15, 17]. И если инсулинорезистентность обуславливает или усиливает, за счет порочного круга, сердечно-сосудистые нарушения [6, 18, 25], то гиперинсулинемия избирательно способствует развитию артериальной гипертензии в результате усиления реабсорбции натрия в нефронах и задержке жидкости, а также повышению содержания внутриклеточного кальция [12, 22, 32]. Кроме того, гиперинсулинемия усиливает влияние патогенных факторов, определяя более жесткие требования к допустимым величинам артериального давления [20, 48].

Степень кардиоваскулярных рисков повышается при центральном или «андроидном» типе ожирения, т.е., преимущественном расположении жира в области туловища. В этом случае отмечается отчетливое увеличение сердечного выброса, восполняющего возросшие метаболические потребности, что ведет к гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции [3, 31]. В целом, риск кардиоваскулярной и общей смертности у мужчин увеличивается даже при достижении массы тела верхней границы нормы [38], причем в случае ожирения вероятность развития ИБС возрастает в 2-3 раза, инсульта – в 7 раз [4, 33]. С другой стороны, контроль гиперлипидемии снижает риск смертности от ишемической болезни сердца на 36%, а гипергликемии – на 16% [21].

Коррекция метаболического синдрома предполагает достижение ряда моментов: нормализации массы тела, увеличения физической активности на фоне липидоснижающей, гипотензивной и дезагрегационной терапии [9, 10, 13, 15, 44]. Здесь, наряду с отказом от курения, алкоголя и повышением физической активности, большое значение имеет рациональное и сбалансированное питание, санаторно-

курортное лечение и определенные виды немедикаментозного воздействия [42, 47].

В исследованиях продемонстрирован положительный эффект длительного использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II [43], а также антагонистов кальция пролонгированного действия.  $\beta$ -Блокаторы с высокой селективностью (бетаксолол, бисопролол, небиволол) также используют в коррекции проявлений метаболического синдрома. Применение диуретиков показано в связи с задержкой натрия и гиперволемией. Целесообразно назначение активаторов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (пример - моксонидин), улучшающих чувствительность тканей к инсулину и оказывающих кардиопротективный эффект. К применению рекомендуются препараты центрального типа действия, в частности моксонидин, обеспечивающие нормализацию уровня глюкозы крови, снижение инсулинорезистентности, улучшение показателей липидного обмена [19, 26]. Больным с выраженной дислипидемией, особенно неподдающейся диетотерапии, показаны гиполипидемические препараты (симвастатин, правастатин, аторвастатин) или фибраты [36, 39, 41]. Важным мероприятием по предупреждению тромботических осложнений является назначение аспирина, достоверно снижающего риск сердечно-сосудистых осложнений [8, 45, 46].

К перспективным методам следует отнести и рефлексотерапию, применяемую при метаболическом синдроме преимущественно в виде классического иглоукалывания. Данную технику чаще рассматривают как способ подавления аппетита, хотя ее возможности шире, вплоть до коррекции побочных реакций, провоцируемых диетой или занятиями гимнастикой [1]. В выполнении этих задач особую роль отводят активации точек ушной раковины (АТ). При этом с целью ограничения аппетита проводят иглотерапию специфических точек: 17 (жажды), 18 (голода), 87 (желудка). С целью стимуляции обменных процессов дополнительно раздражают АТ51 (симпатическая), 23 (яичник), 28 (гипофиз), 45 (щитовидная железа).

Параллельный выбор корпоральных (на поверхности тела) точек повышает результативность воздействия, причем пункты общего действия (*TR5, MC6, GI10, E36 RP6*) расценивают как стимуляторы сниженного метаболизма и моторики кишечника. По предложенным схемам, повышенный аппетит и жажду устраняют сочетанным раздражением корпоральных *RP4* и *E45* и *AT17* (жажды), 18 (голода), 22 (гипофиза), 84 (рта). Для уменьшения содержания в крови липидов выбирают точки *E36 MC6; AT19, 26a*, инсулина – *RP4 MC6 V20,21 R7; AT22,26a,96*.

Кроме того, при выраженной жировой прослойке на передней брюшной стенке иглы длиной 10-15 см проводят от *F13* до *VB25*, обеспечивая локальный эффект [1]. Особое внимание уделяют купированию характерных для процесса невротических расстройств, с длительным, 30-минутным раздражением 2-3 пар точек общего действия. Курсовое лечение включает 10 процедур, выполняемых через день. В дальнейшем целесообразно проведение стабилизирующих коротких курсов лечения из 3-5 манипуляций.

Еще один способ рефлексотерапии – фармакопунктура, заключается в подкожной или внутримышечной инъекции лекарственного средства в область 4-6 пунктов, в объеме 0,3 мл жидкости на точку. В механизмах метода выделяют несколько лечебных звеньев. С одной стороны, рефлекторная составляющая позволяет рассматривать его как способ изменения объемных характеристик точек и, отсюда, - их пролонгированной стимуляции. С другой стороны, необходимо учитывать и терапевтическое значение формируемых депо препаратов и, наконец, полагают включать тонких механизмов взаимодействия точки и препарата [2].

В целом, реализация перечисленных терапевтических подходов может существенно повлиять на качество жизни пациентов и предотвратить возникновение сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература

1. Агасаров Л.Г. Руководство по рефлексотерапии: Учебное пособие. М., 2001. 304 с.
2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура (фармакопунктурная рефлексотерапия). Издание второе. М., 2015. 186 с.
3. Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром // Современные проблемы науки и образования. 2015. №1. С. 1346–1350.
4. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвеян П.А. Патологические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, №8. С. 128–132.
5. Донцов А., Васильева Л. Гендерные антропометрические и гормональные особенности при метаболическом синдроме // Врач. 2014. №7. С. 72–74.
6. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Отмахов В.В., Кузнецова Т.Ю. Значение оценки артериальной жесткости при метаболическом синдроме // Российский кардиологический журнал. 2015. №12 (128). С. 45–49.
7. Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №7. С. 3–5.

8. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, №7. С. 451–458.
9. Корчажкина Н.Б., Лопаткина Л.В. Санаторно-курортное лечение больных с метаболическим синдромом // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т.16, №12. С. 51–53.
10. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к фармакотерапии метаболического синдрома (панангин при метаболическом синдроме) // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21, №27. С. 1328–1333.
11. Котенко К.В., Слонимский Б.Ю. Динамика липидного и метаболического дисбаланса на фоне комплексных программ реабилитации при метаболическом синдроме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т.9, №4. С. 912–917.
12. Куршаков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Анчикова Л.И., Валеева И.Х., Никишова Т.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме // Казанский медицинский журнал. 2011. Т.92, №2. С. 173–176.
13. Лопаткина Л.В. К вопросу о влиянии немедикаментозных методов лечения на снижение массы тела при метаболическом синдроме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т.9, №4. С. 975–979.
14. Мадянов И.В., Кичигин В.А., Маркова Т.Н., Семакина С.М., Башкова И.Б. Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. 2011. №3. С. 46–50.
15. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. М.: Известия УД Президента РФ, 2011. 160 с.
16. Машанская А.В., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром как комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и немедикаментозные методы лечения и профилактики у детей и подростков // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 121, №6. С. 16–21.
17. Мисникова И.В. Нарушение углеводного обмена в рамках метаболического синдрома: диагностика и лечение // Поликлиника. 2016. №1-2. С. 17–20.
18. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром // Нова медицина. 2005. №4. С. 18–23.
19. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Доктор.ру. 2010. №3. С. 15–18.
20. Напалков Д.А. Метаболический синдром: оценка риска и современные подходы к лечению // Справочник поликлинического врача. 2011. №8. С. 24–26.
21. Остроумова О.Д., Зыкова А.А. лечение артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Трудный пациент. 2011. Т.9, № 12. С. 4–9.
22. Рекомендации всероссийского научного общества по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр // Практическая медицина. 2010. №5. С. 81–101.
23. Смирнова Л.Е., Виноградов В.Ф., Смирнов А.В., Ковтунова Н.П., Качалова А.С. Современные представления о метаболическом синдроме с позиции кардиолога и гастроэнтеролога // Тверской медицинский журнал. 2014. №2. С. 14–24.
24. Суджаева О.А., Суджаева С.Г. Некоторые патофизиологические механизмы формирования расстройств психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме // Кардиология в Беларуси. 2014. № 2 (33). С. 59–68.
25. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, №11. С. 21–26.
26. Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А., Мычка В.Б., Чернавский С.В. Метаболический синдром: взгляд на проблему и подходы к лечению // Военно-медицинский журнал. 2008. Т. 329, №9. С. 39–43.
27. Ханарин Н.В., Килина О.Ю., Иванова С.Н., Россова Н.А., Чудинова О.В. Обоснование персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению метаболического синдрома среди жителей Хакасии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-90. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4926.pdf> (дата обращения 29.09.2014)
28. Хадарцев А.А., Смоленский А.В., Макишева Р.Т., Прилепа С.Н. Механизмы адаптации и их коррекция в клинике внутренних болезней при сахарном диабете 2 типа // Терапевт. 2014. № 10. С. 46–49.
29. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза-белок 353 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2. С. 186–190.
30. Швец Н.И., Бенца Т.М. Современные подходы к лечению метаболического синдрома // Крымский терапевтический журнал. 2011. №2. С. 8–12.
31. Явелов И.С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме // Трудный пациент. 2012. Т.10, № 6. С. 34–39.
32. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Man-

agement of Hypertension // *J. Hypertension*. 1999. №17 (2). P. 151–183.

33. Ackroff K., Sclafani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats // *Am J. Physiol*. 1996. № 271(1Pt2). P. 48–54.

34. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med*. 1998. № 15 (7). P. 539–553.

35. Alessi M.C., Perietti F., Morange P., Henry M., Nalbhone G., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // *Diabetes*. 1997. № 46(5). P. 860–867.

36. Best J., Nicholson G.O., Neal Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes // *Diabetes Nutr Metab*. 1996. № 9. P. 74–80.

37. Bjorntop P. «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // *Atherosclerosis*. 1990. № 10. P. 493–496.

38. Borkan G.A., Sparrow D., Wisniewski C., Vokonas P.S. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The normative ageing study // *Am J. Epidemiol*, 1986. № 124. P. 410–419.

39. Broun A. Treating patients with documented atherosclerosis to national cholesterol education program – recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin // *JACC*. 1998. № 32. P. 665–672.

40. Cheng H.L., Medlow S., Steinbeck K. The Health Consequences of Obesity in Young Adulthood // *CurrObes Rep*. 2016. №5(1). P. 30–37.

41. Collins R., Yusuf S. HPS – Simvastatin and anti-oxidants. American Heart Association Scientific Sessions; 2001; Anaheim, California, Plenary Session VII: Late – Breaking Clinical Trials.

42. Ferreira S., Ramos F. Duarte J.A. Overweight, obesity, physical activity, cardiorespiratory and muscular fitness in a Portuguese sample of high school adolescents // *Minerva Pediatr*. 2013. №65(1). P. 83–91.

43. Fogari R., Preti P., Banderali A. ACE – inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrinolysis and sensitivity in hypertensive post-menopausal women // *J. Hypertens*. 1999. № 17 (Suppl. 3) S. 143–146.

44. Frithz G. Influence on plasma – insulin and blood – glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients // *J. Clin. Basic Cardiol*. 2001. № 4. P. 229–230.

45. Grimm R.H., Grandits G.A., Culter J.A., Stewart A.L. Relationship of quality of life measures to long – term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) // *Arch Intern Med*. 1997. № 157. P. 638–648.

46. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. 1998. № 351. P. 1755–1762.

47. Lee G., Choi H.Y., Yang S.J. Effects of Dietary and Physical Activity Interventions on Metabolic Syndrome: A Meta-analysis // *J Korean AcadNurs*. 2015. №45(4). P. 483–494.

48. Mallion J.M., Gaudemaris R.D. Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring // *J. Hypertens*. 1990. № 8. P. 49–55.

49. Ramic E., Prasko S., Mujanovic O.B., Gavran L. Metabolic syndrome – theory and practice // *Mater Sociomed*. 2016. №28(1). P. 71–73.

50. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. № 37. P. 1595–1607.

51. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension // *Drug safety*. 2001. № 24. P. 1155–1165.

## References

1. Agasarov LG. Rukovodstvo po refleksoterapii: Uchebnoe posobie [Guide to reflexology]. Moscow; 2001. Russian.

2. Agasarov LG. Farmakopunktura (farmakopunktturnaja refleksoterapija) [Pharmacopuncture (pharmacopuncture reflexology)]. Izdanie vtoroe. Moscow; 2015. Russian.

3. Abdel'latif AM, Shishova TA. Metabolicheskiy sindrom i ego vliyanie na serdechno-sosudistye oslozhneniya u bol'nyh, perenesshih ostryj koronarnyj sindrom [Metabolic syndrome and its effect on cardiovascular complications in patients after acute coronary syndrome]. *Sovremennye pro-blemy nauki i obrazovaniya*. 2015;1:1346-50. Russian.

4. Gurgenjan SV, Vatinjan SH, Zelvejan PA. Patofiziologicheskie aspekty arterial'noj gipertonii pri metabolicheskom syndrome [Pathophysiological aspects of arterial hypertension in metabolic syndrome]. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;86(8):128-32. Russian.

5. Doncov A, Vasil'eva L. Gendernye antropometricheskie i gormonal'nye osobennosti pri metabolicheskom syndrome [Gender anthropometric and hormonal features in the metabolic syndrome]. Vrach. 2014;7:72-4. Russian.
6. Druzhilov MA, Druzhilova OJ, Otmahov VV, Kuznecova TJu. Znachenie ocenki arterial'noj zhestkosti pri metabolicheskom syndrome [The value of arterial stiffness in metabolic syndrome]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015;12(128):45-9. Russian.
7. Zvenigorodskaja LA, Konev JuV, Efremov LI. Jevoljucija predstavlenij o metabolicheskom syndrome [Evolution of ideas about the metabolic syndrome]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010;7:3-5. Russian.
8. Kobalava ZhD, Tolkacheva VV. Metabolicheskij sindrom: principy lechenija [Metabolic syndrome: treatment principles]. Russkij medicinskij zhurnal. 2005;13(7):451-8. Russian.
9. Korchazhkina NB, Lopatkina LV. Sanatorno-kurortnoe lechenie bol'nyh s metabolicheskim sindromom [Sanatorium-resort treatment of patients with metabolic syndrome]. Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2014;16(12):51-3. Russian.
10. Kosarev VV, Babanov SA. Sovremennye podhody k farmakoterapii metabolicheskogo sindroma (panangin pri metabolicheskom sindrome) [Modern approaches to pharmacotherapy of metabolic syndrome (panangin with metabolic syndrome)]. Russkij medicinskij zhurnal. 2013;21(27):1328-33. Russian.
11. Kotenko KV, Slonimskij BJU. Dinamika lipidnogo i metabolicheskogo disbalansa na fone kompleksnyh programm rehabilitacii pri metabolicheskom syndrome [Dynamics of lipid and metabolic imbalances against the background of comprehensive rehabilitation programs in metabolic syndrome]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013;9(4):912-7. Russian.
12. Kurshakov AA, Sajfutdinov RG, Anchikova LI, Valeeva IH, Nikishova TV. Insulinorezistentnost' i jendotelial'naja disfunkcija pri metabolicheskom syndrome [Insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2011;92(2):173-6. Russian.
13. Lopatkina LV. K voprosu o vlijanii nemedikamentoznyh metodov lechenija na snizhenie massy tela pri metabolicheskom syndrome [On the effect of non-drug methods of treatment on weight loss in metabolic syndrome]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013;9(4):975-9. Russian.
14. Madjanov IV, Kichigin VA, Markova TN, Semakina SM, Bashkova IB. Osobennosti funkcional'nogo sostojanija kory nadpochechnikov i shhitovidnoj zhelezy pri metabolicheskom syndrome [Features of the functional state of the adrenal cortex and thyroid gland in metabolic syndrome]. Ozhirenie i metabolizm. 2011;3:46-50. Russian.
15. Mamedov MN. Metabolicheskij sindrom v Rossii: rasprostranennost', klinicheskie osobennosti i lechenie [Metabolic syndrome in Russia: prevalence, clinical features and treatment]. Moscow: Izvestija UD Prezidenta RF; 2011. Russian.
16. Mashanskaja AV, Kirgizova OJu. Metabolicheskij sindrom kak kompleksnyj faktor riska razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij i nemedikamentoznye metody lechenija i profilaktiki u detej i podrostkov [Metabolic syndrome as a complex risk factor for the development of cardiovascular diseases and non-drug methods of treatment and prevention in children and adolescents]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013;121(6):16-21. Russian.
17. Misnikova IV. Narushenie uglevodnogo obmena v ramkah metabolicheskogo sindroma: diagnostika i lechenie [Disorders of carbohydrate metabolism in the framework of the metabolic syndrome: diagnosis and treatment]. Poliklinika. 2016;1-2:17-20. Russian.
18. Mitchenko OI. Menopauzal'nij metabolichnij sindrom [Menopausal metabolic syndrome]. Nova medicina. 2005;4:18-23. Russian.
19. Mychka VB, Zhernakova JuV, Chazova IE. Rekomendacii jekspertov vsrossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma (vtoroj peresmotr) [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision)]. Doktor.ru. 2010;3:15-8. Russian.
20. Napalkov DA. Metabolicheskij sindrom: ocenka riska i sovremennye podhody k lecheniju [Metabolic syndrome: risk assessment and modern approaches to treatment]. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011;8:24-6. Russian.
21. Ostroumova OD, Zykova AA. lechenie arterial'noj gipertonii pri metabolicheskom syndrome [treatment of arterial hypertension in metabolic syndrome]. Trudnyj pacient. 2011;9(12):4-9. Russian.
22. Rekomendacii vsrossijskogo nauchnogo obshhestva po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma, vtoroj peresmotr [Recommendations of the All-Russian Scientific Society for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the second revision]. Prakticheskaja medicina. 2010;5:81-101. Russian.
23. Smirnova LE, Vinogradov VF, Smirnov AV, Kovtunova NP, Kachalova AS. Sovremen-nye predstavlenija o metabolicheskom sindrome s pozicii kardiologa i gastrojenterologa [Modern concepts of metabolic syndrome from the perspective of a cardiologist and a gastroenterologist]. Tverskoj medicinskij zhurnal. 2014;2:14-24. Russian.

24. Sudzhaeva OA, Sudzhaeva SG. Nekotorye patofiziologicheskie mehanizmy formirovaniya rasstrojstv psihojemocional'noj sfery pri metabolicheskom syndrome [Some pathophysiological mechanisms of the formation of psycho-emotional disorders in the metabolic syndrome]. *Kardiologija v Belarusi*. 2014;2 (33):59-68. Russian.
25. Tanashjan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Hronicheskie cerebrovaskuljarnye zabojevanija na fone metabolicheskogo sindroma: novye podhody k lecheniju [Chronic cerebrovascular diseases on the background of the metabolic syndrome: new approaches to treatment]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-6. Russian.
26. Fursov AN, Potehin NP, Chernov SA, Mychka VB, Chernavskij SV. Metabolicheskij sin-drom: vzgljad na problemu i podhody k lecheniju [Metabolic syn-drom: a look at the problem and approaches to treatment]. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2008;329(9):39-43. Russian.
27. Hanarin NV, Kilina OJu, Ivanova SN, Rossova NA, Chudinova OV. Obosnovanie personificirovannogo podhoda k diagnostike, profilaktike i lecheniju metabolicheskogo sindroma sredi zhitel'ej Hakasii [Justification of the personalized approach to the diagnosis, prevention and treatment of metabolic syndrome among residents of Khakassia]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Sep 29];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4926.pdf>.
28. Hadarcev AA, Smolenskij AV, Makisheva RT, Prilepa SN. Mehanizmy adaptacii i ih korrekcija v klinike vnutrennih boleznej pri saharnom diabete 2 tipa [The mechanisms of adaptation and their correction in the clinic of internal diseases in type 2 diabetes mellitus]. *Terapevt*. 2014;10:46-9. Russian.
29. Chernysheva EN, Panova TN. Induktor apoptoza-belok Z53 i insulinorezistentnost' pri metabolicheskom syndrome [Inductor of apoptosis, protein Z53 and insulin resistance in metabolic syndrome]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012;2:186-90. Russian.
30. Shvec NI, Benca TM. Sovremennye podhody k lecheniju metabolicheskogo sindroma [Modern approaches to the treatment of metabolic syndrome]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2011;2:8-12. Russian.
31. Javelov IS. Vnezapnaja serdechnaja smert' pri metabolicheskom syndrome [Sudden cardiac death in metabolic syndrome]. *Trudnyj pacient*. 2012;10(6):34-9. Russian.
32. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertension* 1999;17 (2):151-183.
33. Ackroff K, Sclafani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. *Am J. Physiol*. 1996;271(1Pt2):48-54.
34. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
35. Alessi MC, Perietti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46(5):860-7.
36. Best J, Nicholson GO, Neal Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 1996;9:74-80.
37. Bjorntop P. «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 1990;10:493-6.
38. Borkan GA, Sparrow D, Wisniewski C, Vokonas PS. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The normative ageing study. *Am J. Epidemiol*. 1986;124:410-9.
39. Broun A. Treating patients with documented atherosclerosis to national cholesterol education program – recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *JACC*. 1998;32:665-72.
40. Cheng HL, Medlow S, Steinbeck K. The Health Consequences of Obesity in Young Adulthood. *CurrObes Rep*. 2016;5(1):30-7.
41. Collins R, Yusuf S. HPS – Simvastatin and anti-oxidants. American Heart Association Scientific Sessions; 2001; Anaheim, California, Plenary Session VII: Late – Breaking Clinical Trials.
42. Ferreira S, Ramos F, Duarte JA. Overweight, obesity, physical activity, cardiorespiratory and muscular fitness in a Portuguese sample of high school adolescents. *Minerva Pediatr*. 2013;65(1): 83-91.
43. Fogari R, Preti P, Banderali A. ACE – inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrinolysis and sensitivity in hypertensive post-menopausal women. *J. Hypertens*. 1999;17 (Suppl. 3):143-6.
44. Frithz G. Influence on plasma – insulin and blood – glucose by treatment with bisoprololin hypertensive, non-diabetic patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2001;4:229-30.
45. Grimm RH, Grandits GA, Culter JA, Stewart AL. Relationship of quality of life measures to long – term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Arch Intern Med*. 1997;157:638-48.

46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.

47. Lee G, Choi HY, Yang SJ. Effects of Dietary and Physical Activity Interventions on Metabolic Syndrome: A Meta-analysis. *J Korean AcadNurs*. 2015;45(4):483-94.

48. Mallion JM, Gaudemaris RD. Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring. *J. Hypertens*. 1990;8:49-55.

49. Ramic E, Prasko S, Mujanovic OB, Gavran L. Metabolic syndrome – theory and practice. *Mater Sociomed*. 2016;28(1):71-3.

50. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.

51. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety*. 2001;24:1155-65.

---

**Библиографическая ссылка:**

Агасаров Л.Г., Аphanова Т.В., Киргизова О.Ю., Фролков В.К. Механизмы и принципы коррекции метаболического синдрома (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-6.pdf> (дата обращения: 27.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16385. \*

**Bibliographic reference:**

Agasarov LG, Aphanova TV, Kirgizova OY, Frolov VK. Mechanizmy i principy korrekcii metabolicheskogo sindroma (obzor literatury) [Mechanisms and principles of correction of metabolic syndrome (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 May 27];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16385.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



**ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ ОКСИДНЫХ НАНОСТРУКТУР МЕТАЛЛОВ**

А.С. МОШКИН, М.А. ХАЛИЛОВ, А.Н. ГЛАЗКОВ

*ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева»,  
ул. Комсомольская, д. 95, г. Орел, 302026, Россия*

**Аннотация.** В настоящее время продолжают оставаться актуальными вопросы совершенствования методов лечения гнойных ран. Важную роль занимают методы местного лечения с использованием средств, обладающих антисептической активностью. Водные дисперсии оксидных наноструктур металлов показали высокую эффективность при местном лечении гнойных ран. Процесс заживления гнойной раны проходит в несколько этапов завершаясь формированием рубца. Созревание фиброзной ткани в ранах обусловлено особенностями воздействия инфекционного агента и эффективностью проводимого лечения. В экспериментальном наблюдении проведено сравнение заживления гнойных ран у лабораторных животных (крысы линии «Вистар») с использованием водных растворов оксидных наноструктур металлов с группой контроля без лечения и местным использованием водного раствора хлоргексидина биглюконата. По результатам анализов биоптата ран лабораторных животных к 7-му дню наблюдения отмечена высокая эффективность водных дисперсий оксидных при местном лечении гнойных ран, с характерной микроскопической картиной и более выраженными признаками формирования элементов соединительной ткани.

**Ключевые слова:** гнойные раны, водные дисперсии оксидных наноструктур металлов, хлоргексидина биглюконат.

**CYTOLOGICAL FEATURES OF THE PURULENT WOUND HEALING WITH LOCAL APPLICATION OF WATER DISPERSIONS OF METAL OXIDE NANOSTRUCTURES**

A.S. MOSHKIN, M.A. KHALILOV, A.N. GLAZKOV

*FSBEI HE “Orel State University named after I.S. Turgenev”,  
Komsomolskaya Str., 95, Orel, 302026, Russia*

**Abstract.** Currently, issues of improving the methods of treating purulent wounds are still relevant. An important role is occupied by the methods of local treatment with the use of agents with antiseptic activity. Water dispersions of metal oxide nanostructures showed high efficiency in the local treatment of purulent wounds. The process of healing a purulent wound takes place in several stages, culminating in the formation of a scar. The maturation of fibrous tissue in wounds is due to the peculiarities of the impact of the infectious agent and the treatment effectiveness. In the experimental observation the authors compared the healing of purulent wounds in laboratory animals (Wistar rats) using water solutions of metal oxide nanostructures with the control group without treatment and local use of a water solution of chlorhexidine bigluconate. By the 7th day of observation the results of analyzes of laboratory animal biopsy specimens of showed a high efficiency of oxide water dispersions in local treatment of purulent wounds, with a characteristic microscopic picture and more expressed signs of the formation of connective tissue elements.

**Keywords:** purulent wounds, water dispersions of metal oxide nanostructures, chlorhexidine bigluconate.

**Цель исследования** – оценить динамику заживления гнойных ран у лабораторных животных (крысы линии «Вистар») в лабораторных условиях на основании результатов световой микроскопии биоптатов ран в экспериментальных условиях в течении 7 суток.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование было проведено на 32 белых крысах линии «Вистар» обоих полов, массой 170±30 г. Все животные содержались в индивидуальных клетках. Режим содержания и питания животных был одинаков во всех группах опытов. При исследовании экспериментальных работ соблюдены принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении с животными.

Контрольная группа была представлена 16 животными, 8 из которых были выведены из эксперимента после формирования гнойной раны и у 8 проводились только перевязки со сменой марлевых повязок в течение периода наблюдения. Экспериментальные серии были представлены группами по 8 животных у которых при лечении проводили смену марлевых повязок смоченных водным раствором хлоргек-

сидина биглюконата 0,05% (1-я группа) и водными дисперсиями оксидных наноструктур (ВДОН) металлов (2-я группа). Использовалась водная дисперсия оксидных наноструктур металлов, полученная методом электро-импульсной обработки воды в институте электрофизики и электроэнергетики РАН. Во время получения рабочего раствора использовались медь-серебряные электроды, суммарная энергия активации составила 10 Дж/мл, при этом содержание продуктов эрозии электродов составило 4,5 мг/мл.

Модель гнойной раны была получена на основе модели *S. Eleck, K. Sommen, 1957*; Б.М. Даценко, 1995. После предварительной обработки кожи, в асептических условиях, под эфирным масочным наркозом, на выбритом от шерсти участке в межлопаточной области иссекалась кожа с подкожной клетчаткой в виде квадрата 2,0×2,0 см (400 мм<sup>2</sup>) по контуру, предварительно нанесенного трафаретом. Края и дно раны раздавливали зажимом Кохера. В рану вводили марлевый тампон весом 0,5 грамм со взвесью суточной культуры золотистого стафилококка (фаготип 3А/3С/55/71) в дозе 2 млрд. микробных тел в 1 мл физраствора. Рану ушивали наглухо.

На 5-е сутки в межлопаточной области у животных формировался абсцесс со всеми характерными признаками гнойного воспаления. Отмечался отек и гиперемия кожи в области нанесения раны, припухлость; у некоторых животных между швами выделялся гной. При пальпации определялась местная гипертермия и флюктуация. После снятия швов и разведения краев раны удалялся марлевый тампон и выделялось гнойное отделяемое. С целью предупреждения контракции раны за счет эластичности, а также для стандартности условий лечения, к краям раны подшивалась металлическая рамка, соответствующая размерам раны, с «крышкой» для удержания перевязочного материала в ране и предупреждения высыхания раневой поверхности, металлическая поверхность была покрыта полимером. Лечение начинали с хирургической обработки гнойной раны, включающей эвакуацию гноя, удаление некротической ткани и промыванием ее антисептиком. На раневую поверхность во время ежедневных перевязок вместе со сменой марлевых салфеток наносили лекарственные средства, согласно делению животных на серии 1 раз в сутки.

Для изучения динамики морфологических изменений в ране, забор раневых биоптатов проводился на 7-е сутки от начала лечения при выведении подопытного животного из эксперимента. Забор материала осуществляли путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны. Взятый материал сразу фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой по восходящим спиртам и заливкой в парафин по стандартной методике. Приготовленные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопию осуществляли иммерсионной системой светового микроскопа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием электронных таблиц приложения *Microsoft Excel 2003*. Вычислялись средние величины количественных показателей, среднее ошибки и 1 и 3 квартиль распределения результатов. Существенность различий средних величин оценивали по показателям Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В группе контроля на протяжении наблюдения структура иммунокомпетентных клеток в ране существенно не изменялась на протяжении периода наблюдения. В первые дни общее количество клеточных элементов в 0,1 мм поверхности ран в первый день составляло 57,7±13,2 [47,5-59,8], к седьмому 50,7±11 [41,8-60]. Результаты полученные при световой микроскопии биоптатов ран контрольной группы животных на 7-й день наблюдения представлены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Результаты световой микроскопии биоптатов ран контрольной группы животных на 7 день наблюдения при расчете на 0,1 мм площади микропрепарата**

	Всего клеток	лимфоцитов	моноцитов	Гистиоциты и фибробласты	фиброциты	эозинофилов
Среднее количество клеток	47,4±7,4	18,2±4,2	5,9±0,9	12,3±4,8	10,4±3,0	0,6±0,8
Квартиль 1	40,0	14,0	5,3	8,3	7,3	0,0
Квартиль 3	51,8	20,8	6,8	17,3	12,8	0,8

При лечении хлоргексидином к 7-му дню (табл. 2) количество иммунных клеток в целом было близко к группе контроля 48,0±15,2 [32,5-64], но имело изменение в составе структурных элементов (меньше лимфоцитов и фиброцитов по сравнению с контролем), как следствие умеренно выражены признаки фиброза.

Таблица 2

**Результаты световой микроскопии биоптатов ран группы животных пролеченных водным раствором хлоргексидина биглюконата на 7 день, клеточный состав в расчете на 0,1 мм площади микропрепарата**

	Всего клеток	лимфоцитов	моноцитов	Гистиоциты и фибробласты	фиброциты	эозинофилов
Среднее количество клеток	38,1±7,7	8,4±2,5	6,8±1,8	12,4±4,2	9,5±2,8	1,0±0,8
Квартиль 1	31,5	6,3	5,3	9,0	7,3	0,0
Квартиль 3	44,3	10,5	8,8	16,5	12,0	1,8
	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05

При лечении ВДОН (табл. 3) общее количество иммунных клеток было ниже (49,4±8,2 [43,3-57,0]) преимущественно за счет меньшего количества гистиоцитов и фибробластов (11,1±2,3 [9,3-13,0]). Общее количество лимфоцитов, моноцитов (11±2,0 [10,0-11,8], 7,4±1,9 [6,3-8,8]) имело среднее значение между группой контроля и результатов полученных при лечении хлоргексидином. Отмечалось наибольшее количество фиброцитов среди всех групп наблюдения 38,3±6,8% [33,5-41,8%].

Таблица 3

**Результаты световой микроскопии биоптатов ран группы животных пролеченных водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов на 7 день, клеточный состав в расчете на 0,1 мм площади микропрепарата**

	Всего клеток	лимфоцитов	моноцитов	Гистиоциты и фибробласты	фиброциты	эозинофилов
Среднее количество клеток	49,4±8,2	11,0±2,0	7,4±1,9	11,1±2,3	19,3±6,1	0,6±0,6
Квартиль 1	43,3	10,0	6,3	9,3	12,8	0,0
Квартиль 3	57,0	11,8	8,8	13,0	23,3	1,0
	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05

Количество эозинофилов и моноцитов при наблюдении существенно не изменялось среди групп наблюдения, с меньшей статистической значимостью (*P*>0,05).

**Выводы.** На основании представленных данных расширены представления об особенностях заживления гнойных ран с использованием водных дисперсий оксидных наноструктур металлов в эксперименте. Представленные результаты показывают эффективность данного метода лечения не только в сравнении с группой контроля, но и отражают отличия в сравнении с группой животных пролеченных водным раствором хлоргексидина биглюконата. Характерной особенностью течения гнойных ран при лечении водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов являлись более интенсивные процессы формирования соединительной ткани и более интенсивное созревание клеточных элементов.

### Литература

1. Алексеева Н.Т. Отдаленные результаты регенераторного процесса в коже при заживлении асептических ран // Журнал анатомии и гистопатологии 2012. Т. 1, №2. С. 15–18.
2. Андреев В.А., Сбойчаков В.Б., Нарольская Д.П., Суменова Д.К. Новые подходы к лечению гнойных ран. V Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика материалы международной научной конференции, 2017. С. 170–173
3. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Морфофункциональные изменения в тканях при заживлении ран на фоне применения тромбоцитарного концентрата // Новости хирургии. 2013. № 21(1). С. 12–22.
4. Григорян А.Ю., Белозерова А.В. Использование некоторых антисептиков в лечении экспериментальных гнойных ран // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, №1. С. 23–25.
5. Мохова О.С. Современные методы лечения гнойных ран // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, №4. С. 15–21.

6. Мошкин А.С., Шевердин Н.Н., Алексеев А.Г., Халилов М.А. Эффективность применения оксидных наноструктур металлов в лечение гнойных ран // Морфология. 2017. Т. 151, № 3. С. 88–88а
7. Мошкин А.С. Особенности динамики лейкоцитарной инфильтрации ран при местном лечении гнойных ран водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов // Medicus. 2017. №1(13). С. 81–83.
8. Мошкин А.С. Оценка биологической активности водных дисперсий оксидных наноструктур металлов при местном лечении гнойных ран // Medicus. 2016. №1(7). С. 144–146.
9. Халилов М.А. Клиникоиммунологическая эффективность способов локальной иммунокоррекции с использованием миелопида и NO терапии в комплексном лечении гнойных ран: дис... д.м.н. Курск, 2010.

#### References

1. Alekseeva NT. Otdalennye rezultaty regeneratornogo processa v kozhe pri zazhivlenii aseptichestkih ran [Long-term results of the regenerative process in the skin during the healing of aseptic wounds]. Journal of Anatomy and Histopathology. 2012;2:15-8. Russian.
2. Andreev VA, Sboychakov VB, Narolskaya DP, Sumenova DK. Novye podhody k lecheniju gnojnyh ran [New approaches to the treatment of purulent wounds]. V Luga Scientific Readings. Modern scientific knowledge: theory and practice materials of the International scientific conference. 2017:170-3. Russian.
3. Glukhov AA, Alekseeva NT, Ostroushko AP. Morfofunkcional'nye izmeneniya v tkanjah pri zazhivlenii ran na fone primeneniya trombocitarnogo koncentrata [Morphofunctional changes in tissues during wound healing on the background of platelet concentrate use]. Surgery news. 2013;21(1):12-22. Russian.
4. Grigoryan AYU, Belozerova AV. Ispol'zovanie nekotoryh antiseptikov v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran [Use of some antiseptics in the treatment of experimental purulent wounds]. Youth Innovation Bulletin. 2017;6(1):23-5. Russian.
5. Mokhova OS. Sovremennyye metody lechenija gnojnyh ran [Modern methods of treating purulent wounds]. Journal of Anatomy and Histopathology. 2013;2(4):15-21. Russian.
6. Moshkin AS, Sheverdin NN, Alekseev AG, Khalilov MA. Jeffektivnost' primeneniya ok-sidnyh nanostruktur metallov v lechenie gnojnyh ran [Efficiency of using metal oxide nanostructures in the treatment of purulent wounds]. Morphology. 2017;151(3):88-8a. Russian.
7. Moshkin AS. Osobennosti dinamiki lejkcitarnoj infil'tracii ran pri mestnom lechenii gnojnyh ran vodnymi dispersijami oksidnyh nanostruktur metallov [Features of the dynamics of leukocyte infiltration of wounds in the local treatment of purulent wounds with water dispersions of metal oxide nanostructures]. Medicus. 2017;1(13):81-3. Russian.
8. Moshkin AS. Ocenka biologicheskoy aktivnosti vodnyh dispersij oksidnyh nanostruktur metallov pri mestnom lechenii gnojnyh ran [Evaluation of the biological activity of water dispersions of metal oxide nanostructures in the local treatment of purulent wounds]. Medicus. 2016;1(7):144-6. Russian.
9. Khalilov MA. Klinikoimmunologicheskaja jeffektivnost' sposobov lokal'noj immunokorrekcii s ispol'zovaniem mielopida i NO terapii v kompleksnom lechenii gnojnyh ran [Clinical and immunological effectiveness of local immunocorrection using mielopid and NO therapy in complex treatment of purulent wounds]: [dissertation]. Kursk (Kursk region); 2010. Russian.

---

#### Библиографическая ссылка:

Мошкин А.С., Халилов М.А., Глазков А.Н. Цитологические особенности заживления гнойных ран при местном применении водных дисперсий оксидных наноструктур металлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-7.pdf> (дата обращения: 29.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16367. \*

#### Bibliographic reference:

Moshkin AS, Khalilov MA, Glazkov AN. Citologicheskie osobennosti zazhivlenija gnojnyh ran pri mestnom primenenii vodnyh dispersij oksidnyh nanostruktur metallov [Cytological features of the purulent wound healing with local application of water dispersions of metal oxide nanostructures]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 29];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16367.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

УДК: 616.12-008.313.2

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
(обзор литературы)**

М.А. КАРАСЕВА, Н.В. ГОЛУБЕВ, И.С. НИКОНОРОВ

*ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия,  
e-mail: mas-karasyo@yandex.ru, nikvalsgol@yandex.ru, isniconorov@mail.ru*

**Аннотация.** Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная тахиаритмия, значительно снижающая работоспособность и качество жизни больных. Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, эта аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти в мире. Для того, чтобы удовлетворить растущий спрос на эффективную помощь больным с фибрилляцией предсердий, новая информация постоянно создается и публикуется. В большинстве случаев эта аритмия является вторичной и развивается на фоне какого-либо заболевания. Однако, по меньшей мере, у 1/3 больных этиологию фибрилляцией предсердий установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной фибрилляцией предсердий. Предполагается наследственная обусловленность значительной части случаев идиопатической фибрилляцией предсердий. Однако и при вторичной фибрилляцией предсердий не исключается наследственный компонент, поскольку у различных пациентов при одинаковой тяжести первичного заболевания фибрилляцией предсердий возникает далеко не всегда. Это открывает перспективы прогнозирования, профилактики и лечения данной формы фибрилляции предсердий. В данной работе рассмотрены литературные данные о генетических механизмах мерцательной аритмии. Результаты этих исследований в будущем могут внести важный вклад в лечение и профилактику фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, наследственная фибрилляция предсердий.

**GENETIC FACTORS FOR ATRIAL FIBRILLATION (literature review)**

M.A. KARASEVA, N.V. GOLUBEV, I.S. NIKONOROV

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,  
e-mail: mas-karasyo@yandex.ru, nikvalsgol@yandex.ru, isniconorov@mail.ru*

**Abstract.** Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia, significantly reducing the efficiency and quality of life of patients. Despite significant progress in the treatment of patients with atrial fibrillation, this arrhythmia remains one of the main causes of stroke, heart failure, sudden death in the world. In order to meet the growing demand for effective care for patients with AF, new information is constantly created and published. In most cases, this arrhythmia is secondary and develops against the background of any disease. However, at least 1/3 of patients the etiology of FP is unknown. In these cases, talk about idiopathic or primary AF. Hereditary conditionality of a significant part of cases of idiopathic AF is assumed. However, in secondary AF, the hereditary component is not excluded, since in different patients with the same severity of the primary disease, AF does not always occur. This opens up prospects for the prediction, prevention and treatment of this form of AF. In this paper we consider the literature data on the genetic mechanisms of atrial fibrillation. The results of these studies can make an important contribution to the treatment and prevention of AF in the future.

**Keywords:** atrial fibrillation, hereditary atrial fibrillation.

Генетические исследования *фибрилляции предсердий* (ФП) имеют 2 основных направления:

1. Выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких мутаций происходит по классическому менделевскому типу).

2. Изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности или генов-кандидатов, которые ответственны за развитие не только первичной, но и вторичной ФП [1].

Фибрилляция предсердий, обусловленная мутациями в тех или иных генах, встречается относительно редко. Гораздо чаще, по-видимому, возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизмов определенных генов. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма должно стать кардинальным направлением в исследовании генетики ФП.

Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов которых имела место ФП и/или трепетание предсердий. В 21 в. продолжается изучение генов, мутации в которых могут быть

ответственны за развитие ФП. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее эсхронизацию. Ограниченные успехи в терапии ФП частично обусловлены недостаточным пониманием ее молекулярной патофизиологии.

R. Brugada et al. [4, 5] провели клиническое, электрофизиологическое и генетическое исследование 6 испанских семей с ФП. В обследованных семьях ФП выявлена у 50 из 132 родственников. Генетический анализ выявил, что ген, ответственный за ФП в этих семьях, локализован на хромосоме 10q в регионе 10q22-24. Генотипирование больных с ФП выявило локус патологического гена между *D10S1694* и *D10S1786*. Заболевание наследуется с высокой пенетрантностью. Авторы предполагают кандидатными генами данной патологии – гены *b-адренорецепторов* (*ADRB1*), *α-адренорецепторов* (*ADRA2*) и гены *G-протеин* сцепленной рецептор киназы (*GPRR5*), как локализованные на той же, 10 хромосоме, в локусе 23-26.

Для данного нарушения ритма характерна генетическая гетерогенность, т.к. одинаковая фенотипическая картина может наблюдаться при мутациях в различных генетических локусах. Наряду с локусом ФП, локализованным в 10 хромосоме, P.T. Ellinor et al. [6, 18], картировали ген ФП на проксимальном длинном плече хромосомы *6q14-16* в интервале между *D6S286* и *D6S1021*. В данной семье ФП наследовалась как менделевское заболевание.

Наконец, исследователи из Тайваня [6, 18] идентифицировали 2 гена, ответственные за возникновение наследственной ФП. Ими оказались гены белков калиевых каналов сердечных миоцитов. В частности, I. Yang et al. [18] сообщили о замене аргинина на цистеин в позиции 27 гена *KCNE2* (хромосома *21q22.1-22*), кодирующего *b-субъединицу* калиевого канала I (*Kr*). Эта мутация оказалась в 2 из 28 обследованных китайских семей с наследственной ФП. Y.H. Chen et al. [6] исследовали 4 поколения китайской семьи с ФП. Ими идентифицирована миссенс-мутация (*S140G*) гена *KCNQ1* (хромосома *11p15.5*), кодирующего *α-субъединицу* калиевого канала I (*Ks*).

Возникновение ФП в данных случаях обусловлено тем, что при описанных мутациях в генах *KCNE2* и *KCNQ1* функция кодируемых ими калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. Belocq et al. [3] описали семью, в которой мутация в гене *KCNQ1* приводила к возникновению синдрома короткого QT с пароксизмами фибрилляции не только предсердий, но и желудочков. Мутации, вызывающие понижение функции упомянутых каналов, приводят, как известно, к возникновению синдрома удлиненного QT со свойственными ему аритмиями: соответственно варианты *LQT1* (мутация в гене *KCNQ1*) и *LQT6* (мутация в гене *KCNE2*).

Таким образом, в определенных случаях наследственная ФП может быть следствием мутаций в соответствующих генах ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия миоцитов. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются аритмии при отсутствии структурных изменений в миокарде. Установлена относительная ассоциация наследственной ФП с другими генными нарушениями: синдромом удлиненного интервала QT, дилатационной кардиомиопатией, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом WPW. В 2002 году E.A. Sparks et al. [14] доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 человек из 325 обследованных была выявлена ФП.

T.M. Olson et al. [12] установили миссенс-мутацию (*D1275N*) гена натриевых каналов *SCN5A* у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФП. Gruver et al. [9] выявили миссенс-мутацию (замена аргинина на гистидин в 663 позиции) в гене тяжелой цепи *b-сердечного* миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП.

В 2008 г. Hodgson-Zingman et al. [10] картировали хромосому *1p36-p35* и идентифицировали гетерозиготную мутацию типа «смещения рамки» («frameshift») в гене, кодирующем натрийуретический пептид (*NPPA*). У пациентов с этим типом мутации было обнаружено повышенное количество циркулирующего натрийуретического пептида (*ANP*), а на изолированной модели сердца было показано укорочение потенциала действия, что может послужить субстратом для ФП. Авторы наблюдали нарушения в цикле цГМФ натрийуретического пептида. Они установили последовательность гена *NPPA* в семье из 3-х поколений с ФП. Авторы опубликовали данные о 3-х поколениях семей (выходцев из северной Европы), 11 членов которых имели ФП в среднем возрасте 40 лет, в 3-случаях во время беременности. У 3 пациентов наблюдался переход пароксизмальной в хроническую ФП, что свидетельствовало о прогрессирующем предсердном ремоделировании. У 5 пациентов была обнаружена кардиомиопатия связанная с тахикардией, которая разрешилась после успешного контроля ЧСС. Последующие ЭхоКГ исключили гипертрофию миокарда и нарушения сократимости, однако у 7 пациентов была показана дилатация камер левого предсердия, а у 4 – камеры левого желудочка.

В 2010 г. Yang T. et al. [19] выявили мутации с потерей функции гена *KCNA5*, кодирующие потенциал-активируемые калиевые каналы. Мутация в *KCNA5* приводит к снижению функции специфических предсердных калиевых каналов, нарушая электрическую синхронизацию. Это приводит к уязвимости

для ФП. Миссенс-мутация *Kcne1 A* в *KCNE5* может быть связана с несемейной приобретенной формой ФП. Данные каналы могут быть мишенью терапии семейной ФП.

В 2012-2013 гг. Wang X.H. et al. [11, 15, 16] исследовали гены *GATA4, GATA5, GATA6*, кодирует фактор транскрипции цинкосодержащий пальцевидный белок, критический для кардиогенеза, Функциональный анализ показал, что мутации *GATA4, GATA5, GATA6* были связаны со значительно сниженной транскрипционной активностью. Полученные данные дают новое понимание молекулярного механизма, участвующего в патогенезе ФП, а также дают представление о потенциальных методах лечения для профилактики и лечения ФП.

В 2013 г. Shi H.F. et al [13] изучили альфа-протеин 5 щелевого соединения (*GJA5*), который специфически экспрессируется в миоцитах предсердия и связан с координированной электрической активацией предсердий, обеспечивая обоснование для скрининга *GJA5* в качестве логического кандидата-гена для ФП. В результате были выявлены 4 новых гетерозиготных мутации *GJA5* у 4 из 310 неродственных пациентов с ФП, соответственно, с распространенностью ~ 1,29%. Генетический анализ семей носителей показал, что в каждой семье ошибочная мутация присутствовала у всех затронутых членов семьи.

В 2019 г. Yamada N. et al. [17] идентифицировали одну гетерозиготную мутацию гена *KCNJ3*, который кодирует ацетилхолин-активируемый калиевый канал *Kir3.1*, который соединяется с *Kir3.4* (кодируется *KCNJ5*), образуя активированный ацетилхолином калиевый канал (канал *IKACH*). Клеточные электрофизиологические исследования показали, что мутация *KCNJ3 p.N83H* вызывает усиление функции канала *IKACH* путем увеличения базального тока калия, даже в отсутствие стимуляции *m2 мускариновым* рецептором (*m2R*). Канал *IKACH* связан с патофизиологией брадиаритмии и *AF*, и мутантный канал *IKACH (KCNJ3 p.N83H)* может быть эффективно ингибирован *NIP-151*, селективным блокатором каналов *IKACH*.

**Заключение.** Наследственная ФП может быть обусловлена мутациями в определенных генах и часто при этом ассоциируется с другими наследственными кардиологическими заболеваниями (первичными МКП, синдромом *WPW*, синдромами удлиненного и короткого *QT* и др.). В этих случаях наследственная ФП представляет собой моногенное заболевание. Но, по-видимому, в большинстве случаев возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизма определенных генов (генов-кандидатов). Исследования молекулярных механизмов фибрилляции предсердий доказывают свою актуальность, открывая новые мишени для специфической терапии и генетической диагностики.

#### Литература

1. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О., Аксютин Н.В., Шестерня П.А., Чернова А.А., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий // РФК. 2008. №2.
2. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О., Аксютин Н.В., Романенко С.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Генетические аспекты фибрилляции предсердий // Вестник Аритмологии. 2007. №46. С. 57–60.
3. Bellocq C., van Ginneken A.C.G., Bezzina C.R. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2394–2397.
4. Brugada R., Brugada J., Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation // J. Interv Card. Electrophysiol. 1999. Vol.3. P. 7–13.
5. Brugada R., Tapscott T., Czernuszcwicz G.S. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 905–911.
6. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. *KCNQ1* Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // Science. 2003. Vol. 299. P. 251–254.
7. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16 // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 2880–2883.
8. Ellinor P.T., Moore R.K., Patton K.K. Mutations in the long QT gene, *KCNQ1*, are an uncommon cause of atrial fibrillation // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1487–1488.
9. Gruver E., Fatkin D., Dodds G. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation // J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 13–18.
10. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., Heublein D.M., Darbar D., Herron K.J., Ballew J.D., de Andrade M., Burnett J.C. Jr, Olson T.M. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation // N Engl J Med. 2008. №10. P. 158–165.
11. Li J., Liu W.D., Yang Z.L., Yang Y.Q. Novel *GATA6* loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation // Int J Mol Med. 2012. №30(4). P. 783–790.
12. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 491–493.
13. Shi H.F., Yang J.F., Wang Q., Li R.G., Xu Y.J., Qu X.K., Fang W.Y., Liu X., Yang Y.Q. Prevalence and spectrum of *GJA5* mutations associated with lone atrial fibrillation // Mol Med Rep. 2013. №7(3). P. 767–774.
14. Sparks E., Frazier L. Heritable cardiovascular disease in women // J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2002. Vol. 31. P. 217–228.

15. Wang J., Sun Y.M., Yang Y.Q. Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation // *MolBiol Rep.* 2012. № 39 (8). P. 8127–8135.
16. Wang X.H., Huang C.X., Wang Q., Li R.G., Xu Y.J., Liu X., Fang W.Y., Yang Y.Q. A novel GATA5 loss-of-function mutation underlies lone atrial fibrillation // *Int J Mol Med.* 2013. №31(1). P. 43–50
17. Yamada N. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation // *Circulation.* 2019. №15.
18. Yang H., Xia M., Jin Q. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. P. 1010–1032.
19. Yang T., Yang P., Roden D.M., Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* 2010. №7(9). P. 1246–1252.

### References

1. Nikulina CJu, Shul'man VA, Kuznecova OO, Aksjutina NV, Shesternja PA, Chernova AA, Maksimov VN, Kulikov IV, Ustinov SN, Kazarinova JuL, Romashhenko AG, Voevoda MI. Kliniko-geneticheskie osobennosti fibrilljacji predserdij [Clinical and genetic features of atrial fibrillation]. *RFK.* 2008;2. Russian.
2. Shul'man VA, Nikulina SJ, Isachenko OO, Aksjutina NV, Romanenko SN, Maksimov VN, Kulikov IV, Ustinov SN, Kazarinova JuL, Romashhenko AG, Voevoda MI. Geneticheskie aspekty fibrilljacji predserdij [Genetic aspects of atrial fibrillation]. *Vestnik Aritmologii.* 2007;46:57-60. Russian.
3. Belloq C, van Ginneken ACG, Bezzina CR. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004;109:2394-7.
4. Brugada R, Brugada J, Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation. *J. Interv Card. Electrophysiol.* 1999;3:7-13.
5. Brugada R, Tapscott T, Czernusczewicz GS. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:905-11.
6. Chen Y-H, Xu S-J, Bendahhou S. KCNQ1 Gain-of-function mutation in Familial atrial fibrillation. *Science.* 2003;299:251-4.
7. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation.* 2003;107:2880-3.
8. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart.* 2004;90:1487-8.
9. Gruver E, Fatkin D, Dodds G. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *J. Cardiol.* 1999;83:13-8.
10. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson T.M. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2008;10:158-65.
11. Li J, Liu WD, Yang ZL, Yang YQ. Novel GATA6 loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med.* 2012;30(4):783-90.
12. Olson TM, Michels VV, Ballew JD. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 2005;293:491-3.
13. Shi HF, Yang JF, Wang Q, Li RG, Xu YJ, Qu XK, Fang WY, Liu X, Yang YQ. Prevalence and spectrum of GJA5 mutations associated with lone atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2013;7(3):767-74.
14. Sparks E, Fraizier L. Heritable cardiovascular disease in women. *J. Obstet. Gynecol. NeonatalNurs.* 2002;31:217-28.
15. Wang J, Sun YM, Yang YQ. Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation. *MolBiol Rep.* 2012;39 (8):8127-35.
16. Wang XH, Huang CX, Wang Q, Li RG, Xu YJ, Liu X, Fang WY, Yang YQ. A novel GATA5 loss-of-function mutation underlies lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med.* 2013;31(1):43-50
17. Yamada N. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2019;15.
18. Yang H, Xia M, Jin Q. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am. J. Pathol.* 2004;165:1010-32.
19. Yang T, Yang P, Roden DM, Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1246-52.

### Библиографическая ссылка:

Карасева М.А., Голубев Н.В., Никоноров И.С. Генетические факторы возникновения фибрилляции предсердий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-8.pdf> (дата обращения: 31.05.2019). \*

### Bibliographic reference:

Karaseva MA, Golubev NV, Nikonorov IS. Geneticheskie faktory vzniknovenija fibrilljacji predserdij (obzor literatury) [Genetic factors for atrial fibrillation (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 May 31];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-8.pdf>.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ  
ПРООКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

С.Г. ЦАХИЛОВА, А.В. АКУЛЕНКО, Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ, З.В. МУГАДОВА, Д.Р. ХАДЖИМБА,  
А.А. МОРГОЕВА, А.С. ЗЫКОВА

*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А. И. ЕВДОКИМОВА» Минздрава России, ул. Десятская, стр.20/1, Москва, 127473, Россия*

**Аннотация.** В основе синдрома преэклампсии лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, ведущая к расстройству общего кровообращения во время беременности. В мире преэклампсия осложняет течение беременности в 2-8% случаев и является одной из главных причин заболеваемости и смертности матери и плода. В течение нескольких лет было предложено значительное количество клинических, биохимических и биофизических скрининг-тестов для доклинической детекции преэклампсии, однако они не являются оптимальными в виду их низкой чувствительности и специфичности. Цель настоящего исследования посвящена поиску полиморфных вариантов генов прооксидантов в структуре наследственной предрасположенности к преэклампсии. В работе приняли участие 97 беременных возраст которых варьировал от 18 до 40 лет. Показано возможное участие аллеля *G* полиморфного варианта *rs 2332* гена миелопероксидазы (*-G463A substitution*) в наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии. В данной работе представлен современный алгоритм диагностики заболевания на основе анамнестических, фенотипических и генетических маркеров, основанный на проведении многофакторного анализа, что позволит в практике амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы оценить степени риска развития преэклампсии на этапе планирования беременности или в ее ранних сроках.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, генетические маркеры, полиморфизм генов

**PROGNOSTIC VALUE OF DETERMINING POLYMORFISM OF GENES OF PROOXIDANTS  
AND ANTIOXIDANTS IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA**

S.G. TSAKHILOVA, L.V. AKULENKO, N.U. SAKVARELIDZE, Z.V. MUGADOVA., D.R. HADJIMBA,  
A.A. MORGIEVA, A.S. ZYKOVA

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.EVDOKIMOV,  
Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia*

**Abstract.** The preeclampsia (PE) syndrome is based on generalized endothelial dysfunction, leading to impaired general circulation during pregnancy. In the world, PE complicates the course of pregnancy in 2-8% of cases and it is one of the main causes of morbidity and mortality of the mother and fetus. For several years, a significant amount of clinical, biochemical, and biophysical screening tests have been proposed for the preclinical detection of preeclampsia, but they are not optimal due to their low sensitivity and specificity. The article presents the data of foreign and domestic literature on the theory and pathogenesis of the occurrence of preeclampsia. This paper describes a modern algorithm for the diagnosis of preeclampsia based on anamnestic, phenotypic and genetic markers, as well as on a multivariate analysis that will allow in the practice of ambulatory obstetric-gynecological service to assess the risk of developing PE at the planning stage of pregnancy or in its early stages.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, genetic markers, gene polymorphism

*Преэклампсия (ПЭ)* – представляет собой синдром мультисистемной дисфункции, обусловленный невозможностью адаптационных систем матери обеспечить потребности растущего плода [11, 12, 26]. ПЭ приводит к различным акушерским проблемам: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременные роды, кровотечения в родах и послеродовом периоде [19, 20]. Данное осложнение беременности занимает одну из лидирующих позиций среди проблем современного акушерства и является достаточно значимой в медицинском и социальном плане [16-18, 21]. В структуре материнской смертности в мире ПЭ составляет до 15%, в развивающихся странах более 30 %, в России – до 23 % [6, 7].

Обобщенные данные мировой литературы постулируют, что ПЭ является следствием недостаточной адаптации организма беременной женщины к возрастающим нагрузкам («болезнь адаптации»), иммунологической несостоятельности, поражения эндотелия сосудов с повышением агрегации клеток крови и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови, дисбаланса в продукции тромбосана *A2* и простаглицлина, избыточного образования в организме матери и плода биологически активных веществ

(медиаторов, цитокинов, интерферонов, активных форм кислорода), истощения функциональных резервов антиоксидантной системы и накопления продуктов перекисного окисления липидов [10, 22, 24, 25].

В патогенезе ПЭ оксидативный стресс плаценты считают одним из ключевых факторов [11]. Нарушение равновесия между гипопероксидацией и антиокислительной активностью приводит к гиперпродукции активных форм кислорода с последующим развитием эндотелиоза, который, в свою очередь, является ведущим фактором в патогенезе не только ПЭ, но и плацентарной недостаточности, гипоксии плода [4, 5, 8, 9, 13, 14, 23]. Ферменты *антиоксидантной системы* (АОС) различаются индивидуально для каждого человека, ввиду наличия в структуре их генов неравноценных полиморфных аллелей [1-3].

Главную роль в активности АОС играют природные антиоксиданты, снижая уровень свободных радикалов или подавляя их действие. *Супероксиддисмутаза* (СОД, КФ 1.15.1.1) представляют собой семейство антиоксидантных ферментов, необходимых для каталитического превращения супероксидного радикала в перекись водорода и кислород. Ключевым ферментом антиоксидантной системы является *митохондриальная супероксиддисмутаза* (СОД2), осуществляющая превращение *супероксид-аниона в кислород (O<sub>2</sub>) и перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)*.

Таким образом, контролируемый антиоксидантами уровень интенсивности перекисного окисления липидов, является основным биохимическим процессом, определяющим барьерную, структурную и матричную функции клеточных мембран, их обновление и целостность [12, 15].

**Цель исследования** – поиск полиморфных вариантов генов прооксидантов: *никотинамид динуклеотид фосфата* (НАДФ / *NADH oxidase (CYBA) C242T, 640A G substitution in the p22phox*), *миелопероксидазы* (МПО) (*-G463A substitution*) и гена антиоксиданта СОД2 (*A16V*) в структуре наследственной предрасположенности к ПЭ.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 97 беременных возраст которых варьировал от 18 до 40 лет. Среди них 49 пациенток были с тяжелой ПЭ (исследуемая выборка) и 48 с физиологическим течением беременности (контрольная выборка), обратившихся в филиал ГБУ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ «Родильный дом № 8» в период с 2010 по 2013 год, давшие письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

*Критериями включения* пациенток в исследуемую выборку являлись: верифицированный диагноз ПЭ, возраст 18-40 лет, письменное согласие женщины на участие в исследовании.

*Критериями включения* пациенток в контрольную выборку являлись: физиологическое течение гестационного периода, возраст 18-40 лет, письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

*Критериями исключения* беременных из обеих выборок являлись: отказ беременной от участия в исследовании, пороки развития плода, многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно-генетической диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Изучение полиморфных вариантов генов СОД2, МПО и *CYBA* выполнено методом полимеразной цепной реакции.

Основные характеристики полиморфных маркеров исследуемых генов приведены в табл.

Таблица

**Основные характеристики полиморфных маркеров исследуемых генов**

Ген	Локализация	Нуклеотидные последовательности праймеров	Длина амплифицированного фрагмента	Мутация
СОД2	rs4880	5'GCTGTGCTTCTCGTCTTCAG 3'	Аллель "C"=267 bp аллель "T"=183+84 bp	V16A
		5'TGGTACTTCTCCTCGGTGACG3'		
МПО	rs2333227	>МПО-F <i>gtataggcacacaatgggtgag</i>	аллель "g"= 60+168+121bp аллель "a"= 60+289bp	G-463A
		>МПО-R <i>caatggtcaacgcattcttc</i>		
<i>NAD(P)H oxidase 22(phox) subunit (CYBA)</i>	rs4673	5'-TGCTTGTGGGTAACCAAGGCCGGTG-3'	аллель "c"= 348bp аллель "t"= 160+188bp	C242T
		5'-ACACTGAGGTAAGTGGGGTGGCTCCTGT-3'		
<i>NAD(P)H oxidase 22(phox) subunit (CYBA)</i>	rs1049255	5'-AGCAGTGGACGCCCATCGAGCCCAA-3'	аллель "g"= 258 аллель "a"= 227+31bp	A640G
		5'-CGCTGCGTTTATTGCAGGTGGGTGC-3'		

Статистический анализ полученных результатов проводили при сравнении частоты полиморфных вариантов исследуемых генов в обеих выборках при использовании критерия Стьюдента, указывающего достоверность различий сравниваемых признаков в форме вероятности ( $P$ ). Различия стали достоверными при  $p < 0,05$ . При многофакторном анализе использовалась Байесовская процедура (пошаговый дискриминантный анализ). Сравнение групп наблюдения друг с другом производили с помощью непараметрических критериев достоверности различий ( $\chi^2$ -квадрат, точный критерий Фишера). Доверительные интервалы вычислялись с помощью биномиального распределения по методу Бонферрони (учет «многократных сравнений»).

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты сравнительного анализа распространенности полиморфных вариантов генов НАДФ/*NADH oxidase (CYBA) C242T*, *640A G substitution in the p22phox*), МПО (*G463A substitution*) и СОД2 (*A16V*). Данные, представлены на рис. 1 свидетельствуют, что у обследуемых беременных с ПЭ частота аллеля *C* в гомозиготном состоянии (*CC*) достоверно выше по сравнению с беременными при физиологически протекающем гестационном периоде ( $p < 0,05$ ). А в гетерозиготном состоянии гена (*CT*) СОД2 *rs4880 (V16A)* показатели недостоверны.

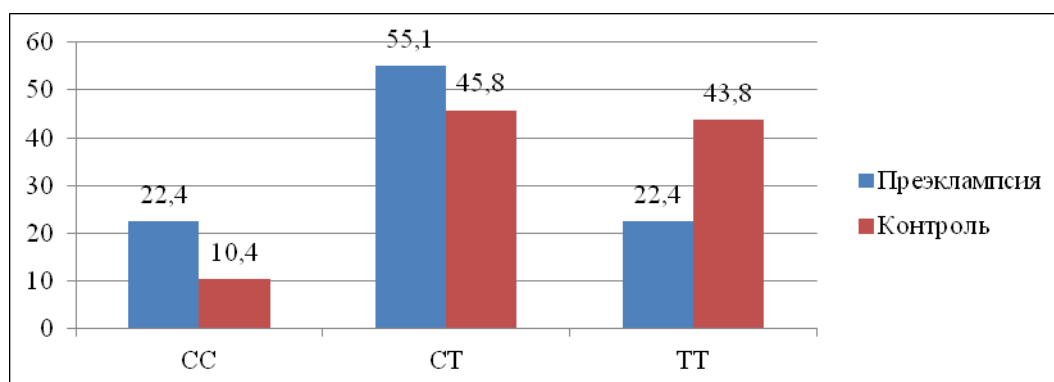


Рис. 1. Распространенность генотипов гена СОД2 *rs4880 (V16A)* в сравниваемых группах, %

При дальнейшем исследовании выявлено, что частота аллеля *T* при гомозиготном состоянии (*TT*) достоверно ниже у беременных с ПЭ, по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Это указывает, возможно, о протективной роли аллеля *T* при осложненном течении гестационного срока.

Как можно видеть на рис. 2, при изучении полиморфных вариантов генов прооксидантов у беременных с ПЭ отмечено, что частота аллеля *G* полиморфного варианта гена *rs 2332* гена МПО (*-G463A substitution*) в гетерозиготном состоянии (*AG*) достоверно выше в исследуемой группе, чем с контрольной (40,8% против 22,9%, соответственно при  $p < 0,05$ ). В связи с этим аллель *G* может являться маркером наследственной предрасположенности к ПЭ. При изучении частоты распространенности аллеля *A* полиморфного варианта *rs 2332* гена МПО (*-G463A substitution*) в гомозиготном состоянии (*AA*) выявлено достоверное снижение в исследуемой выборке по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ), что указывает о защитной роли аллеля *A* при развития ПЭ. Частота гомозигот (*GG*) в обследованных выборках достоверно не отличается ( $p > 0,05$ ).

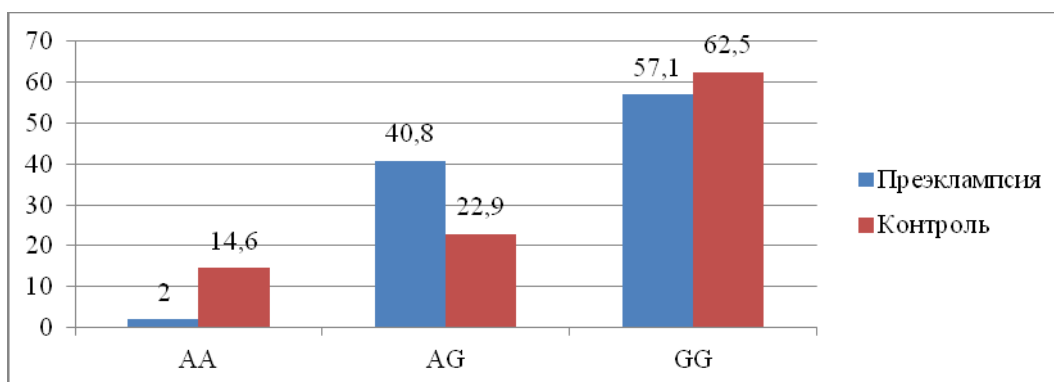


Рис. 2. Распространенность генотипов гена МПО *rs2332 (G463A)* в сравниваемых группах, %

Показатели генотипирования беременных с ПЭ тяжелой и контрольной выборкой показали, что аллель *A* как в гомозиготном (*AA*) так и в гетерозиготном (*AG*) состоянии распространяется одинаково в обследованных группах. Как показано на рис. 3 ( $p>0,05$ ).

По распространенности гомозиготы (*GG*) у женщин сравниваемых групп также достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

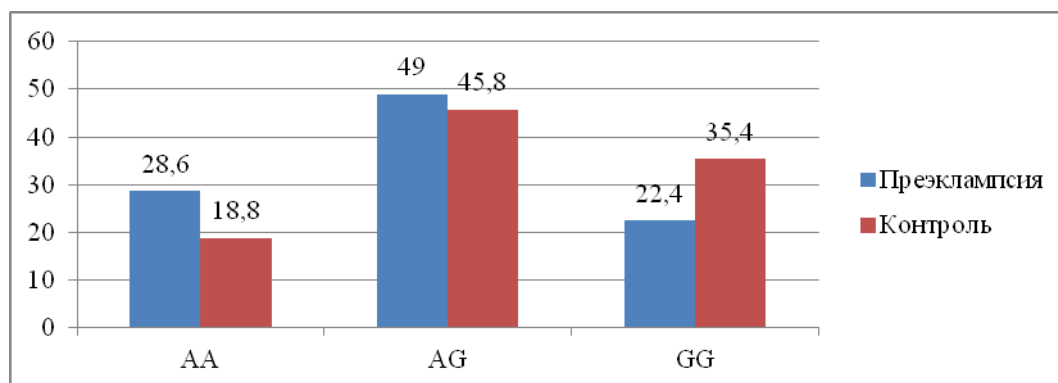


Рис. 3. Распространенность генотипов гена *CYBA* rs10492 (*A640G*) в сравниваемых группах, %

Сравнительный анализ распространенности генотипов *CC*, *CT*, *TT* полиморфного варианта rs4673 (*C242T*) гена *CYBA* у беременных с ПЭ и контрольной группой, статистически достоверных различий не показал (рис. 4).

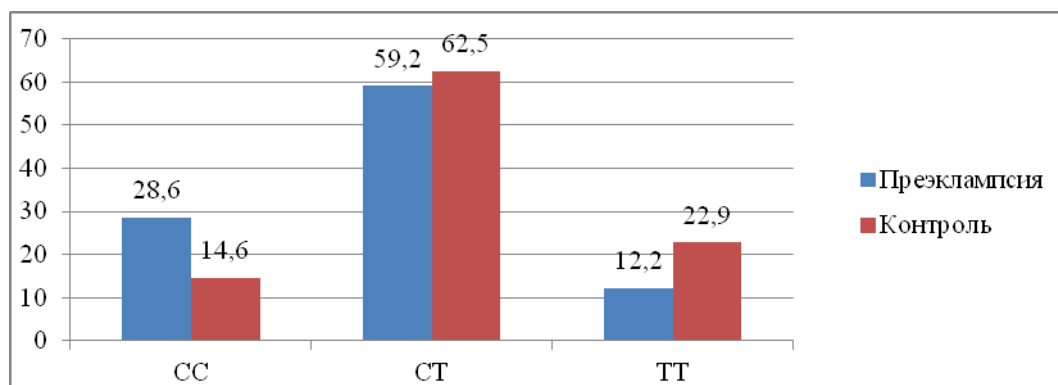


Рис. 4. Распространенность генотипов гена *CYBA* rs4673 (*C242T*) в сравниваемых группах, %

Резюмируя вышеизложенное можно предположить, что при генотипировании основной группы выявлены маркеры наследственной предрасположенности к ПЭ: аллель *C* полиморфного варианта гена *СOD2* (*A16V*) в гомозиготном (*CC*) и гетерозиготном (*CT*) состоянии, а также аллель *G* полиморфного варианта гена *МПО* (*-G463A substitution*) в гомозиготном (*GG*) и гетерозиготном (*AG*) состоянии.

Полиморфные варианты *rs 104* и *rs 467* гена (*НАДФ/NADH oxidase (CYBA) C242T, 640AG substitution in the p22phox*) не являются факторами риска развития ПЭ.

**Заключение.** Показано возможное участие аллеля *G* полиморфного варианта *rs 2332* гена *МПО* (*-G463A substitution*) в наследственной предрасположенности к развитию ПЭ. Установлено участие аллеля *A* полиморфного варианта *rs 2332* гена *МПО* (*-G463A substitution*) и аллеля *T* полиморфного варианта *rs 48* гена *СOD2* (*A16V*), в протективном эффекте при развитии ПЭ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

## Литература

1. Айламазян Э.К., М.А.Репина. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия» // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI, № 5. С. 3–9.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л, 2009. 528 с.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI (1). С. 81–95.

4. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
5. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией // Иммунология. Медицина. 2013. Т.34, № 4. С. 227–232.
6. Волков В.Г. Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т.17, №. 3. С. 4–8.
7. Ержан З.Е., Раева Г.Н., Мошкала Р.Н. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства // Вестник КазНМУ. 2013. №4(1). С. 33–35.
8. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.1, № 5. С. 11–20.
9. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С. 23–27.
10. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2004. С. 110–136.
11. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
12. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи соврем. Биологии. 1993. Т.113, № 4. С. 442.
13. Паньшина М.В., Силаева Е.Б., Раннева Л.К. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. № 1. Публикация 2-139. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf> (дата обращения 15.10.2013).
14. Паньшина М.В. Прогнозирование и немедикаментозная профилактика преэклампсии: дисс... к.м.н. Москва, 2013.
15. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 4–9.
16. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. 784 с.
17. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Гестоз или преэклампсия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 41. С. 67–73.
18. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. Преэклампсия, руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.
19. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. 784 с.
20. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 4–11.
21. Brindle N. P., Saharinen P., Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection // Circ Res. 2006. № 98. P. 1014–1023.
22. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine // Oxford University Press. 2007. P. 225.
23. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy // Thromb. Res. 2009. №123. P. 16–21.
24. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // Science. 2005. №308(5728). P. 1592–1594.
25. Sibai B.M. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. 1991. №78. P. 451–461.
26. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia // Pregnancy Hypertensio. An International Journal of Womens Cardiovascular Health. 2011. №1(1) P. 28–42.

### References

1. Aylamazyan EK, Repina MA. Kommentarii k klinicheskomu protokolu «Gipertenziya vo vremya beremennosti, preeklampsiya, eklampsiya» [Comments on the clinical protocol "Hypertension during pregnancy, pre-eclampsia, eclampsia]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012;LXI(5):3-9. Russian.
2. Baranov VS. Geneticheskiy pasport - osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Saint Petersburg; 2009. Russian.
3. Bepalova ON. Genetika nevnashivaniya beremennosti [Genetics of miscarriage]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2007;LVI(1): 81-95. Russian.

4. Van'ko LV, Safronova VG, Matveyeva NK. Oksidativnyy stress v geneze akusherskikh oslozhneniy [Oxidative stress in the genesis of obstetric complications]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
5. Vorob'yeva NV. NADPH-oksidaža neytrofilov i zabolevaniya, svyazannyye s yeye disfunktsiyey [Neutrophil NADPH oxidase and diseases associated with its dysfunction]. Immunology. Medicina. 2013;34 (4):227-32. Russian.
6. Volkov VG, Granatovich NN, Survillo EV, Cherepenko OV. Retrospektivnyi analiz materinskoi smertnosti ot preeklampsii i eklampsii. [Retrospective analysis of maternal mortality in preeclampsia and eclampsia] Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2017;17 (2):4-90. Russian.
7. Yerzhan ZY, Rayeva GN, Moshkala RN. Tyazhelaya preeklampsiya – aktual'naya problema sovremennogo akusherstva [Severe pre-eclampsia is an actual problem of modern obstetrics]. Vestnik KazNMU. 2013;4(1):33-5. Russian.
8. Ignatko IV, Rybin MV, Dubolazov VD. Profilaktika platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh gruppy vysokogo riska [Prevention of placental insufficiency in pregnant women at high risk]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006;1(5):11-20. Russian.
9. Lomova NA. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost' [Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;1:23. Russian.
10. Mozgovaya YV, Malysheva OV, Ivashchenko TE. Endotelial'naya disfunktsiya pri gestoze: patogenez, geneticheskaya predispozitsionnost', diagnostika i profilaktika [Endothelial dysfunction in preeclampsia: pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention]. Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoj praktike. Novosibirsk, 2004. Russian.
11. Makarov OV, Tkacheva ON, Volkova YV. Preeklampsiya i khronicheskaya gipertenziya [Preeclampsia and chronic hypertension]. Klinicheskiye aspekty. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Russian.
12. Men'shchikova YB, Zenkov NK. Antioksidanty i inhibitory radikal'nykh okislitel'nykh protsessov [Antioxidants and inhibitors of radical oxidative processes]. Uspekhi sovrem. Biologii. 1993;113(4):442. Russian.
13. Savel'yeva GM. Eklampsiya v sovremennom akusherstve [Eclampsia in modern obstetrics]. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;6:4-9. Russian.
14. Serov VN. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: Rukovodstvo dlya vrachey [Emergency conditions in obstetrics: the Management for doctors]. Moscow: GEOTAR - Media; 2011. Russian.
15. Sidorova IS, Nikitina NA. Gestoz ili preeklampsiya [Gestosis or preeclampsia]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013;41:67-73. Russian.
16. Sukhikh GT, Murashko LY, Van'ko LV. Preeklampsiya, rukovodstvo [Pre-eclampsia, guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
17. Serov VN. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey [Emergency conditions in obstetrics: the Management for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
18. Khodzhayeva ZS, Kholin AM, Vikhlyayeva YM. Rannaya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice]. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;10: 4-11. Russian.
19. Brindle NP, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. Circ Res. 2006;98:1014-23.
20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press; 2007.
21. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb. Res. 2009;123:16-21.
22. Redman CW., Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728): 1592-4.
23. Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hipertension in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1991;78:451-61.
24. Staff AC. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertensio. An International Journal of Womens Cardiovascular Health., 2011;1(1):28-42.

**Библиографическая ссылка:**

Цахилова С.Г., Акуленко А.В., Сакварелидзе Н.Ю., Мугадова З.В., Хаджимба Д.Р., Моргоева А.А., Зыкова А.С. Прогностическое значение определения полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-9.pdf> (дата обращения: 07.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16426. \*

**Bibliographic reference:**

Tsakhilova SG, Akulenko LV, Sakvarelidze NU, Mugaдова ZV, Hadjimba DR, Morgoeva AA, Zykova AS. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya polimorfizma genov prooksidantov i antioksidantov v razvitii prejek-lampsii [Prognostic value of determining polymorfism of genes of prooxidants and antioxidants in the development of preeclampsia]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 2019 June 07];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16426.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

## ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОХИРУРГА ПО ЗАМЕНЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А. ИБН СИДИКИ\*, А.Н.ЛИЩУК\*\*, А.Г. ФАЙБУШЕВИЧ\*, Д.В. ИВАНОВ\*\*\*

\**Российский университет дружбы народов (РУДН-Университет),  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия*

\*\**ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Министерства обороны  
Российской Федерации, д. Новая - больница, Архангельское, Красногорский район, Московская область,  
143421, Россия, e-mail: Alexlischuk@yandex.ru*

\*\*\**Тульский государственный университет, Медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия, e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru*

**Аннотация.** С каждым годом у все большего числа людей диагностируют заболевания, связанные с повреждением митрального клапана. Это обусловлено легкой доступностью эхокардиографического оборудования и увеличением продолжительности жизни населения в целом. Мы рассмотрели литературу (*ScienceDirect, Google Scholar, PubMed*) по 4 ключевым терминам: 1) восстановление митрального клапана; 2) замена митрального клапана; 3) митральная аннулопластика; 4) перикард в кардиохирургии. Успехи в здравоохранении определяются тем, что люди больше не умирают от простых инфекционных заболеваний. Это, в свою очередь, сфокусировало внимание на более сложных патологиях, таких как болезни клапанов сердца, а также на рекомендациях хирургического вмешательства даже у бессимптомных пациентов. Замена клапана совместно с аннулопластикой стали стандартным лечением заболевания митрального клапана. Пока еще нет протезного кольца, которое укрепляет митральное кольцо без нарушения его нормальной динамики. Кольцо, сделанное из ткани перикарда, является наиболее близким к описанию Карпентье оптимального аннулопластического кольца. Широкое внедрение протезных колец затруднило исследование пригодности аутологичного перикарда для аннулопластики.

**Ключевые слова:** митральная регургитация, восстановление митрального клапана, замена митрального клапана, перикард.

## A CARDIAC SURGEON'S PERSPECTIVE OF MITRAL VALVE REPAIR

A. IBN SIDIKI\*, A.N. LISHUK\*\*, A.G. FAIBUSHEVICH\*, D.V. IVANOV\*\*\*

\**People's Friendship University of Russia (RUDN-University),  
Mikluho-Maclaystr.,6, Moscow,117198, Russia, e-mail: dr.abusidik@yahoo.com*

\*\**FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after AA Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia  
e-mail: Alexlischuk@yandex.ru*

\*\*\**Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia  
e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru*

**Abstract.** From year to year, more and more people are diagnosed with *mitral disease* (MVD) and for that matter, *mitral valve failure* (MVF). This can be explained by the easy accessibility of echocardiographic equipment and increasing life expectancy of the general population. We reviewed the literature (*ScienceDirect, Google Scholar, PubMed*) under 4 key terms: (1) mitral valve repair; (2) mitral valve replacement; (3) mitral annuloplasty; (4) pericardium in cardiac surgery. Improvements in healthcare mean that, people no longer die of simple infectious diseases. This has shifted attention to more complex pathologies like *valve heart diseases* (VHD) to the extent that surgery is at times recommended even in asymptomatic patients. Valve repair plus annuloplasty has become the standard treatment for MVD. There is not yet a prosthetic ring that reinforces the mitral annulus without disruption of its normal dynamics. A ring made from pericardial tissue is the closest to Carpentier's description of an optimal annuloplasty ring. Wide adoption of prosthetic rings has hindered research into the suitability of autologous pericardium for annuloplasty.

**Keywords:** Mitral regurgitation, Mitral valve repair, Mitral valve replacement, Pericardium.

**Introduction.** *Mitral valve disease* (MVD) is a common pathology affecting people of all geographical locations, races, genders and age groups. The Framingham study reported that MVD affects 2.5% of men and 7.6% of women. It has also been diagnosed as the most common human valve disease thanks to the easy availability of diagnostic echocardiography equipment. *Degenerative MVD* (dMVD) is predominant in developed nations whereas *rheumatic MVD* (rMVD) is the most common MV pathology in developing countries. Medical

management of MVD alleviates the symptoms of heart failure and it is usually reserved for patients with grave co-morbidities deemed too risky for surgery or for patients in the asymptomatic stages of *mitral valve failure* (MVF). Ever since Elliot Cutler performed the first *mitral valve repair* (MVr) in 1923, there have been significant progress in *mitral valve* (MV) surgery. The advent of extracorporeal circulation, made MVD more operable. The available mini-invasive and transcatheter techniques have made MV surgery simpler.

The 2017 guidelines of the European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) is a source of recommendations for MV surgery. Higher preoperative NYHA class and *left ventricular end diastolic diameter* (LVEDD) are negative prognostic factors for late survival in MVr and so early surgery is recommended in MVF [49]. When surgery is not delayed, survival and *quality of life* (QoL) are similar to those of the general population [52]. The 10-year survival in medical management of severe *MV insufficiency* (MVI) is reported to be as low as 27%-60% making MV surgery the optimal treatment method unless categorically contraindicated [42].

**Superiority of mitral valve repair over replacement.** Mitral valve reconstruction has become the standard treatment for *mitral regurgitation* (MR), replacing *MV replacement* (MVR) because of its superiority in-terms of operative mortality, late survival, freedom from thromboembolic accidents, endocarditis, recurrent MR and re-operation. MVr replacing MVR as the preferred choice of surgery for MVD has been a gradual process that began from 1985. Published data have demonstrated that MVr is feasible in 95% of patients with *degenerative MR* (dMR), in about 75% of patients with *ischemic MR* (iMR) and in 70% of *rheumatic MR* (rMR) cases [16]. However, reports from the United States and the Euro Heart Survey show that only 44.3% and 46.5% respectively of patients who require MV surgery get a MV reconstruction [25]. Even MV repair has been proven in several studies to be superior to MV replacement, it is difficult for some surgeons to shift from placement to repair simply because they are more familiar with replacement.

The superiority of MVr over MVR is associated with the preservation of the valve structures in the reconstructive process (which are normally excised in replacement procedures). Debouche and associates in their long-term follow-up of patients after MVr plus annuloplasty using a Carpentier-Edwards ring or glutaraldehyde-treated bovine pericardium, reported a 15-year 76% and 93% freedom from redo surgery in rMR and dMR respectively [16]. These results were corroborated by Duran, Galloway and others in separate studies. In a study on extremely complex dMVD, Gillinov et al. reported survival as more dependent on comorbidities than on the type of MV surgery [20]. This is disputable because if the MVD is extremely complex, the valve most probably will be irreparable making MVR the obvious choice. Moreover, the effect of comorbidities on survival is dependent on the kind of organs involved and the level of severity.

In the Mayo Clinic long-term results of MVr for either anterior or posterior leaflet (AL or PL) pathologies that included *coronary artery disease* (CAD) patients, valve reconstruction was found to be superior to its replacement though the rate of reoperation was the same [35]. So, even in concomitant cardiac diseases, MVr supersedes MVR. When the same authors compared AL repair to PL, they recorded a higher reoperation rate for AL demonstrating the complexity of AL lesions. In an update of the study, the post-MVr life expectancy was similar among both the elderly and young patients [17]. Therefore, the decision to perform MVr for MVD should be based on the valve morphology and not the patient's age.

DiBardino et al. reported that at some point, long survivors of repair of rMVD will require a redo surgery and that MVr in *functional MR* (fMR) is less effective [14]. On the contrary, about a decade earlier, Carpentier performed a series of isolated repairs of rMVD reporting a 55%±25% 20-year freedom from re-operation [8]. His report of a 48% 20-year survival of MVr in dMVD [49] was corroborated by DiBardino et al. in study of MVr with concomitant cardiac surgeries. Their in hospital and long-term mortality of valve reconstruction were as low as 2.3% and 7.8% respectively. Nonetheless there are still skepticisms concerning the very-long durability of MVr.

When it comes to reconstruction of MV due to *infective endocarditis* (ieMVD), the foremost step is extensive excision of the infected valve tissue. Repair is considered only after complete debridement of the diseased portions of the valve (Fig. 1). If after infected tissue resection, the valve is deemed not salvageable, MVR with mechanic prosthesis is used for younger patients with a native-valve IE, MVR with bioprosthesis is considered for patients older than 60 years with either prosthetic or native valve endocarditis and also for younger patients with prosthetic endocarditis [36]. Very often, *autologous pericardium* (Ape) is used as a patch to treat leaflet perforations and defects after tissue debridement or abscess excision. Dreyfus et co. reported positive results in the use of Ape in repair of ieMVD [18].



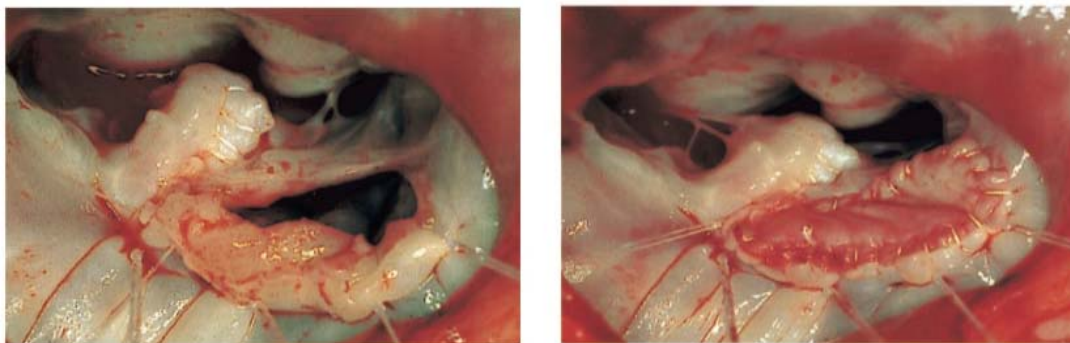


Fig. 1 Severe bacterial endocarditis of posterior leaflet. Completion of aggressive broad excision of infected tissue leaving a big gap in remaining tissue preventing. Valvuloplasty with pericardial patch as substitute for posterior leaflet. Reproduced from Ng et al.

**Need for ring implantation.** Reinforcement of the *mitral annulus* (MA) with a ring is an integral part of all MVr procedures. Annuloplasty rings/bands remodel and stabilize the MA to ensure repair durability. Ring/band implantation prevents progression of MV area enlargement whilst transforming the anatomical bicuspid valve in to a functional monocuspid valve [13]. An analysis from the Brigham and Women's Hospital concluded that without ring implantation, the 5-year freedom from post-repair progression of *myxomatous MVD* (mMVD) is only  $67\pm 12\%$  [11]. It has been shown in animal models that without ring support in edge-to-edge repair, the systolic stress on the MA and leaflets can be overwhelming, leading to procedure-related failures [37]. Cohan and associates also reported a high risk of recurrent MR in repair of dMVD without annular reinforcement [38].

According to Carpentier, an annuloplasty ring is needed:

- (I) to restore the size and shape of the native annulus;
- (II) to prevent further annular dilatation; and
- (III) to provide functional annular support.

Therefore, he designed the annuloplasty ring to remodel the annulus into its systolic shape because the MV experiences the greatest stress during systole [6]. Early generations of prosthetic rings and bands improved leaflet coaptation at the expense of normal leaflet dynamics. As Carpentier famously stated, "*One may define the aim of valve reconstruction as restoring normal valve function rather than normal valve anatomy*" [42], restoring native annular dynamics has not always been the focus of valve reconstruction. David et al. and DiBardino et al. in separate studies did not find any difference in reduction of the MV area between the rigid Carpentier ring and the flexible Duran ring [12]. However, they demonstrated that, the PL freezes after a *prosthetic mitral annuloplasty* (PrMA) and valve closure was by the sole action of the AL. PrMA can reduce the mitral area by half. Bolling popularized the restrictive mitral annuloplasty technique to surgically undersize leaflets copatation for MR elimination [4].

Though different rings suit different of the MA, ring selection is still largely dependent on the operating surgeon's preference rather than evidence. Rigid, complete rings are designed to radically reshape a much-dilated annuli especially in LV dilatation. Flexible rings are design to preserve the changes in shape and form MV at each phase of the cardiac cycle. The physio-ring is designed to better match the annulus normal shape (Fig. 2). A ring that will suit all the forms of MVD is yet to be developed. However, these newer generations including the saddle-shape rings better reinforce the annulus and less hinder its dynamics.

Possible complications of PrMA include: pannus formation, fibrosis and calcification of the prosthetic ring[30]. Especially in *cardiomyopathic MR* (cmpMR), there are instances of recurrent MR despite ring implantation. This shows that prosthetic rings can be distorted over time[48], ring support does not completely fix the intertrigone distance in especially cmpMR and for effective leaflet coaptation and valve competence, the septo-lateral dimension must be reduced and fixed at a length[51]. It was for this reason that Edward Lifescences developed the GeoForm ring. MVr is also performed in paediatric cardiac surgery. Kalangos et al. in 2003 introduced a biodegradable annuloplasty ring that allows the native valve to grow whilst avoiding the use any foreign material on the annulus [27].

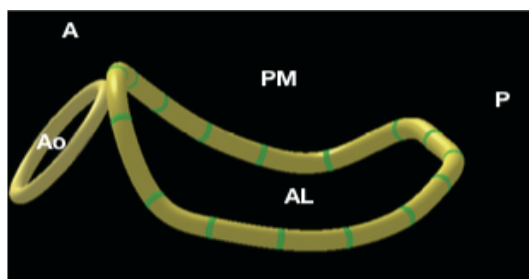


Fig. 2 3D of normal MV geometry with saddle-shaped annulus. AL, anterolateral; PM, posteromedial; A, anterior; P, posterior; Ao, aortic. annulus. Adapted from Wan S et. al.

Salati et co. introduced the use of pericardium for mitral annuloplasty [43]. They remodeled the posterior annulus with a pre-treated pericardial strip. Studies on the suitability of the pericardial tissue for annuloplasty have been contradicting. Whilst some studies reported Ape to be better than prosthetic rings in terms of preserving annular physiological dynamics, others reported the opposite. After associating *pericardial mitral annuloplasty* (PeMA) with repair failure and re-operation, Bevilacqua et co. compared posterior PeMA to posterior PrMA in dMVD patients with/without CAD and found out that PrMA was superior to PeMA in terms of 5-year freedom from re-operation and recurrent MR[1]. Likewise, Lorusso et co. reported that posterior PeMA was independently related to late repair failure when performed as an adjunct procedure to Alfieri's edge-to-edge MVr[29]. These two studies contradicted the report by Gillinov and co. that ring type (biological or prosthetic) had no effect on the longterm repair durability [21]. Unsuitability of Ape as an annuloplasty material has been associated with suture dehiscence of the ring or at the leaflet repair site [49].

As some studies report, PeMA enhances annular motion, ensures a more effective valve-orifice area in diastole during exercise and improves LV function [41]. PrMA on-the-other-hand transforms the MA from a saddle-shape to a planar configuration narrowing the intersection angle between the aortic and mitral-valvular planes [44]. This results in *systolic anterior motion* and *left ventricular outflow tract obstruction* (SAM and LVOTO). SAM with LVOTO reduces stroke volume leading to myocardial and systemic hypoperfusion, increased *left ventricular end diastolic volume* (LVEDV), LV hypertrophy and dilatation. This ends with *congestive heart failure* (CHF). In some cases, SAM is a temporary complication which resolves with volume loading or by the use of beta blockers [1]. Partial annular plication and the softness of the Ape have been cited as the reasons why PeMA maintains the physiological, non-planar configuration of the MA and enhances valvular-ventricular interaction [54].

Another advantage of Ape is its resistance to calcification. Studies on redo surgery due to procedural failure reported no signs of pericardial ring calcification or degeneration[54]. In large clinical series, pericardial tissue fixation with glutaraldehyde solution before usage in annuloplasty is reported to enhance its durability [54]. One can say that, Ape meets all the conventional criteria for an efficient and durable annuloplasty. A study that will firmly define the place of pericardial tissue in MVr is badly needed. Presently at our institution, 3rd Central Vishnevsky Military Hospital, we are performing a study to determine the suitability of Ape for mitral annuloplasty.

**Techniques of mitral valve repair.** The technique of MVr depends on the valve structure(s) involved in the pathologic process. Lesions of different valve structures present different challenges in repair. Some lesions are more difficult to repair than others making some reconstructive procedures superior to others in terms of durability etc. For example, as shown in several studies, PL repairs are usually easier and superior to AL repairs [7].

- The French Correction as introduced by Carpentier combines PL resection with sliding plasty to reconstruct an overgrown PL in *myxomatous mitral regurgitation* (mMR) to prevent SAM and LVOTO [26]. Normally, triangular resection is performed in limited AL or PL prolapse whilst quadrangular resection is performed for extensive PL prolapse. Risk of SAM is higher if the coaptation point is closer to the ventricular septum either because the residual PL is tall or the annuloplasty ring does not hold the enlarged leaflets properly [34].

- Alfieri *edge-to-edge* (EtE) technique transforms the single MV orifice into a *double orifice* (DO) mostly in AL lesions or bileaflet prolapse. Usually, after EtE, the annulus is reinforced with a ring to withstand the high systolic and diastolic pressures exerted on the DO valve. Without a ring implantation, the overall risk of recurrent MR is 11%, 23% in patients with annular calcification and 5% in those without calcification at just 3 years after EtE[2]. This technique violates one of the fundamental principles of MV repair- preserving leaflet mobility and at times is complicated by MV stenosis or leaflet fibrosis [37].

- Chordal shortening is performed to reduce the length of elongated chordae tendinae in degenerative or congenital MVD. Gillinov et co. reported a 10-year 89% success rate of chordal shortening[20]. In a study by DiBardino et al. 11% of the participants had a 3+/4+ recurrent MR within 1 year of chordal shortening[5]. Up-to-

date, there is still much skepticism about chordal shortening because of concerns of rupture at the site of insertion into the PM trench [47].

- *Chordal transposition/transfer* (Ct) and leaflet fixation on secondary chordae were introduced to treat AL prolapse due to chordal rupture. Most Ct procedures involve transfer of chords from tertiary or secondary positions to primary positions. Ct may also be a resection of PL chords and attaching them to prolapsing segments of the AL. Ct, though still performed in some centers has largely been replaced with synthetic chordal implantation. Duebener et al., in their studies on MVr reported that chordal replacement is safer than PL resection if leaflet prolapse is concomitant with MA calcification [28].

- *Mural annulus shortening suture* (MASS) technique is a modification of the Paneth-Burr annuloplasty [33]. One likely complication of MASS is the unintentional trauma of the *circumflex artery* (Cx) causing myocardial ischemia. Aybek and co. opined their support for MASS after recording an 83.2% 6-year freedom from nontrivial MR in their study [50].

- Commissurotomy is performed to free the valve leaflets from restricted movement in type IIIa MR as often seen in rMVd. Usually, it is performed in combination with another MVr procedure.

- Percutaneous techniques are revolutionizing how we treat MR. Percutaneous edge-to-edge plication with the Mitraclip was introduced for patients deemed too risky for open cardiac surgery. The NeoChord system percutaneously implants artificial chordae anchored to the apex via a small left thoracotomy on a beating heart. To treat iMR, Hvass et al. proposed bringing the two PM groups closer by tightening a Gore-Tex tube passed around their base [24]. Similar procedures that have been suggested are: intraventricular PM repositioning such as PM relocation, direct approximation of both PM, or approximation of PM tip to the MA [53]. It has also been suggested to treat cnpMR with the Acorn CorCap cardiac device. The *Carillon Mitral Contour System* (MCS) was developed for deployment in to the *coronary sinus* (CS) to push against the MV posterior leaflet in order to improve leaflets coaptation. Delivery of the MCS is not always possible because in some patients, the Cx and its branches lie between the MA and the CS making it vulnerable to compression. Also, in chronic iMR, the CS and PL are further apart due to structural remodeling limiting the possibility of a successful repair with the MCS [10].

- With technological advancement came techniques like magnetic annular narrowing, thermal annular shrinkage [31]. The Mitralign device is one of them. Ample Medical's PS3 system approaches the posterior annulus from the atrial septum and tethers a device from the P2 vicinity toward the atrial septum. Messa and co. researched the treatment of MR with cell transplantation [32]. In their investigation with sheep model, they showed that cell transfer in iMR promotes reverse remodeling and stabilizes the infarcted ventricle. This to a particular extent reduced the severity of MR.

Though these newer techniques are less invasive as compared to open-surgery, none has been proven to be superior in terms of long-term durability. However, they might be superior in isolated cases or in special groups of patients. Most of these latest techniques have a long way to go for mass adoption.

**Mitral annuloplasty with autologous pericardial ring.** The rapid growth of the prosthetic-device market has dealt a great blow to any prospect of deep research and expansion of pericardial use in MV surgery. Available studies on Ape have been about its application in leaflet patching, posterior annuloplasty, reconstruction of LV wall aneurysms or for hemostasis in coronary artery anastomosis in aortic root replacement. Offering a reliable durability, the pericardial tissue is also used as a straddling endoventricular pericardial patch to avoid LV rupture after en bloc decalcification [15].

When MR is as a result of extensive leaflet damage, the reconstructive technique depends on the amount of unaffected leaflet tissue left after debridement [15]. Pericardial tissue is used to patch and extend remnants of leaflets after excision. Ng et al. pointed out that in MVr Ape when treated with *glutaraldehyde* (GTH) is easy to handle and very pliable [9]. Some studies have advised against the use of fresh-untreated Ape because of the possibility of its progressive shrinkage, fibrosis, loss of pliability, early degeneration and the possibility of endocarditis [9]. Scrofani et al. in a study on MV remodeling after posterior annuloplasty with a pericardial band (band-PeMA) treated with GTH, reported that at re-operation, each pericardial band was completely endothelialized and was indistinguishable from the atrial endocardium [23]. According to some reports, PeMA has excellent long-term results in terms of prevention of recurrent MR [46]. Except in the case of fMR (due to annular dilatation), annuloplasty is usually performed concomitantly with a major MVr procedure.

In our study, we perform annuloplasty with a *pericardial ring* (ring-PeMA) either as a major procedure in isolated MA dilatation or as adjunct to a major MVr procedure in organic MVI. It is our opinion that irrespective of leaflet involvement and MVr type, ring-PeMA rather than band-PeMA will provide more stability and durability (Fig. 3). Each mattress suture on the annulus plicates and reduces its circumference by a fraction of a centimeter. Sewing 12 or more mattress sutures over the entire annulus, implantation of the pericardial and adjusting the ring size to achieve tangible leaflet coaptation should be adequate to restore the function of the MV. Based on our midterm results, PeMA can be considered superior to PrMA in-terms of preservation of annulus dynamics, cost of treatment, risks of infection and complications such as haemolytic anaemia. Each of the 75 patients in our research had a preoperative *transthoracic echocardiography* (TTE) and *transesophageal echocardiography* (TEE), intraoperative TEE, postoperative TTE at 10 days, 6, 12, 24 and 36 months. Participants or their cardiolo-

ogists mailed answered ques tionnaires on QoL to us. We compare the outcome of our PeMA to that of PrMA of other studies. At the moment our mean follow-up time is 18±6 month and freedom from reapportion at this stage is 100%. During routine checkups, all patients reported an improvement in QoL, the control TTE data also showed reduction in MR, left atrial diameter, pulmonary artery systolic pressure and improvement of LV function. We plan to publish the complete outcome in the summer of 2020.



*Fig. 3* Annuloplasty ring sewn from the autologous pericardium. Using a sizer to correctly determine the circumference of the needed ring. Attachment of the Ape ring to the mitral annulus

**Pericardial tissue fixation.** There are different proposals on how the pericardial tissue should be treated before use in MV surgery. Pericardial resistance to calcification has been shown to be dependent on the method of fixation. GTH has been associated with devitalization of the intrinsic connective tissue cells of bioprostheses causing the breakdown of transmembrane calcium regulation therefore contributing to cell-associated calcific deposits [45]. In the 1990s, Chauvaud and co. reported successful MVr with Ape after its 15-minute treatment with GTH [55]. However, Walter and al. in a study on the use of untreated Ape in MV annuloplasty in children advised against treating the pericardial tissue with GTH in order to preserve its flexibility. They described an untreated Ape as a source of soft reinforcement that conforms to the natural tridimensional geometry of the MA, and maintains the normal physiologic movement of the MA whilst offering long-term durability [3]. The same authors cited the absence of thrombogenicity and calcification at reoperation as evidence of the safety and durability of the untreated pericardial tissue. Reports that GTH causes calcification of biological tissues were contradicted in a study that demonstrated a 19-year freedom from calcification of a GTH-treated patch[56]. By judgment, GTH to some extent ensures bio-tissue durability and protects it against degeneration whilst precipitating the calcification.

Xenopericardium is also a source of material for annuloplasty after MVr. This is however not a common practice in cardiac surgery because of the risks of antigenicity or transmission of infectious diseases such as HIV AIDS. In redo surgery when the remnant of Ape is not suitable or adequate for usage, a preserved xenopericardium or even heteropericardium can be used. In pediatric MVr, posterior PeMA with an untreated Ape stabilizes the MA allowing it to remodel according to age. PeMA in pediatric patients allows growth of the MV complex over time and ensures the free movement of the MA [39].

It is the duty of health-providers to reduce the cost of healthcare by providing the most cost-effective treatments possible. Not so much is known about the cost-effectiveness of the various surgical MVr techniques. Data from studies on the cost of treatment of MR are usually related to shorter hospital stays, more affordable devices, etc. There is lack of information on the short-, mid-, or long-term costs relative to the clinical outcomes of different treatment methods. Beresniak et co. in a 10-year model stimulation study reported a lower medical cost for MVr than biologic and mechanical MVR (€31,414 versus €35,501 and €38,499, respectively) [1]. The lower cost of MVr can be associated with avoidance of device implantation, anticoagulation therapy and management of prosthesis-related complications such thromboembolism, recurrent MR, etc. Comparing PeMA and PrMA cost-wise will undoubtedly provide similar results because an Ape is totally free-of-charge whereas the use of a prosthetic ring or band incurs some cost. If a repair technique is long-lasting, the risks of redo surgery are low making the method cost-effective. The idea that PeMA minimally affects the MV dynamics, improves LV function and promotes reverse remodeling makes it a better option in terms of durability and hence, more cost-effective. Around the world, most cardiac centers are stated-owned or state-sponsored because of the high-cost of cardiac surgeries. Yearly, more than 300,000 people worldwide, 44,000 in the United States alone, undergo open-heart surgery due to MVD. A repair plus annuloplasty technique that will match or be superior to MVR will have a great economic impact and enable many centers to expand their services to include more needy people.

**Causes of repair failure.** Risk factors of MVr failure include: advanced myxomatous changes of valve leaflets, chordal shortening procedures, failure to perform an annuloplasty, residual MR at repair completion, NYHA functional class III or IV and concomitant cardiac procedures. In 1997, Gillinov and co. in a study of MVr failure classified the causes of repair failure as either Procedure-related or Valve-related [22].

According to this study, procedure-related failure may be due to rupture of a shortened chord at the site of insertion into the papillary muscle, suture dehiscence of annuloplasty ring or leaflet repair site or incomplete initial repair. On-the-other-hand, valve-related failure is associated with progression of native valve disease (rupture, elongation of untreated chords), endocarditis or postoperative leaflet retraction. At redo surgeries, they reported that among MVr of dMVD patients, 70% of repair failures were procedure-related and in MVr of rMVD patients, 87% of repair failures were valve-related. Therefore, procedure-related failure is predominant in repair of dMVD whilst valve-related failure is more common in repair of rMVD. They also reported the interval between initial repair and redo surgery to be shorter in dMVD than in rMVD.

**Conclusion.** Surgery for mitral regurgitation (MR) has evolved since its inception six decades ago. The surgical techniques have gone from valve repair to valve replacement, back to valve repair and now shifting towards percutaneous/transcatheter procedures. The need for the best treatment in terms of durability, accessibility, cost-effectiveness has led to this evolution. Valve repair plus annuloplasty with a pericardial is a promising technique that will yield wonderful results if duly researched. Nonetheless, we are still far away from the PERFECT treatment that every cardiac-surgeon will agree to. This emphasizes the importance of continuous improvement on existing methods and innovation of more techniques.

### Literature

1. Ariel B., Brigitte S., Paul A., Philippe M., Jean-Noel F. Cost-effectiveness of mitral valve repair versus replacement by biologic or mechanical prosthesis // *Ann Thorac Surg* 2013. №95. P. 98–104.
2. Bhudia S.K., McCarthy P.M., Smedira N.G., Lam B.K., Rajeswaran J., Blackstone E.H. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings // *Ann Thorac Surg*. 2004. №77. P. 1598–1606.
3. Block P.C. Percutaneous transcatheter repair for mitral regurgitation // *J Interv Cardiol*. 2006. №19. P. 547–551.
4. Bolling S.F., Pagani F.D., Deeb G.M., Bach D.S. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998. №115. P. 381–386.
5. Brinster D.R., Unic D., D'Ambra M.N. Midterm results of the edge-to-edge technique for complex mitral valve repair // *Ann Thorac Surg*. 2006. №81. P. 1612–1617.
6. Carpentier A.F., Lessana A., Relland J.Y. The "physioring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty // *Ann Thorac Surg* 1995. №60. P. 1177–1185.
7. Castro L.J., Moon M.R., Rayhill S.C. Annuloplasty with flexible or rigid ring does not alter left ventricular systolic performance, energetics or ventricular-arterial coupling in conscious, closed-chested dogs // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993. №105. P. 643–659.
8. Chauvaud S., Fuzellier J.F., Berrebi A. Long term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency // *Circulation*. 2001. №104. P. 2-5.
9. Choi-Keung N., Joachim N., Christian P., Otmar P., Johannes A., Herbert F., Peter H. Valvuloplasty with glutaraldehyde-treated autologous pericardium in patients with complex mitral valve pathology // *Ann Thorac Surg* 2001. №71. P. 78–85.
10. Choure A.J., Garcia M.J., Hesse B., Sevensma M., Maly G., Greenberg N.L., Borzi L., Ellis S., Tuzcu E.M., Kapadia S.R. In vivo analysis of the anatomical relationship of coronary sinus to mitral annulus and left circumflex coronary artery using cardiac multidetector computed tomography: implications for percutaneous coronary sinus mitral annuloplasty // *J Am Coll Cardiol*. 2006. №48. P. 1938–1945.
11. Cohn L.H., Couper G.S., Aranki S.F., Rizzo R.J., Kinchla N.M., Collins J.J.Jr. Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994. №107. P. 143–151.
12. Cohn L.H., DiSesa V.J., Couper G.S. Mitral valve repair for myxomatous degeneration and prolapse of the mitral valve. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989. №98. P.987–993.
13. David T.E., Armstrong S., Sun Z., Daniel L. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease // *Ann Thorac Surg* 1993. №56. P. 7–14.
14. David T., Burns R., Bacchus C. Mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendinae // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984. №88. P. 718–725.
15. David T.E., Feindel C.M., Armstrong S., Sun Z. Reconstruction of the mitral anulus. A ten-year experience // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995. №110. P. 1323–1332.
16. Deloche A., Jebara V.A., Relland J.Y., Chauvaud S., Fabiani J.N., Perier P. Valve repair with Carpentier techniques: the second decade // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990. №99. P. 990–1002.
17. Detaint D., Sundt T.M., Nkomo V.T. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements // *Circulation*. 2006. №114(4). P. 265–272.
18. Dreyfus G., Serraf A., Jebara V.A. Valve repair in acute endocarditis // *Ann Thorac Surg* 1990. №49. P. 706–711.

19. Gillinov A.M., Blackstone E.H., Alaulaqi A.. Outcomes after repair of the anterior mitral leaflet for degenerative disease // *Ann Thorac Surg*. 2008. №86. P. 708–717.
20. Gillinov A.M., Blackstone E.H., Nowicki E.R. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008. №135. P. 885–893.
21. Gillinov A.M., Cosgrove D.M., Lytle B.W., Taylor P.C., Stewart R.W., McCarthy P.M. Reoperation for failure of mitral valve repair // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997. №113. P. 467–475.
22. Gillinov A.M., Cosgrove D.M., Blackstone E.H., Diaz R., Arnold J.H., Lytle B.W., Smedira N.G., Sabik J.F., McCarthy P.M., Loop F.D. Durability of mitral valve repair for degenerative disease // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998. №116. P.734–743.
23. Gogbashian A., Sepic J., Soltész E.G., Nascimben L., Cohn L.H. Operative and long term survival of elderly is significantly improved by mitral valve repair // *Am Heart J*. 2006. №151. P. 1325–1333.
24. Hvass U., Tapia M., Baron F.. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation // *Ann Thorac Surg*. 2003. №75. P. 809–811.
25. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Barwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanovershelde J.L., Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *Eur Heart J*. 2003. №24. P. 1231–1243.
26. Jebara V.A., Mihaileanu S., Acar C., Brizard C., Grare P., Latremouille C., Chauvaud S., Fabiani J.N., Deloche A., Carpentier A. Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair: results of the sliding leaflet technique // *Circulation*. 1993. №88. P. 30–34.
27. Kalangos A., Christenson J.T., Beghetti M. Mitral valve repair for rheumatic valve disease in children: midterm results and impact of the use of a biodegradable mitral ring // *Ann Thorac Surg* 2008. №86. P. 161–168.
28. Lennart F.D., Olaf W., Niko N., Thomas G., Roland F., Hans-Joachim S. Mitral-valve repair without annuloplasty rings: results after repair of anterior versus posterior defects using polytetrafluoroethylene sutures for chordal replacement // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2000. №17. P. 206–212.
29. Lorusso R., Borghetti V., Totaro P., Parrinello G., Coletti G., Minzioni G. The double-orifice technique for mitral valve reconstruction: predictors of postoperative outcome. // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001. №20. P. 583–589.
30. Luk A., Jegatheeswaran A., David T.E. Redo mitral valve surgery: morphological features. // *Cardiovasc Pathol*. 2008. №17. P. 309–317.
31. Mack M.J. Coronary sinus in the management of functional mitral regurgitation: the mother lode or fool's gold? // *Circulation*. 2006. №114. P. 363–364.
32. Messas E., Bel A., Morichetti M.C., Carrion C., Handschumacher M.D., Peyrard S., Vilquin J.T., Desnos M., Bruneval P., Carpentier A., Menasche P., Levine R.A., Hagege A.A. Autologous myoblast transplantation for chronic ischemic mitral regurgitation // *J Am Coll Cardiol*. 2006. №47. P. 2086–2093.
33. Michael N., Thomas S., Akihiro I., Markus P., Maren S., Christian B. Elevated mitral valve pressure gradient after mitralclip implantation deteriorates long-term outcome in patients with severe mitral regurgitation and severe heart failure // *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017. №10. P. 931–939.
34. Mihaileanu S., Marino J.P., Chauvaud S., Perier P., Forman J., Vissoat J., Julien J., Dreyfus G., Abastado P., Carpentier A. Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair (Carpentier's technique): proposed mechanisms of disease // *Circulation*. 1988. №78. P. 78–84.
35. Mohty D., Orszulak T.A., Schaff H.V. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse // *Circulation*. 2001. №104. P. 1–7.
36. Moon M.R., Miller D.C., Moore K.A. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis // *Ann Thorac Surg*. 2001. №71. P. 1164–1171.
37. Nielsen S.L., Timek T.A., Lai D.T. Edge-to-edge mitral repair: tension on the approximating suture and leaflet deformation during acute ischemic mitral regurgitation in the ovine heart // *Circulation*. 2001. №104. P. 29–35.
38. Paul W.M. Fedak, Patrick M. McCarthy, Robert O. Bonow. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair // *Circulation*. 2008. №117. P. 963–974. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.107.702035.
39. Perier P., Stumpf J., Götz C., Lakew F., Schneider A., Clausnizer B. Valve repair for mitral regurgitation caused by isolated prolapse of the posterior leaflet // *Ann Thorac Surg*. 1997. №64. P. 445–450.
40. Rappaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease // *Am J Cardiol*. 1975. №35. P. 221–227.
41. Rassi Jr. A., Crawford M.H., Richards K.L., Miller J.F. Differing mechanisms of exercise flow augmentation at the mitral and aortic valves // *Circulation*. 1988. №77. P. 543–551.
42. Ryomoto M., Mitsuno M., Yamamura M. Is physiologic annular dynamics preserved after mitral valve repair with rigid or semirigid ring? // *Ann Thorac Surg*. 2014. №97. P. 492–497.

43. Salati M., Scorfani R., Santoli C. Posterior pericardial annuloplasty: a physiologic correction? // *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991. №5. P. 226–229.
44. Schiavone W.A., Cosgrove D.M., Lever H.M., Stewart W.J., Salcedo E.E. Long-term follow-up of patients with left ventricular out low tract obstruction after Carpentier ring mitral annuloplasty // *Circulation.* 1988. №78. P. 60–65.
45. Schoen F.J., Tsao J.W., Levy R.J. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses: implications for the mechanism of bioprosthetic tissue mineralization // *Am J Pathol.* 1986. №123. P. 134–145.
46. Scrofani R., Moriggia S., Salati M., Fundaro P., Danna P., Santoli C. Mitral valve remodelling: long-term results with posterior pericardial annuloplasty // *Ann Thorac Surg.* 1996. №61. P. 895–899.
47. Smedira N.G., Selman R., Cosgrove D.M., McCarthy P.M., Lytle B.W., Taylor P.C. Repair of anterior leaflet prolapse: chordal transfer is superior to chordal shortening // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996. №112. P. 287–292.
48. Spoor M.T., Geltz A., Bolling S.F. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair // *Circulation.* 2006. №114. P.67–71.
49. Stefano B., Alfredo G.C., Jacopo G., Umberto P., Massimiliano M., Sacha M., Enkel K., Mattia G. Mitral valve repair for degenerative disease: is pericardial posterior annuloplasty a durable option? // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2003. №23. P. 552–559.
50. Tayfun A., Petar R., Aleksandra M., Andreas S., Selami D., Ulf Abdel-Rahman., Anton M. Seven years' experience with suture annuloplasty for mitral valve repair // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006. №131. P. 99–106. DOI:10.1016/j.jtcvs.2005.07.060.
51. Tibayan F.A., Rodriguez F., Langer F., Zasio M.K., Bailey L., Liang D., Daughters G.T., Ingels N.B.Jr, Miller D.C. Does septal-lateral annular cinching work for chronic ischemic mitral regurgitation? // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004. №127. P. 654–663.
52. Tribouilloy C., Enriquez-Sarano M., Schaff H. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications // *Circulation.* 1999. №99. P. 400–405.
53. Ueno T., Sakata R., Iguro Y. New surgical approach to reduce tethering in ischemic mitral regurgitation by relocation of separate heads of the posterior papillary muscle // *Ann Thorac Surg.* 2006. №81. P. 2324–2325.
54. Valentino B., Marco C., Carla S., Diego D., Pasquale T., Giuseppe C., Marco P., Roberto L. Biological versus prosthetic ring in mitral-valve repair: enhancement of mitral annulus dynamics and left-ventricular function with pericardial annuloplasty at long term // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000. №17. P. 431–439.
55. Wan S., Lee A.P., Jin C.N., Wong R.H., Chan H.H., Ng C.S., Wan I.Y., Underwood M.J. The choice of mitral annuloplastic ring—beyond “surgeon’s preference” // *Ann Cardiothorac Surg.* 2015. №4(3). P. 261–265. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.01.05.
56. Yu S., Yukikatsu O., Michihiro N., Tadaaki K., Mitsuru Y., Takashi M., Naoto F., Yasunobu K. Late results of mitral valve repair with glutaraldehyde-treated autologous pericardium // *Ann Thorac Surg.* 2013. №95. P. 2000–2006.

## References

1. Ariel B, Brigitte S, Paul A, Philippe M, Jean-Noel F. Cost-effectiveness of mitral valve repair versus replacement by biologic or mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:98-104.
2. Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG, Lam BK, Rajeswaran J, Blackstone EH. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1598-606.
3. Block PC. Percutaneous transcatheter repair for mitral regurgitation. *J Interv Cardiol.* 2006;19:547-51.
4. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopath. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:381-6.
5. Brinster DR, Unic D, D’Ambra MN. Midterm results of the edge-to-edge technique for complex mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1612-7.
6. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY. The "physioring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1177-85.
7. Castro LJ, Moon MR, Rayhill SC. Annuloplasty with flexible or rigid ring does not alter left ventricular systolic performance, energetics or ventricular-arterial coupling in conscious, closed-chested dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:643-59.
8. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A. Long term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104:2-5.
9. Choi-Keung N, Joachim N, Christian P, Otmar P, Johannes A, Herbert F, Peter H. Valvuloplasty with glutaraldehyde-treated autologous pericardium in patients with complex mitral valve pathology. *Ann Thorac Surg* 2001;71:78-85.

10. Choure AJ, Garcia MJ, Hesse B, Sevensma M, Maly G, Greenberg NL, Borzi L, Ellis S, Tuzcu EM, Kapadia SR. In vivo analysis of the anatomical relationship of coronary sinus to mitral annulus and left circumflex coronary artery using cardiac multidetector computed tomography: implications for percutaneous coronary sinus mitral annuloplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1938-45.
11. Cohn LH, Couper GS, Aranki SF, Rizzo RJ, Kinchla NM, Collins JJr. Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:143-51.
12. Cohn LH, DiSesa VJ, Couper GS. Mitral valve repair for myxomatous degeneration and prolapse of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:987-93.
13. David TE, Armstrong S, Sun Z, Daniel L. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 1993;56:7-14.
14. David T, Burns R, Bacchus C. Mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendinae. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:718-25.
15. David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Reconstruction of the mitral annulus. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1323-32.
16. Deloche A, Jebara VA, Relland JY, Chauvaud S, Fabiani JN, Perier P. Valve repair with Carpentier techniques: the second decade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:990-1002.
17. Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation.* 2006;114(4):265-72.
18. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:706-11.
19. Gillinov AM, Blackstone EH, Alaulaqui A. Outcomes after repair of the anterior mitral leaflet for degenerative disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:708-17.
20. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:885-93.
21. Gillinov AM, Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, McCarthy PM. Reoperation for failure of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:467-75.
22. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, McCarthy PM, Loop FD. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:734-43.
23. Gogbashian A, Sepic J, Soltesz EG, Nascimben L, Cohn LH. Operative and long term survival of elderly is significantly improved by mitral valve repair. *Am Heart J.* 2006;151:1325-33.
24. Hvass U, Tapia M, Baron F. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:809-11.
25. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanovershelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian AA prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
26. Jebara VA, Mihaileanu S, Acar C, Brizard C, Grare P, Latremouille C, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Carpentier A. Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair: results of the sliding leaflet technique. *Circulation.* 1993;88:30-4.
27. Kalangos A, Christenson JT, Beghetti M. Mitral valve repair for rheumatic valve disease in children: midterm results and impact of the use of a biodegradable mitral ring. *Ann Thorac Surg* 2008;86:161-8.
28. Lennart FD, Olaf W, Niko N, Thomas G, Roland F, Hans-Joachim S. Mitral-valve repair without annuloplasty rings: results after repair of anterior versus posterior defects using polytetrafluoroethylene sutures for chordal replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2000;17:206-12.
29. Lorusso R, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, Coletti G, Minzioni G. The double-orifice technique for mitral valve reconstruction: predictors of postoperative outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:583-9.
30. Luk A, Jegatheeswaran A, David TE. Redo mitral valve surgery: morphological features. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17:309-17.
31. Mack MJ. Coronary sinus in the management of functional mitral regurgitation: the mother lode or fool's gold? *Circulation.* 2006;114:363-4.
32. Messas E, Bel A, Morichetti MC, Carrion C, Handschumacher MD, Peyrard S, Vilquin JT, Desnos M, Bruneval P, Carpentier A, Menasche P, Levine RA, Hagege AA. Autologous myoblast transplantation for chronic ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2086-93.
33. Michael N, Thomas S, Akihiro I, Markus P, Maren S, Christian B. Elevated mitral valve pressure gradient after mitraclip implantation deteriorates long-term outcome in patients with severe mitral regurgitation and severe heart failure. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2017;10:931-9.
34. Mihaileanu S, Marino JP, Chauvaud S, Perier P, Forman J, Vissoat J, Julien J, Dreyfus G, Abastado P, Carpentier A. Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair (Carpentier's technique): proposed mechanisms of disease. *Circulation.* 1988;78:78-84.
35. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapsed. *Circulation.* 2001;104:1-7.
36. Moon MR, Miller DC, Moore KA. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1164-71.



37. Nielsen SL, Timek TA, Lai DT. Edge-to-edge mitral repair: tension on the approximating suture and leaflet deformation during acute ischemic mitral regurgitation in the ovine heart. *Circulation*. 2001;104:29-35.
38. Paul WM, Fedak, Patrick M, McCarthy, Robert O, Bonow. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation*. 2008;117:963-74. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.107.702035.
39. Perier P, Stumpf J, Götz C, Lakew F, Schneider A, Clausnizer B. Valve repair for mitral regurgitation caused by isolated prolapse of the posterior leaflet. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:445-50.
40. Rappaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35:221-7.
41. Rassi JrA, Crawford MH, Richards KL, Miller JF. Differing mechanisms of exercise flow augmentation at the mitral and aortic valves. *Circulation*. 1988;77:543-51.
42. Ryomoto M, Mitsuno M, Yamamura M. Is physiologic annular dynamics preserved after mitral valve repair with rigid or semirigid ring? *Ann Thorac Surg*. 2014;97:492-7.
43. Salati M, Scorfani R, Santoli C. Posterior pericardial annuloplasty: a physiologic correction? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5:226-9.
44. Schiavone WA, Cosgrove DM, Lever HM, Stewart WJ, Salcedo EE. Long-term follow-up of patients with left ventricular out low tract obstruction after Carpentier ring mitral annuloplasty. *Circulation*. 1988;78:60-5.
45. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses: implications for the mechanism of bioprosthetic tissue mineralization. *Am J Pathol*. 1986;123:134-45.
46. Scrofani R, Moriggia S, Salati M, Fundaro P, Danna P, Santoli C. Mitral valve remodelling: long-term results with posterior pericardial annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:895-9.
47. Smedira NG, Selman R, Cosgrove DM, McCarthy PM, Lytle BW, Taylor PC. Repair of anterior leaflet prolapse: chordal transfer is superior to chordal shortening. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:287-92.
48. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair. *Circulation*. 2006;114:67-71.
49. Stefano B, Alfredo GC, Jacopo G, Umberto P, Massimiliano M, Sacha M, Enkel K, Mattia G. Mitral valve repair for degenerative disease: is pericardial posterior annuloplasty a durable option? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2003;23:552-9.
50. Tayfun A, Petar R, Aleksandra M, Andreas S, Selami D, Ulf Abdel-Rahman., Anton M. Seven years' experience with suture annuloplasty for mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:99-106. DOI:10.1016/j.jtcvs.2005.07.060.
51. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Ingels NBJr, Miller D.C. Does septal-lateral annular cinching work for chronic ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:654-63.
52. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99:400-5.
53. Ueno T, Sakata R, Iguro Y. New surgical approach to reduce tethering in ischemic mitral regurgitation by relocation of separate heads of the posterior papillary muscle. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:2324-5.
54. Valentino B, Marco C, Carla S, Diego D, Pasquale T, Giuseppe C, Marco P, Roberto L. Biological versus prosthetic ring in mitral-valve repair: enhancement of mitral annulus dynamics and left-ventricular function with pericardial annuloplasty at long term. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000;17:431-9.
55. Wan S, Lee AP, Jin CN, Wong RH, Chan HH, Ng CS, Wan IY, Underwood MJ. The choice of mitral annuloplastic ring—beyond “surgeon’s preference”. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(3):261-5. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.01.05.
56. Yu S, Yukikatsu O, Michihiro N, Tadaaki K, Mitsuru Y, Takashi M, Naoto F, Yasunobu K. Late results of mitral valve repair with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:2000-6.

---

**Библиографическая ссылка:**

Ибн Сидики А., Лишук А.Н., Файбушевич А.Г., Иванов Д.В. Возможности кардиохирурга по замене митрального клапана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-10.pdf> (дата обращения: 13.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16436. \*

**Bibliographic reference:**

Ibn Sidiki A, Lishuk AN, Faibushevich AG, Ivanov DV. Vozmozhnosti kardiohirurga po zamene mitral'nogo klapana [A cardiac surgeon's perspective of mitral valve repair]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 June 13];1 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16436.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОРИСТОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА**

П.В. ТРУШИН, С.Г. ШТОФИН, В.А. ГОЛОВНЕВ

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
ул. Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия*

**Аннотация.** В этой статье будет рассмотрен хронический остеомиелит. Было проведено клинико-экспериментальное исследование для того, чтобы оценить целесообразность хирургического вмешательства в качестве метода лечения хронического остеомиелита. Для этого была проведена пластика постостеомиелитической полости при помощи мелкогранулированного пористого никелида титана. Участниками эксперимента стали 30 собак, для которых смоделировали костную полость титана. У 20 подопытных костную полость заполнили мелкогранулированным никелидом титана, для 10 собак костную крошку из подвздошной кости поместили в костную полость. Участниками клинической части стали 83 человека, 55 больным провели хирургическую операцию, в результате которой выполнили пластику костной полости при помощи мелкогранулированного никелидного титана и секвестрэктомии. Результаты проведенных операций свидетельствуют о том, что мелкогранулированный никелидный титан показал большую эффективность в сравнении с методом костной крошки, больные быстрее шли на поправку и спустя 3 месяца у них полностью сформировался костный органотипичный регенерат. В результате исследования было установлено, что данный метод лечения заболевания показал высокую эффективность в начале реабилитационного периода. На основании полученных результатов можно сделать заключение, что использование гранулированного никелида титана – это перспективный метод лечения, который позволит решить проблемы людей с патологиями скелета. Клинические результаты исследования показали высокую эффективность метода и отсутствие рецидива развития хронического остеомиелита у 95 % подопытных на весь период проведения эксперимента.

**Ключевые слова:** остеомиелит, никелид титана, пластика.

**RESULTS OF USE OF POROUS TITANIUM NICKELIDE IN THE TREATMENT  
OF CHRONIC OSTEOMYELITIS**

P.V. TRUSHIN, S.G. STOFIN, V.A. GOLOVNEV

*FSBEI of HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia,  
Red Prospect Str., 52, Novosibirsk, 630091, Russia*

**Abstract.** The article is devoted to the problem of chronic osteomyelitis. To assess the effectiveness of the surgical treatment of patients with chronic osteomyelitis by the method of post-osteomyelitis plastics with a finely granular porous titanium nickelide, a clinical and experimental study was conducted. The experimental part consisted of 30 animals (dogs), which were modeled by plastics of bone cavities, of which 20 animals were filled with a bone cavity of fine-grained titanium nickelide, 10 animals were placed into a cavity of bone iliac bone of a dog. The clinical part included 83 patients with chronic osteomyelitis, of which 55 patients underwent the original single-stage sequestrectomy and plasty of the residual bone cavity with finely granulated titanium nickelide. The results of an experimental study showed that when using finely granulated titanium nickelide compared with bone chips, the formation of bone organotypic regenerate was accelerated by 3 months. The clinical study revealed the clinical and radiological efficacy of this method of treatment in the early rehabilitation period and with long-term follow-up. The authors concluded that nickel titanium in granules is a promising material and can be applied in skeletal pathology, and its clinical effects were characterized by the absence of recurrence of chronic osteomyelitis in 95% of patients during the observation period.

**Keywords:** osteomyelitis, titanium nickelide, bone grafting.

**Актуальность.** Хроническим остеомиелитом (ХО) называются патологии, вызывающие нарушения костной системы. Проявляется заболевание как самостоятельными очагами воспаления, так и нарушениями во всем организме. Учитывая то, что большая часть больных находится в возрасте 30-40 лет, данную проблему можно отнести, скорее, к социальным, а не к медицинским. Из общего количества патологий хронический остеомиелит наблюдается у 3-6,5% пациентов. Несмотря на это, болезнь лидирует среди всех осложнений после хирургических вмешательств при лечении закрытых переломов [1, 2]. Ежегодно количество зарегистрированных случаев заболеваемости ХО лишь возрастает. Основная осо-

бенность данной патологии – продолжительное и прогрессирующее течение. Также ей свойственна устойчивость к медикаментозной терапии и высокая вероятность возникновения рецидива [3]. Количество больных, поступающих в стационар с такой проблемой, в последние годы увеличилось до 34% [3]. На данном этапе нет единого метода, позволяющего оценить эффективность лечения, в том числе и удаление пораженных костных тканей. Хирурги во всем мире считают [3, 5], что наиболее рациональным будет радикальное хирургическое воздействие на воспаленный участок. Данная методика получила название секвестрэктомии. Выполняют ее в 4 этапа. удаляется гной вместе с омертвевшими тканями. Затем секвестральная полость очищается от гранул. Затем изымают склерозированную секвестральную капсулу. Результатом этой операции должно стать появление участков костной ткани, которые снабжаются кровью. Третий этап – вскрытие костномозгового канала. Во время данной манипуляции пониже и выше очага воспаления выполняется раскрытие просвета этого канала. Завершающий этап состоит в обработке полости. Можно отметить схожесть этого этапа с пластической операцией. Принципы у них одинаковы. Бывают и рецидивы этого заболевания даже после выполненной операции. Так происходит в 3,2-20,6 процентов случаев, когда выполняется хирургическая операция. Если же делается пластика, при которой используется мышечный лоскут, возможно 3,8-28,5 процентов осложнений. Методика пластической операции с использованием кожно-надкостнично-костного лоскута дает 3,9-31,3 процентов возможных осложнений. Если пластическая операция выполняется методом свободной костной пластики – в 4,9-38,4 процентов случаев [3]. Практикуется применение биологических, минеральных, синтетических материалов. С их помощью происходит заполнение секвестральных полостей. Однако указанные материалы организмом нередко распознаются как инородные тела [4–6]. По вышеприведенным результатам можно судить о недостаточной результативности используемых методик. Следовательно – требуется разработка иных методик, позволяющих успешно замещать остаточную костную полость в случае ХО. Стоит отметить уникальность свойств предложенного нового класса сверхэластичного пористого материала, в основе которого находится никелид титана: высокий уровень совместимости с организмом, хорошие физико-химические показатели, по своим свойствам близкие к параметрам человеческой кости, высокие показали антикоррозийной стойкости. Помимо этого, данный материал не выделяет токсины и канцерогены, его можно стерилизовать, он имеет такую же структуру, как костная ткань, обладает высокой проницаемостью и смачиваемостью. В порах никелида хорошо прорастают ткани организма, это позволяет сформировать единую связь между костью и имплантатом [6]. Благодаря этому, искусственный материал и человеческая кость могут долго оставаться в человеческом организме, и он не будет их отторгать. Такое качество позволило применять искусственно созданные материалы из предложенного сплава в пораженном костном ложе. Основной компонент сплава – никелид титана. Цель выполненного исследования – изучение для последующего сравнения регенерации костей у наблюдаемых животных. Данные животные с целью эксперимента подверглись пластике костной полости. Она проводилась с помощью гранул с никелидом титана. Также им выполнили свободную костную пластику. Оценена результативность рассмотренной методики для лечения лиц, страдающих ХО.

**Материалы и методы исследования.** Решить поставленные задачи в эксперименте на животных стало возможным благодаря оцениванию итогов ряда исследований, проведенных на подопытных собаках. Дополнительно были изучены итоги реконструктивных вмешательств у больных с ХО. Это были хирургические вмешательства, в ходе которых использовалась особая методика на основе мелкогранулированного никелида титана. Так, было выполнено обязательное требование по соблюдению регламента работы с животными, участвующими в эксперименте. Анализ скорости возобновления костной ткани у подопытных осуществлялся после 2-х хирургических вмешательств. В ходе первой операции в полость была введена раскрошенная кость. Инновационный метод был основан на внедрении особого материала. Речь идет о мелких гранулах никелидного титана. В 1-й группу вошло два десятка подопытных. У них в большеберцовой кости сформировали полость. После ее заполнили гранулами никелида титана с пористой структурой. Во вторую группу вошло 10 животных. У них полость была заполнена костной крошкой. Ее получили из подвздошной кости каждого животного. Оценка итогов данного эксперимента проводилась поэтапно. Ее выполняли в 1-й, 2-й, 3-й месяцы, прошедшие после хирургической операции.

*Клиническая часть.* Изучалась группа из 83 пациентов, страдающих ХО, в которую вошли люди возрастом 17-60 лет, средний возраст испытуемых составил 37,1 год. В данной группе наблюдалось 20 лиц женского пола и 63 – мужского. Секвестрэктомию с последующей пластикой костной полости была выполнена 55 больным. Они составили экспериментальную группу. При пластике использовались гранулы никелида титана. В сравнительной группе находились 28 человек. При лечении пациентов этой группы был использован классический метод. Проведение секвестрэктомии завершалось дренированием полости. Затем ее промывали на протяжении 2-х недель. Все пациенты, принявшие участие в исследовании страдали ХО в фазе обострения. Также часть пациентов имела 2 и больше секвестральных полостей (табл. 1).

Область распространения патологии у обследуемых пациентов, страдающих остеомиелитом в хронической форме

Расположение очага поражения	Экспериментальная группа (n=55)		Сравнительная группа (n=28)	
	абс.	в % - х	абс.	в %-х
в бедренной кости	15	24	7	25
в большеберцовой кости	24	44	12	42,9
в плечевой кости	4	8	2	7,1
в пяточной кости	4	8	2	7,1
в малоберцовой кости	2	4	2	7,1
в таранной кости	2	4	2	7,1
в ногтевой фаланге пальца кисти	2	4	0	0
в лучевой кости	2	4	1	3,7

У пациентов заболевание длилось от 3 месяцев до 13 лет. В группу не вошли люди, у которых имелся неконсолидированный перелом и ложный сустав, возникшие на фоне ХО. При формировании групп учитывался возраст, пол пациентов, срок и течение болезни, где локализуется очаг воспаления, сколько было ранее операций. Благодаря этому можно получить более точные результаты исследования.

*Клиническая форма костной патологии.* Шестидесяти двум больным диагностировали посттравматический остеомиелит в хронической форме. Следовательно, общее количество составило 75,4% от всей группы. У остальных (21 человек или 22,6%), был выявлен хронический гематогенный остеомиелит. В тех случаях, когда у больных был диагностирован травматический ХО, причиной стала перенесенная ранее травма, (%). В случаях посттравматического остеомиелита причиной развития заболевания послужила травма: открытый и закрытый переломы кости в 10 и 26 (49,0%) случаях соответственно, по поводу которых в анамнезе выполнены операции остеометаллоосинтеза, что можно расценивать как послеоперационный остеомиелит. Причиной развития остеомиелита, который возникает после получения травмы, у пяти пациентов стало неправильное лечение. Почти всем пациентам уже проводились хирургические вмешательства, показанные из-за осложнений. Исключение составили только 2 человека, которым данное оперативное вмешательство было проведено в первый раз. В стационар поступили 21 человек в экстренном порядке и 34 человека в плановом порядке. Среди тех, кто поступил в экстренном порядке, 11 человек находились в тяжелом состоянии. У них были обширные остеомиелитические язвы, на дне которых была кость (площадь участка 20,3 см<sup>2</sup>). Средний объем секвестральных полостей был равен 18,6 см<sup>3</sup>. Комплексное обследование позволило получить объективную оценку состояния пациентов. Все больные сдали бактериологические анализы, прошли рентгенологическое, томографическое и морфологическое обследования, в том числе и фистулографию. Результаты бактериологического анализа показали, что у 81,1 % человек были выявлены бактерии: у 30 пациентов, (69,7% от общего количества) – *Staphylococcus aureus*; у 5 пациентов (11,6% от общего числа больных) – *Streptococcus haemolyticus*; у 4 пациентов (9,3% от общей числа) – *Pseudomonas aeruginosa*; 2 человека (4,7% от всех пациентов) – *E. coli*, а также аналогичное количество было с установленной смешанная флора *Enterococcus faecalis* + *Streptococcus pyogenes*. 27 пациентам провели операции. Во время них удалили свищи, провели секвестрэктомии с пластикой секвестральной полости. Это осуществлялось с помощью заполнения ее гранулами. Пациентам, которые поступили в клинику в экстренном порядке, врачи провели первоначальное вскрытие - создали дренаж и обеспечили промыванием раны. Все это длилось на протяжении 10 дней. Только после этого проводилась операция секвестрэктомии и полость заполнялась гранулами. На первом этапе хирургического вмешательства врачам пришлось удалить свищевые ходы вплоть до костной ткани. Если изменения затрагивали надкостницу, ее тоже удаляли. После этого проводилось вскрытие секвестральной коробки и удаление секвестров, которые имели гранулированные ткани. Затем выполняли тщательное удаление налета с полости. Это проводилось до тех пор, пока не появлялась кровь. После этого осуществляли промывание воспаленной полости с помощью антисептических веществ. Полость заполнялась сухими стерильными гранулами. Расчет количества наполнителя проводился таким образом, чтобы его доля составляла не менее 1/3 объема секвестральной полости. После того как все операции были выполнены, хирург наглухо зашивал рану, оставив при этом резиновый дренаж на 24 часа. После операции был назначен курс антибиотиков. С определенной периодичностью проводились перевязки. Применялись методы физиотерапии. Швы с раны снимали через две недели после хирургического вмешательства. После заживления осуществлялась гипсовая иммобилизация конечности. Она ставилась в физиологическое положение на полтора месяца. Комитет по биомедицинской этике больницы № 25 в Новосибирске одобрил это исследование. Перед началом исследования все пациенты дали свое согласие. Это было оформлено в письменной форме. Обработку статистической информации проводили с помощью ва-

риационных методов Фишера-Стьюдента. Программной частью стал пакет офисных приложений *Microsoft Excel 7.0*. Он использовался для определения средней арифметической ( $M$ ), погрешности ( $m$ ), отклонения ( $\sigma$ ). При помощи вышеуказанного критерия удалось установить достоверность отличия исследования ( $t$ ) и определить уровень вероятности ( $p$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Практические исследования показали следующие итоги. Рентгенологическое исследование продемонстрировало, что у собак, которые входили в 1 группу, в области эпифиза большой берцовой кости визуально прослеживались гранулы металла, а также куски материи. В контрольных группах возле кости со временем была замечена капсула. У подопытных из 1 группы спустя один месяц после проведения хирургического вмешательства с трудом проводилось удаление гранул из полости. Для данного процесса пришлось даже повредить кость. Между частями кости у подконтрольной группы была найдена рыхлая соединительная ткань. При помощи оптических приборов удалось установить, что на большеберцовой кости внутри гранул были сформированы клетки кости. Данная часть была окружена остеомукоидом. Ядра и базофильная цитоплазма обладали хорошо прослеживающимися контурами. В тонких костных балках появились анастомозы с хорошо заметными костными структурами, проросшими в порах имплантата. Спустя 3 месяца после хирургического вмешательства у собак, входящих в 1 группу, в зоне проведения вмешательства металлические гранулы были окружены костными балками, сформировался анастомоз. Далее были проведены макроскопические исследования. Они показали, что у особей, входящих в подопытную группу, в зоне кости были выявлены гранулы. Эти гранулы плотно спаялись с материнским ложем и костными балками. Было установлено еще несколько особенностей. К примеру, между гранулами никелида титана и возле них была сформирована здоровая кость балочного строения. На ней остались следы перестройки. Таким образом, были заметны кривые линии склеивания и большое количество остеобластов. Для определенных частей было характерно развитие лакун. Также там прослеживалось наличие остеокласты. Было заметно формирование костного мозга миелоидного строения между костными балками. При этом не было четкой границы между материнским ложем и только что сформированной костью. Сформированная совокупность имела единую структуру. В ее состав входили металлические гранулы и кость. У 2-й группы животных через 3 месяца после проведения операции в полости эпифиза образовалась простая кость, которая обладала балочным строением. Она формировалась на базе остеокластической резорбции костных фрагментов с коллагеновыми фибриллами и остеонидным веществом. На основании этого можно сделать заключение, что собаки из первой группы прошли реабилитацию быстрее, у них быстро сформировалась зрелая костная ткань и полностью была заполнена полость, где удалили инфицированные ткани. Развитие стволовых клеток костного мозга, а также создание новой ткани было вызвано несколькими факторами. Этого удалось достичь благодаря необходимой температуре и индивидуальным действием никелида титана. В том месте, где располагались гранулы имплантата, была образована зрелая кость. Она обладала структурой, которая была близка к матричной кости. Процесс создания и разрастания костной ткани осуществлялся сразу между всеми элементами наполнения. Он проводился в виде отдельных ядер. Области образования в последующем разрастались. Они создавали новую систему, заполняя собой все пространство [7]. В состав новообразованной структуры входила губчатая ткань. Данная ситуация случилась спустя 2 месяца после хирургического вмешательства. В наиболее удаленной от связующей зоны области, были выявлены части грубой волокнистой костной ткани. К концу 3 месяца практически везде произошло окончательное формирование костной ткани. После окончания итогового периода структурный рисунок в порах остался неизменным.

Проведение клинического исследования у пациентов. На 5 день после оперативного вмешательства у пациентов были замечены такие симптомы: отек в месте проведения операции (76%), боль там, где было проведено вмешательство (60%). При этом у подконтрольной группы данные симптомы были замечены меньше, чем у второй группы – 89,3 и 85,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). У больных обеих групп сразу после проведения хирургического вмешательства операции возникли осложнения. Появление гноя в ране было установлено у 2 больных (8%), гематома появилась у 1 больного (4%) – эти осложнения возникли у подопытной группы. В группе сравнения были следующие показатели: 4 (14,3%) – нагноение и 2 (7,1%) пациентов – гематома, также у 3 было отмечено отмирание тканей. В результате того что у некоторых пациентов была большая площадь поражения и тканей не хватало, чтобы полностью закрыть дефект, возникали осложнения, перечисленные выше. Устранить их удалось посредством удаления свищевого хода и правильно назначенной медикаментозной терапии. Получается, что меньше осложнений было в группе наблюдения, чем сравнения. Во время выписки все пациенты чувствовали себя хорошо. По заживлению первичного натяжения в группе наблюдения были такие показатели – 23 человека, что составило 92% от общего количества. В группе сравнения характеристики были несколько иными – 19 человек, что составило 67,9% от общего количества. При плановом поступлении продолжительность послеоперационного периода у пациентов из группы наблюдения была – 11,6 дней. Если рассмотреть людей, которые поступили в экстренном порядке, то здесь показатель был – 17,7 койко-дней. Подобные данные существуют и для группы сравнения. Они оказались следующими 14,8 и 23,6 койко-дней соответственно. Последующие результаты вмешательства оценивались спустя четыре месяца – пять лет. Для

людей из группы наблюдения распространенной оказалась такая ситуация – при ощупывании пациент не испытывал боли. Ткани в месте прощупывания были плотные, поверхность кости гладкая. На ней отсутствовали дефекты. У одного человека был появился свищ в районе шва. Для группы сравнения были характерны следующие результаты: некоторая болезненность в конечностях – 4 (14,3%), развитие свищей – 5 (17,9%), незначительная отечность тканей – 5 (17,9%). Для каждой группы было проведено рентгенологическое исследование, но для пациентов из группы наблюдения оно было более тщательное. Для этой группы было характерно наличие периостальной костной реакции в зоне деструкции, причем это касалось всех пациентов, эндоскопическая реакция – у 23 (92%). В группе сравнения периостальная реакция была выявлена у 24 человек (85,7%), а эндоскопическая – у 10 (35,7%). Спустя 60 дней после хирургического вмешательства все больные из группы наблюдения прошли рентгенологическое обследование, которое показало незначительную тень от имплантата, при этом можно было заметить снижение четкости контура. С каждым месяцем тень с краев дефекта только росла и спустя полгода полностью сформировалась нормальная кость, которая со временем не менялась. Спустя 6 месяцев в группе сравнения ни у одного пациента не возникло облитерации кости. В последствии рецидивов у пациентов из группы наблюдения выявлено не было, это говорит о высокой эффективности новейшего метода лечения ХО. Оперативное вмешательство позволило полностью восстановить функции конечностей. Повторное проявление заболевания в группе сравнения возникли у 3 больных, что составляет 10,7% случаев от общего количества.

**Заключение.** На базе клинического опыта следует подвести определенные итоги. Применение метода лечения с помощью пластической операции и заполнения полости гранулами, которые сделаны из никелида титана, имеет массу положительных сторон (особенно, если сравнивать это с обыкновенной методикой лечения). Данная технология снижает количество осложнений. После хирургического вмешательства она позволяет быстрее восстановиться. В более короткие сроки происходит восстановление костного дефекта, уменьшается количество повторно возникающего заболевания. Данное исследование говорит о том, что перспективным способом лечения костной патологии является пористый никелид титана в гранулах. Его можно использовать для лечения не только ХО, но и других проблем. Формирование костного органотипичного регенерата при помощи гранул металла происходило на 3 месяца быстрее, чем при использовании иных методов. Использование данного материала позволяет сократить время на восстановление, снять воспаление в костной ткани, уменьшить время оперативного вмешательства и повысить эффективность лечения хронического остеомиелита.

### Литература

1. Альходжаев С.С., Жанкин Б.А., Толаматов Б.Б., Джаксыбаев М.Н. Хронический остеомиелит // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. № 3-1. С. 253–254.
2. Альходжаев С.С., Абуджазар У.М., Джаксыбаев М.Н., Жанкин Б.А., Килыбаев А.К., Зуби Ю.Х., Ешметова М.К., Асымжанов Р.А. Хронический остеомиелит и его клинико – иммунологическая характеристика // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 1 С. 46–48.
3. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шишацкая Е.И., Зуев А.П. Хронический остеомиелит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы) //Московский хирургический журнал. 2014. № 2(36). С. 50–53 .
4. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Под ред. Гюнтера В.Э. Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2014. 342 с.
5. Iryanov Yu.M., Kiryanov N.A., Strelkov N.S., Dyuryagina O.V. Treatment of cavitary bone defects under implantation of the mesh structures made of titanium nickelide // Medical News of North Caucasus. 2017. №12(2). P. 152–156. URL: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12043>
6. Shegolev M.B., Shtofin A.S., Golovnev V.A., Trushin P.V., Golovnev A.V. Application of porous titanium nickelide for treatment of patients with chronic osteomyelitis // Medical News of North Caucasus. 2017. №12(3). P. 281–284. URL: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12098>.

### References

1. Al'hodzhaev SS Zhankin BA, Tolamatov BB, Dzhaksybaev MN. Hronicheskiy osteomielit [Chronic osteomyelitis]. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2016;3-1:253-4. Russian.
2. Al'hodzhaev SS, Abudzhazar UM, Dzhaksybaev MN, Zhankin BA, Kilybaev AK, Zubi JuH, Eshmetova MK, Asymzhanov RA. Hronicheskiy osteomielit i ego kliniko – immunologicheskaja harakteristika [Chronic osteomyelitis and its clinical and immunological characteristics]. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2014;1:46-8. Russian.
3. Vinnik JS, Markelova NM, Shishackaja EI, Zuev AP. Hronicheskiy osteomielit: diagnostika, lechenie i profilaktika (obzor literatury [Chronic osteomyelitis: diagnosis, treatment and prevention (review of the literature)]. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal. 2014;2(36):50-3. Russian.

4. Biosovmestimye materialy s pamjat'ju formy i novye tehnologii v medicine [Biocompatible materials with shape memory and new technologies in medicine]. Pod red. Gjuntera VJe. Tomsk: Izd-vo «NPP MIC»; 2014. Russian.

5. Iryanov YM, Kiryanov NA, Strelkov NS, Dyuryagina OV. Treatment of cavitory bone defects under implantation of the mesh structures made of titanium nickelide. Medical News of North Caucasus. 2017;12(2):152-6. Available from: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12043>

6. Shegolev MB, Shtofin AS, Golovnev VA, Trushin PV, Golovnev AV. Application of porous titanium nickelide for treatment of patients with chronic osteomyelitis. Medical News of North Caucasus. 2017;12(3):281-4. Available from: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12098>.

---

**Библиографическая ссылка:**

Трушин П.В., Штофин С.Г., Головнев В.А. Результаты использования пористого никелида титана при лечении хронического остеомиелита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-11.pdf> (дата обращения: 17.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16397. \*

**Bibliographic reference:**

Trushin PV, Stofin SG, Golovnev VA. Rezul'taty ispol'zovanija poristogo nikelida titana pri lechenii hronicheskogo osteomielita [Results of use of porous titanium nickelide in the treatment of chronic osteomyelitis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 17];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16397.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТЕРАПИИ У КЛИЕНТОВ ЦЕНТРОВ  
ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ  
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

В.А. АГАРКОВ\*, С.А. БРОНФМАН\*\*, Д.И. ГОЛОВАНОВА\*\*\*

\* *ФГБУН Институт психологии РАН, ул. Ярославская, д. 13, корп. 1, г. Москва, 129366, Россия*

\*\* *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ,  
ул. Малая Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

\*\*\* *Фонд поддержки инновационных программ «Образование и наука»,  
пер. Б. Левшинский, д. 17, г. Москва, 119034, Россия*

**Аннотация.** Учет ожиданий пациентов от психотерапии важен для повышения эффективности психотерапевтических интервенций. Формирование и поддержание психотерапевтического (рабочего) альянса, особенно в начале психотерапии, зависят от согласованности между ожиданиями пациента и тем набором технических средств и коммуникативным стилем, которые предлагает психотерапевт, а также уровнем фрустрации, возникающим у пациента в терапевтическом сеттинге. Ожидания пациента, в свою очередь, зависят от особенностей динамики расстройства и внутренней картины болезни. В исследовании проанализированы представления об эффективности психотерапевтических интервенций у клиентов центров психологической помощи и пациентов отделения пограничных расстройств психиатрического стационара г. Москвы. В исследовании применялась батарея опросников (*SCL-90-R*, *NEO-FFI* и др.). Для оценки ожиданий пациентов от психотерапии использовалась версия *P1* опросника *PEX*. Анализ профиля ожиданий групп пациентов показал значимые различия по шкалам «Катарсис», «Защита» и «Ориентация внутрь». Выявлено, что у клиентов Центров психологической помощи более позитивные ожидания в отношении интервенций, направленных на работу с внутренними процессами, и они менее позитивно оценивают «защитные» интервенции, чем пациенты отделений пограничных расстройств. Проанализированы также профили психопатологии и личностных черт пациентов обеих групп. Проведен корреляционный анализ зависимости представлений от психотерапии от уровня и характера психопатологии, а также особенностей личностных черт.

**Ключевые слова:** представления о психотерапии, ожидания от психотерапии, опросник психотерапевтических ожиданий и психотерапевтического опыта, психопатология, личностные черты, эффективность психотерапии.

**EXPECTATIONS TOWARDS EFFECTIVENESS OF PSYCHOTHERAPY AMONG THE CLIENTS  
OF COUNSELLING CENTERS AND PATIENTS OF A PSYCHIATRIC WARD**

V.A. AGARKOV\*, S.A. BRONFMAN\*\*, D.I. GOLOVANOVA\*\*\*

\* *Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Yaroslavl Str., 13, Bldg. 1, Moscow, 129366, Russia*

\*\* *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Malaya Trubetskaya Str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia*

\*\*\* *Fund for support of innovative programs "Education and science",  
Great Levshinsky Line, 17, Moscow, 119034, Russia*

**Abstract.** Taking into account patients' beliefs or expectations towards efficacy of psychotherapeutic interventions is very important for reduction the rate of drop-outs as well as for the increasing efficacy of psychotherapy. Establishing and maintaining of therapeutic alliance, especially in the beginning of treatment, depend on convergence between patient's expectations, the set of therapeutic tools, which is used by therapist and therapist's style of communication, and frustration level in therapeutic setting. Patient's expectations in their turn depend on the internal picture of disease (or explanatory model of disease) and dynamics of his or her psychopathology. In this study we analyze expectations towards efficacy of psychotherapeutic interventions among clients of Moscow counselling centers (CC) and patients of psychiatric ward (PW). The patients of PW got following diagnoses: adjustment, somatoform, anxiety, and affective disorder. The battery of the methods included adapted Russian version of following questionnaires: *SCL-90-R*, *PEX-P1*, and *NEO-FFI*. The version *P1* of the *PEX* questionnaire was used to assess patients' expectations towards psychotherapy. The analysis of the expectations profiles of both groups has revealed statistically significant differences concerning *PEX-P1* scales "Catharsis", "Defense" and "Inward Orientation". CC clients demonstrate more positive attitude towards self-exploration and they are more negative towards "defensive" strategies in comparison with PW patients. We also analyze psycho-



pathology and personality profiles of both groups. We get correlations between PEX-P1 scales and parameters of SCL-90-R and NEO-FFI.

**Keywords:** expectations towards psychotherapy, social and medical adaptation, questionnaire of psychotherapeutic expectations and psychotherapeutic experience, psychopathology, efficacy of psychotherapy.

**Введение** Формирование и поддержание терапевтического альянса, особенно в начале лечения, зависят от согласованности между ожиданиями пациента и тем набором технических средств, коммуникативным стилем, которые предлагает психотерапевт, а также уровнем фрустрации, который возникает у пациента в терапевтическом сеттинге [14, 17, 22, 24]. Ожидания пациента, в свою очередь, зависят от особенностей динамики расстройства [10, 16, 17] и внутренней картины болезни [4, 6].

Содержание понятия «ожидания пациента от психотерапии» зависит от позиции автора [2, 18, 19, 20, 21, 26]. Некоторые авторы относят к ожиданиям пациента его уверенность относительно положительного результата или эффективности психотерапевтических интервенций в решении его проблем при обращении к конкретному терапевту и выборе того или иного вида терапии. Другие авторы относят к ожиданиям дотерапевтические представления клиента о том, что представляют собой и как осуществляются терапевтические процедуры, в чем состоят роли терапевта и клиента, какова продолжительность сессии и терапии. Мы выделяем четыре аспекта в содержании понятия «представления о психотерапии»: 1) внешние параметры психотерапевтического процесса (частота и продолжительность сессий, источники и правила оплаты терапии и т.д.); 2) роль психотерапевта, включая его коммуникативный паттерн и внешний облик; 3) собственная роль пациента в психотерапии; 4) интуитивное знание и/или более или менее отрефлексированные идеи о том, что будет для него полезным и в какой именно помощи он нуждается в данный момент.

Ожидания пациентов детерминированы факторами, относящимися к разным аспектам опыта, которые необходимо учитывать: культурный, социально-психологический, интерперсональный и индивидуальный [2, 5, 12].

**Цель исследования** – сравнение представлений о психотерапии у клиентов специализированных центров оказания психологической помощи и пациентов отделения пограничных расстройств психиатрического стационара.

**Материалы и методы исследования.** *Выборка.* В исследовании приняли участие:

Клиенты специализированного центра психологической помощи (ЦПП) ( $n=63$ ; мужчин – 12 чел. (19%), женщин – 52 чел. (81%)). Возраст испытуемых от 17 до 53 лет (средний возраст 30,5 лет).

Пациенты отделений пограничных расстройств психиатрической клиники (ОПР) ( $n=92$ ); валидными были признаны 85 протоколов (возраст:  $M=47.6$  ( $SD=11.2$ ), 27 мужчин, 58 женщин). Диагноз каждого пациента, поставленный лечащим врачом, уточнялся при выписке. Все пациенты были разделены на 7 групп на основании полученных диагнозов [8]: группа 1 (расстройства зрелой личности,  $F6x.x$ ,  $n=4$ , возраст  $M=52.0$  ( $SD=11.5$ ), 1 мужчина, 3 женщины); группа 2 (расстройства адаптации  $F43.2x$ ,  $n=12$ , возраст  $M=48.7$  ( $SD=11.1$ ), 4 мужчин, 8 женщин); группа 3 (соматоформные расстройства  $F45.x$ ,  $n=12$ , возраст  $M=51.5$  ( $SD=9.0$ ), 3 мужчин, 9 женщин); группа 4 (тревожные расстройства  $F40-41.x$ ,  $n=8$ , возраст  $M=43.1$  ( $SD=11.3$ ), 3 мужчин, 5 женщин); группа 5 (аффективные расстройства  $F3x.x$ ,  $n=16$ , возраст  $M=45.5$  ( $SD=11.8$ ), 4 мужчин, 12 женщин); группа 6 (шизоаффективные расстройства  $F25.x$ ,  $n=8$ , возраст  $M=43.0$  ( $SD=10.7$ ), 3 мужчин, 4 женщин); группа 7 (органические психические расстройства  $F0x.x$ ,  $n=26$ , возраст  $M=48.5$  ( $SD=11.9$ ), 9 мужчин, 17 женщин). Для дальнейшего анализа были выбраны клинические группы 2, 3, 4 и 5 ( $n=48$ ) [8].

*Методы.* Опросник психотерапевтических ожиданий и психотерапевтического опыта (*The Psychotherapy Expectations and Experiences Questionnaire, PEX*) предназначен для оценки ожиданий как пациента, так и терапевта, их опыта совместной работы в терапии. Опросник разработан шведскими психологами Дэвидом Клинтоном и Рольфом Занделом, (перевод на русский язык и адаптация русскоязычной версии – В.А. Агарков и соавт. [1, 23]).

В исследовании использовался русскоязычный вариант опросника *PEX-P1*, предназначенного для оценки ожиданий пациентов от психотерапии. В инструкции к этой форме опросника пациентов просят оценить в преддверии терапии (или гипотетической ситуации начала терапии), в какой степени для них могут быть полезны те или иные интервенции. *PEX* состоит из 50 пунктов.

Все пункты опросника группируются в пять шкал:

*Ориентация внутрь (Inward Orientation)* – интервенции, которые фокусируются на рефлексии, инсайте и понимании внутренних процессов, таких как: фантазии, воспоминания и сновидения; *Kатарсис (Catharsis)* – интервенции, которые фокусируются на выражении и разрядке подавленных мыслей, фантазий, аффектов; *Ориентация вовне (Outward Orientation)* – интервенции, которые фокусируются на директивных и практических техниках (тренинги, специальные упражнения) для работы с конкретными проблемами и симптомами; *Поддержка (Support)* – интервенции, которые фокусируются на использовании советов, сочувствия, поощрения и т.п.; *Защитные тенденции (Defense)* – интервенции, которые фо-

кусируются на избегании конфронтации с нежелательными или тревожными действиями, мыслями, эмоциями.

Шкалы «Внутренняя Ориентация» и «Катарсис» также могут быть объединены в шестую шкалу, служащую для оценки выраженности тенденции исследования внутреннего мира («*Self-Exploration*»). Кроме того, вычисляется общий интегральный показатель «Плацебо» как среднее значение по всем пунктам опросника. Значения по индексу «Плацебо» интерпретируют как общее отношение к психотерапии: при значениях «Плацебо» меньше 3 – негативное отношение к психотерапии в целом, при значениях больше 3 – положительное. При интерпретации результатов также учитывают соотношение шкалы «Защитные тенденции» и интегрального показателя «Плацебо». Если значения этой шкалы выше значений «Плацебо», то этот результат свидетельствует о неготовности респондента к психотерапии. Для таких пациентов, скорее всего, более предпочтительным будет выбор психофармакологического лечения и/или психообразовательная интервенция прежде рекомендации пройти личную психотерапию.

*Опросник NEO-FFI.* Опросник *NEO-FFI (NEO Five-Factor Inventory)* состоит из 60-пунктов и представляет собой сокращенную версию опросника *NEO PI-R* [9, 17]. Опросник был переведен на русский язык в Институте психологии РАН, где М.В. Бодуновым и С.Д. Бирюковым проводилась работа по его адаптации. В состав *NEO-FFI* входят следующие шкалы или компоненты: *N* (Нейротизм), *E* (Экстраверсия), *O* (Открытость опыту), *A* (Уживчивость) и *C* (Сознательность). Адаптация и стандартизация опросника была проведена на кафедре психологии, педагогики и организации работы с кадрами Академии управления МВД России на выборке объемом 1250 человек [7, 9].

*Опросник SCL-90-R* [11] предназначен для оценки симптоматического статуса у широкого спектра индивидов: как у здоровых лиц, так и у больных общего профиля и индивидов с психическими (психосоматическими) и неврологическими расстройствами [11]. Опросник состоит из 90 пунктов, ответы на вопросы даются по пятибалльной порядковой шкале. Вопросы *SCL-90-R* сгруппированы в следующие субшкалы, отражающие основные психопатологические синдромы: *Соматизация (Somatization)*; *Симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (Obsessive-Compulsive)*; *Межличностная чувствительность (Interpersonal Sensitivity)*; *Депрессия (Depression)*; *Тревожность (Anxiety)*; *Враждебность (Hostility)*; *Фобическая тревожность (Phobic Anxiety)*; *Паранойальное мышление (Paranoid Ideation)*; *Психотизм (Psychoticism)*; *Дополнительная шкала (Additional Items)*.

Для статистического анализа данных применялись: непараметрический критерий межгрупповых различий Манн-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, базовая статистика (средние величины, стандартные отклонения). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Выборки клиентов ЦПП и пациентов ОПР значимо отличаются по возрасту (ЦПП —  $M=32,0$ ;  $SD=8,94$ ; ОПР —  $M=47,4$ ;  $SD=10,98$ ). При это не обнаружено значимых корреляций между возрастом и показателями методики *PEX-PI*. Межгрупповой анализ между выборкой клиентов ЦПП и сводной выборкой пациентов СПК выявил значимые различия по (а) параметрам *PEX-PI* «Катарсис» ( $U=787,5$ ;  $p=0,000006$ ; ЦПП —  $M=2,7$ ;  $SD=0,81$ ; СПК —  $M=3,4$ ;  $SD=0,68$ ), «Защита» ( $U=1122,0$ ;  $p=0,015$ ; ЦПП —  $M=3,3$ ;  $SD=0,74$ ; СПК —  $M=2,9$ ;  $SD=0,65$ ) и «Ориентация внутрь» ( $U=1116,0$ ;  $p=0,013$ ; ЦПП —  $M=3,7$ ;  $SD=0,75$ ; СПК —  $M=3,3$ ;  $SD=0,79$ ); (б) шкале «Соматизация» *SCL-90-R* ( $U=857,0$ ;  $p=0,000073$ ; ЦПП —  $M=0,7$ ;  $SD=0,66$ ; СПК —  $M=1,3$ ;  $SD=0,77$ ); (в) по шкалам *NEO-FFI* «Уживчивость» ( $U=225,5$ ;  $p=0,0000001$ ; ЦПП —  $M=16,9$ ;  $SD=13,51$ ; СПК —  $M=43,7$ ;  $SD=12,03$ ), «Сознательность» ( $U=406,5$ ;  $p=0,0000001$ ; ЦПП —  $M=21,4$ ;  $SD=8,73$ ; СПК —  $M=38,3$ ;  $SD=12,50$ ), «Нейротизм» ( $U=1101,5$ ;  $p=0,014$ ; ЦПП —  $M=78,0$ ;  $SD=14,74$ ; СПК —  $M=71,8$ ;  $SD=13,35$ ) и «Открытость опыту» ( $U=1148,0$ ;  $p=0,030$ ; ЦПП —  $M=48,3$ ;  $SD=11,17$ ; СПК —  $M=44,34$ ;  $SD=9,17$ ).

Отметка «3» является критической для интерпретации значений шкал *PEX-PI*. Так, если значения по шкале меньше трех, это истолковывается как негативное отношение пациента к данному классу интервенций. Интересно, что сопоставление профилей шкал *PEX-PI* (рис. 1) демонстрирует в некотором роде зеркальную конфигурацию для соотношения шкал «Катарсис» и «Защита» — клиенты ЦПП, в целом, позитивно оценивают полезность интервенций, включенных в рубрику «Катарсис» для решения своих психологических проблем, тогда как пациенты ОПР считают эти интервенции скорее неэффективными; и наоборот, клиенты ЦПП считают, что интервенции, описанные в пунктах опросника, сгруппированных в шкале «Защита», не принесут им пользы, тогда как у пациентов ОПР к ним положительное отношение. При этом, несмотря на достоверно значимые различия между группами по шкале «Ориентация внутрь», и клиенты ЦПП, и пациенты ОПР относятся к этим интервенциям умеренно положительно. Общее для профилей представлений об эффективности психотерапии для обеих групп является доминирование шкалы «Ориентация вовне», а также совпадение средних значений по показателю «Плацебо», которые можно истолковать как позитивную оценку эффективности психотерапии вообще для решения своих проблем [15, 16, 25].

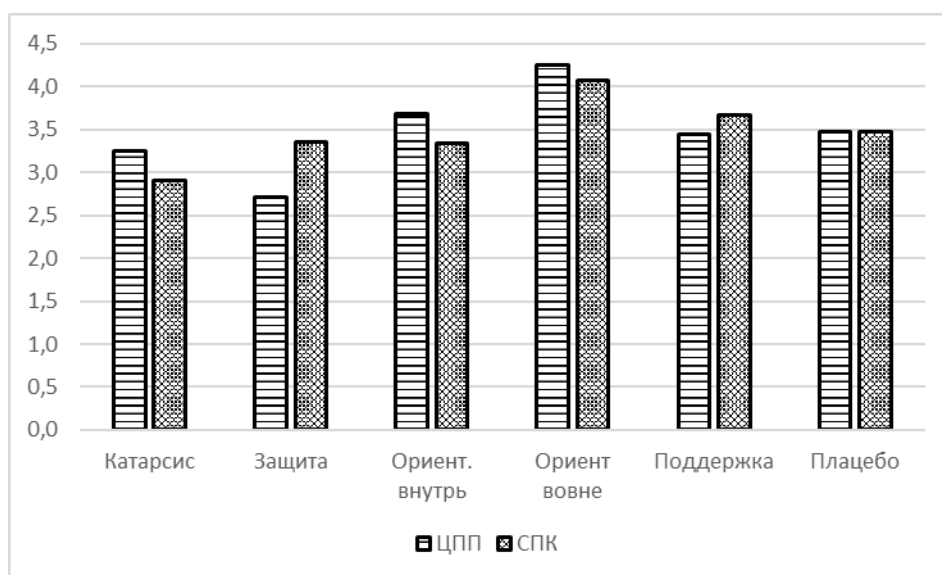


Рис. 1. Профиль представлений об эффективности психотерапии у клиентов психологического центра и пациентов психиатрического стационара (опросник *PEX-PI*)

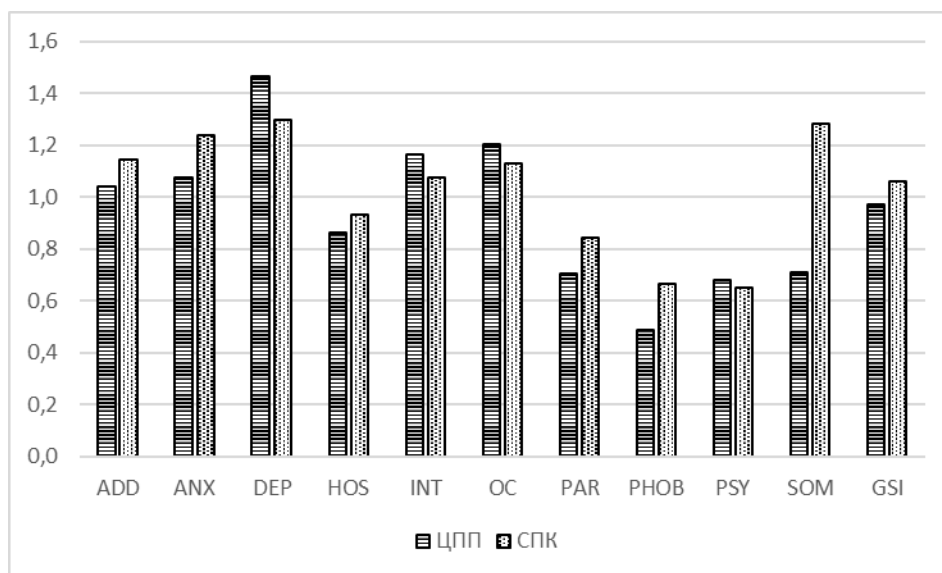


Рис. 2. Симптоматический профиль клиентов психологического центра и пациентов психиатрического стационара (Опросник *SCL-90-R*). *ADD* — «Дополнительная шкала», *ANX* — «Тревожность», *DEP* — «Депрессия», *HOS* — «Враждебность», *INT* — «Межличностная чувствительность», *OC* — «Симптомы обсессивно-компульсивного расстройства», *PAR* — «Паранойальное мышление», *PHOB* — «Фобическая тревожность», *PSY* — «Психотизм», *SOM* — «Соматизация»

Сравнительный анализ групп показал отсутствие значимых различий по шкалам *SCL-90-R*, измеряющими выраженность симптомов, за исключением шкалы «Соматизация». При этом ведущими шкалами профиля являются «Дополнительная шкала» (в которой приведены описания некоторых симптомов депрессии), «Депрессия», «Тревожность», «Межличностная чувствительность» и «Симптомы обсессивно-компульсивного расстройства». Анализ корреляционных зависимостей между показателями опросников *PEX-PI* и *SCL-90-R* показал следующие результаты. Для группы клиентов ЦПП обнаружено 48 положительных статистически ( $p=0,00014-0,03524$ ) и теоретически ( $r=0,27-0,46$ ) значимых коэффициентов корреляции. Этот результат может быть истолкован таким образом: для данной выборки выраженность психопатологической симптоматики является мотивирующим фактором поисков психологической помощи. Несколько иная картина наблюдается у пациентов ОПР. Для этой выборки обнаружено только 3 положительных (статистически и теоретически значимых) коэффициента корреляции между шкалой «Поддержка» опросника *PEX-PI* и шкалами *SCL-90-R*: «Симптомы

обсессивно-компульсивного расстройства» ( $r=0,34$ ;  $p=0,019$ ), «Фобическая тревожность» ( $r=0,35$ ;  $p=0,014$ ) и «Соматизация» ( $r=0,35$ ;  $p=0,016$ ). Ранее [3] было показано, что у пациентов с соматоформным расстройством, в отличие от пациентов с тревожными и аффективными расстройствами, а также с расстройствами адаптации, обнаружена отрицательная связь между выраженностью симптомов психопатологии и оценкой эффективности психотерапии; а для пациентов с соматоформными и с тревожными расстройствами характерно амбивалентное отношение к психотерапии. Это можно объяснить тем, что для внутренней картины болезни пациентов с соматоформным расстройством характерно убеждение в соматической, а не в психоэмоциональной природе собственных проблем, которые и вызывают симптомы тревоги и депрессии [13].

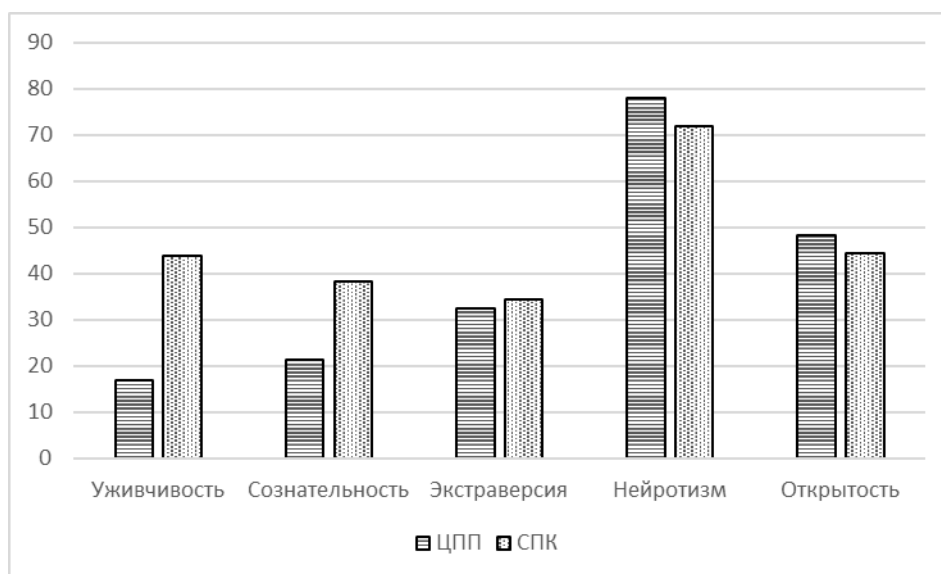


Рис. 3. Личностный профиль клиентов психологического центра и пациентов психиатрического стационара (Опросник *NEO-FFI*)

В профиле личностных черт обеих групп (рис. 3) доминирует черта нейротизма (более 70 T-баллов). Нейротизм отражает эмоциональную неустойчивость, склонность к преобладанию негативных эмоций (тревога, чувство вины, отвращение, грусть и т.п.). Кроме того, индивидам с высоким нейротизмом свойственна низкая стрессоустойчивость, низкий уровень адаптивности, заниженная самооценка. Корреляционный анализ показал статистически и теоретически значимые взаимосвязи между «Нейротизмом» и такими показателями *PEX-P1* как «Поддержка» ( $r=0,40$ ;  $p=0,0051$ ), «Ориентация вовне» ( $r=0,38$ ;  $p=0,0074$ ) и «Плацебо» ( $r=0,36$ ;  $p=0,012$ ). Иными словами, нейротизм, по-видимому, вносит положительный вклад в представления пациентов ОПР об эффективности психотерапии. При этом не обнаружено значимых корреляций между параметром «Нейротизм» и параметрами *PEX-P1* для группы клиентов ЦПП. Однако анализ выявил значимые (статистически и теоретически) корреляции между шкалой «Открытость опыту» *NEO-FFI* и шкалой «Ориентация внутрь» *PEX-P1* ( $r=0,31$ ;  $p=0,015$ ) для группы клиентов ЦПП. Эта группа также демонстрирует более высокие показатели по данной шкале, по сравнению с группой ОПР. Повышение по шкале «Открытость опыту» интерпретируется как большая осведомленность относительно своих чувств (в противоположность соматизации), склонность к символическому мышлению, использованию метафор, тенденция поступать в соответствии со своими потребностями и представлениями.

Любопытно, что при достаточно высокой степени совпадений профилей психопатологической симптоматики, индивиды, ищущие помощи в психиатрическом стационаре, и те, кто приходит на индивидуальную психотерапию, демонстрируют значимые отличия в профиле личностных черт. Хотя абсолютные значения по шкалам «Уживчивость» и «Сознательность» невелики (менее 50), различия между группами по этим показателям довольно значительны: среднее значение по этим шкалам группы пациентов ОПР превосходит таковые для группы ЦПП более чем на 2 SD. Повышение по шкале «Уживчивость» отражает склонность к тому, чтобы находиться рядом с другими людьми, помогать им, а также стремление к избеганию конфликтов в отношениях, участию в коллективных мероприятиях. Индивиды с высоким уровнем сотрудничества часто готовы идти на компромисс даже в ущерб своим интересам. Повышенные значения по шкале «Сознательность» характерны для индивидов, которые любят порядок, стремятся к следованию моральным принципам, нормам и правилам поведения, даже если это кажется пустой формальностью. Они редко чувствуют себя полностью раскованными и не

позволяют дать волю чувствам; это согласуется с тем, что в представлении пациентов ОНР интервенции, направленные на «катарсис», выражение подавленных и/или табуированных чувств, фантазий и мыслей, не являются эффективными.

**Заключение.** Приведенные в статье данные исследований подтверждают гипотезы о зависимости представлений об эффективности психотерапии от выраженности психопатологии и личностных черт. Исследования в этой области необходимо проводить на систематической основе, так как полученные данные помогут выстроить индивидуализированную стратегию оказания психологической помощи, а также имплементации специализированных видов психотерапии в психологических центрах и психиатрических стационарах.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке ОГиОН РФФИ, проект № 18-013-00999*

### Литература

1. Агарков В.А., Бронфман С.А., Михеева Н.Д., Сулимов С.Ю. Исследование ожиданий пациентов от психотерапии: адаптация русскоязычной версии опросника PEX- P1 // Академический журнал Западной Сибири. 2011. № 3. С. 35–36.
2. Агарков В.А., Бронфман С.А. Ожидания пациентов от психотерапии // Психическое здоровье. 2013. №8. С. 52–60.
3. Агарков В.А. Бронфман С.А. Представления об эффективности психотерапии у пациентов психиатрического стационара // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 79–87. DOI: 10.12737/article\_5947d0b8195a92.65391286
4. Карвасарский Б.Д. Психотерапия: учеб. для вузов. Изд. 2-е, перераб. СПб.: Питер, 2002. 672 с.
5. Краснов В.Н. Охрана психического здоровья - общая ответственность // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, вып. 2. С. 5–6.
6. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. 4-е изд. М.: Медицина, 1977. С. 37–52.
7. Марьин М.И., Петров В.Е., Касперович Ю.Г., Поздняков В.М., Котенев И.О. Психологическое обеспечение работы с руководящими кадрами органов внутренних дел: Методическое пособие. М.: ГУК МВД России, 2003. 211 с.
8. Международная классификация болезней (10-й) пересмотр. Классификация психических и поведенческих расстройств. Всемирная организация здравоохранения. Россия. Спб., 1994.
9. Радюк О.М. "Большая пятерка" личностных особенностей. II Международный съезд Ассоциации когнитивно-поведенческой психотерапии: сборник научных статей. Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. С. 92–104.
10. Соколова Е.Т. Психотерапия: теория и практика. М.: Издательский центр "Академия", 2010. 368 с.
11. Тарабрина Н.В., Агарков В.А. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised SCL-90-R). Психология посттравматического стресса / под ред. Тарабриной Н.В. М.: Когито-Центр, 2007.
12. Татарников М.А. Общественная оценка медицинской помощи населению Московской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2003. №1. С. 7–11.
13. Хадарцев А.А., Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.
14. Berg A.L., Sandahl Ch., Clinton D. The relationship of treatment preferences and experiences to outcome in generalized anxiety disorder (GAD) // Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice 2008. № 81(3). P. 247–259.
15. Bragesjö M., Clinton D., Sandell R. The credibility of psychodynamic, cognitive and cognitive-behavioural psychotherapy in a randomly selected sample of the general public // Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice. 2004. №77. P. 297–307.
16. Clarkin F.J., Fonagy P., Gabbard G.O., editors. Psychodynamic psychotherapy for personality disorders. A Clinical handbook. Washington, London: American Psychiatric Publishing, 2010.
17. Clinton D. Why do eating disorder patients drop out? // Psychotherapy and Psychosomatic. 1996. №65(1). P. 29–35.
18. Clinton D., Bjorck C., Sohlberg S., Norring, C. Patient satisfaction with treatment in eating disorders: Cause for complacency or concern? // European Eating Disorders Review. 2004. Vol. 12. P. 240–246.
19. Frövenholt J., Bragesjö M., Clinton D., Sandell R. How do experiences of psychiatric care affect the perceived credibility of different forms of psychotherapy? // Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice. 2007 №80. P. 205–215.

20. Riedel-Heller S.G., Matschinger H., Angermeyer M.C. Mental disorders who and what might help? Help-seeking and treatment preferences of the lay public // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2005. № 40(2). P. 167–174.
21. Rosen A. Client preferences: An overview of the literature // *The Personnel and Guidance Journal* 1967. № 45(8). P. 785–789.
22. Saltzman C., Luetgert M.J., Roth C.H. Formation of Therapeutic Relationships: Expectancies During the Initial Phase of Psychotherapy as Predictors of Treatment Duration and Outcome // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1976. Vol. 44, Issue 4. P. 267–273.
23. Sandell R., Clinton D., Frövenholt J., Bragesjö M., Credibility clusters, preferences, and helpfulness beliefs for specific forms of psychotherapy // *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 2011. № 84(3).
24. Swift J., Callahan J. Early Psychotherapy Processes: An Examination of Client and Trainee Clinician Perspective Convergence // *Clinical Psychology and Psychotherapy*. 2009. № 16. P. 228–236.
25. Swift J.K., Callahan J.L. The Impact of Client Treatment Preferences on Outcome: A Meta-Analysis // *Journal of Clinical Psychology*. 2009. № 65(4). P. 368–381.
26. Van H.L., Dekker J., Koelen J., Kool S., Van Aalst G., Hendriksen M., Peen J., Schoevers R. Patient preference compared with random allocation in short-term psychodynamic supportive psychotherapy with indicated addition of pharmacotherapy for depression // *Psychotherapy Research*. 2009. № 19(2). P. 205–212.

### References

1. Agarkov VA, Bronfman SA, Miheeva ND, Sulimov SJu. Issledovanie ozhidaniy pacientov ot psihoterapii: adaptacija russkojazychnoj versii oprosnika REH- R1 [Study of patients' expectations from psychotherapy: adaptation of the Russian version of the PEX-P1 questionnaire]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2011;3:35-6. Russian.
2. Agarkov VA, Bronfman SA. Ozhidaniya pacientov ot psihoterapii [Patients' expectations from psychotherapy]. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2013;8:52-60. Russian.
3. Agarkov VA. Bronfman SA. Predstavleniya ob jeffektivnosti psihoterapii u pacientov psihiatricheskogo stacionara [Ideas about the effectiveness of psychotherapy in patients of a psychiatric hospital]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2017;24(2):79-87. DOI: 10.12737/article\_5947d0b8195a92.65391286 Russian.
4. Karvasarskij BD. Psihoterapija: ucheb. dlja vuzov [Psychotherapy: studies. for universities]. Izd. 2-e, pererab. Sankt-Peterburg: Piter; 2002. Russian.
5. Krasnov VN. Ohrana psihicheskogo zdorov'ja - obshhaja otvetstvennost' [Mental health care - shared responsibility]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2001;11(2):5-6. Russian.
6. Lurija PA. Vnutrennjaja kartina boleznej i jatrogennye zabolevanija [Internal picture of diseases and iatrogenic diseases]. 4-e izd. Moscow: Medicina; 1977. Russian.
7. Mar'in MI, Petrov VE, Kasperovich JG, Pozdnjakov VM, Kotenev IO. Psihologi-cheskoe obespechenie raboty s rukovodjashhimi kadrami organov vnutrennih del [Psychological support of work with senior officials of internal affairs bodies: A methodological guide]: Metodicheskoe posobie. Moscow: GUK MVD Rossii; 2003. Russian.
8. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10-j) peresmotr [International Classification of Diseases (10th) revision. Classification of mental and behavioral disorders]. Klassifikacija psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. Rossija. Sankt-Peterburg; 1994. Russian.
9. Radjuk OM. "Bol'shaja pjaterka" lichnostnyh osobennostej. II Mezhdunarodnyj sezid Asociacii kognitivno-povedencheskoj psihoterapii: sbornik nauchnyh statej [Big Five" personality traits. II International Congress of the Association of cognitive-behavioral psychotherapy: a collection of scientific articles]. Sankt-Peterburg: SINJeL; 2016. Russian.
10. Sokolova ET. Psihoterapija: teorija i praktika [Psychotherapy: Theory and Practice]. Moscow: Izdatel'skij centr "Akademija"; 2010. Russian.
11. Tarabrina NV, Agarkov VA. Oprosnik vyrazhennosti psihopatologicheskogo simptomatiki (Simptom Check List-90-Revised SCL-90-R). Psihologija posttravmaticheskogo stressa [Questionnaire of severity of psychopathological symptoms (Simptom Check List-90-Revised SCL-90-R). Psychology of post-traumatic stress]. pod red. Tarabrinov NV. Moscow: Kogito-Centr; 2007. Russian.
12. Tatarnikov MA. Obshhestvennaja ocenka medicinskoj pomoshhi naseleniju Moskovskoj oblasti [Public assessment of medical care to the population of the Moscow region]. *Problemy social'noj gigeny, zdavoohranenija i istorii mediciny*. 2003;1:7-11. Russian.
13. Hadarcev AA, Hritinin DV Olejnikova MM, Mihajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psihosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v rehabilitologii (diagnostika i korrekcija) [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitology (diagnosis and correction)]: Monografija. Tula; 2003. Russian.

14. Berg AL, Sandahl Ch, Clinton D. The relationship of treatment preferences and experiences to outcome in generalized anxiety disorder (GAD). *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 2008;81(3):247-59.
15. Bragesjö M, Clinton D, Sandell R. The credibility of psychodynamic, cognitive and cognitive-behavioural psychotherapy in a randomly selected sample of the general public. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2004;77:297-307.
16. Clarkin FJ, Fonagy P, Gabbard GO, editors. *Psychodynamic psychotherapy for personality disorders. A Clinical handbook*. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2010.
17. Clinton D. Why do eating disorder patients drop out? *Psychotherapy and Psychosomatic*. 1996;65(1):29-35.
18. Clinton D, Bjorck C, Sohlberg S, Norring, C. Patient satisfaction with treatment in eating disorders: Cause for complacency or concern? *European Eating Disorders Review*. 2004;12:240-6.
19. Frövenholt J, Bragesjö M, Clinton D, Sandell R. How do experiences of psychiatric care affect the perceived credibility of different forms of psychotherapy? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2007;80:205-15.
20. Riedel-Heller SG, Matschinger H, Angermeyer MC. Mental disorders who and what might help? Help-seeking and treatment preferences of the lay public. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2005;40(2):167-74.
21. Rosen A. Client preferences: An overview of the literature. *The Personnel and Guidance Journal* 1967;45(8):785-9.
22. Saltzman C, Luetgert MJ, Roth CH. Formation of Therapeutic Relationships: Expectancies During the Initial Phase of Psychotherapy as Predictors of Treatment Duration and Outcome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1976;44(4):267-73.
23. Sandell R, Clinton D, Frövenholt J, Bragesjö M. Credibility clusters, preferences, and helpfulness beliefs for specific forms of psychotherapy. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 2011;84(3).
24. Swift J, Callahan J. Early Psychotherapy Processes: An Examination of Client and Trainee Clinician Perspective Convergence. *Clinical Psychology and Psychotherapy*. 2009;16:228-36.
25. Swift JK, Callahan JL. The Impact of Client Treatment Preferences on Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychology*. 2009;65(4):368-81.
26. Van HL, Dekker J, Koelen J, Kool S, Van Aalst G, Hendriksen M, Peen J, Schoevers R. Patient preference compared with random allocation in short-term psychodynamic supportive psychotherapy with indicated addition of pharmacotherapy for depression. *Psychotherapy Research*. 2009;19(2):205-12.

---

**Библиографическая ссылка:**

Агарков В.А., Бронфман С.А., Голованова Д.И. Представления об эффективности психотерапии у клиентов центров Психологической помощи и пациентов отделения пограничных психических расстройств // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-12.pdf> (дата обращения: 18.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16422. \*

**Bibliographic reference:**

Agarkov VA, Bronfman SA, Golovanova DI. Predstavlenija ob jeffektivnosti psihoterapii u klientov centrov Psihologicheskoy pomoshhi i pacientov otdelenija pogranichnyh psihicheskikh rasstrojstv [Expectations towards effectiveness of psychotherapy among the clients of counselling centers and patients of a psychiatric ward]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 June 18];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16422.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ  
ПРИ ВНЕДРЕНИИ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Е.А. КАЙЛНИЧ, И.В. ТАРАСЕНКО

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия, e-mail: tarivanvik@gmail.com*

**Аннотация.** В современных условиях весьма актуальным является проведение изучения совершенствования организации и повышение эффективности внедрения новых медицинских технологий в хирургическом торакальном стационаре. Одной из современных медицинских технологий является видеоторакоскопия и видеоассистированные оперативные вмешательства на органах грудной клетки, как в общей лечебной сети, так и в онкологии и во фтизиатрии. В работе проведен сравнительный ретроспективный анализ годовых отчетов отделений медицинских организаций Орловской области, оказывающих помощь пациентам с торакальной патологией за два периода – до внедрения видеоторакоscопии (2011-2013 гг.) и после её внедрения (2014-2016 гг.). В результате проведения модернизации здравоохранения в Орловской области приобретено новое диагностическое и лечебное оборудование, переоснащены операционные, внедрены видеоторакоscопические методы в хирургических торакальных отделениях. В следствие этого увеличилось количество оперативных вмешательств с использованием видеоторакоscопических технологий. В исследовании установлено достоверное снижение среднего койко-дня пребывания в стационаре после оперативного вмешательства с использованием видеоторакоscопических технологий в торакальном отделении Орловской областной клинической больницы ( $t=2,2$ ,  $p=0,04$ ) и достоверное сокращение сроков временной нетрудоспособности ( $t=2,4$ ,  $p=0,03$ ). Внедрение современных технологий и методов при организации и оказании медицинской помощи населению влечет за собой повышение медицинской, социальной и экономической эффективности здравоохранения.

**Ключевые слова:** организация медицинской помощи, торакальная хирургия, видеоторакоscопия.

**STUDYING THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE TO POPULATION AT INTRODUCING  
VIDEOTHORACOSCOPIC TECHNOLOGIES IN THE OREL REGION**

E.A. KAILANICH, I.V. TARASENKO

*Kursk State Medical University, K. Marx Sr., 3, Kursk, 305041, Russia  
e-mail: tarivanvik@gmail.com*

**Abstract.** In modern conditions, research on improving the organization and increasing the efficiency of introducing new medical technologies in a surgical thoracic hospital is relevant. One of the modern medical technologies is video-assisted thoracoscopy and video-assisted surgical interventions on the chest organs, both in the general medical network, and in oncology and phthisiology. A comparative retrospective analysis of the annual reports of departments of medical organizations of the Orel region, assisting patients with thoracic pathology for two periods - before the introduction of video thoracoscopy (2011-2013) and after its introduction (2014-2016) was carried out. As a result of the modernization of health care in the Orel region, new diagnostic and therapeutic equipment purchased, operating rooms were re-equipped, video-assisted thoracoscopic methods were introduced in the surgical thoracic departments. As a result, the number of surgical interventions using video-assisted thoracoscopic technologies has increased. The study found a significant decrease in the average hospital-day hospital stay after surgery using video-assisted thoracoscopic technologies in the thoracic department of the Orel Regional Clinical Hospital ( $t = 2.2$ ,  $p = 0.04$ ) and a significant reduction in the period of temporary disability ( $t = 2, 4$ ,  $p = 0.03$ ). The introduction of modern technologies and methods in the organization and provision of medical care to the population contribute to increase in the medical, social and economic efficiency of health care.

**Keywords:** organization of medical care, thoracic surgery, video-assisted thoracoscopy.

**Введение.** Основой повышения медико-социальной и экономической эффективности функционирования системы здравоохранения и качества оказания медицинской помощи населению является поиск, разработка, внедрение и рациональное использование современных технологий [5].

Развитие современной науки и медицинских технологий коснулось в последние 20 лет всех сфер медицины, в том числе и торакальной хирургии. В сочетании с новейшими технологиями и методами



малоинвазивного хирургического вмешательства, торакальная хирургия вышла на абсолютно новый уровень проведения операций на органах средостения и легких, которые раньше сопровождались повышенной травматичностью, риском кровопотери. Основная задача современной торакальной хирургии – это минимизация травматичности, максимальное сохранение жизнеспособности тканей, органов, максимально возможное быстрое восстановление нормального функционирования органов. Такие требования обусловлены исключительной жизненной важностью органов грудной полости: сердца, легких, дыхательных путей, аорты и ее крупных ветвей и т.д. Это достигается применением новейших технологий и разработок в оперативном вмешательстве: эндоскопия, видеоторакоскопия, медиастиноскопия и т.д. [1, 9].

*Видеоторакоскопия* – метод эндоскопического обследования, заключающийся в исследовании плевральной полости пациента с помощью специального инструмента – торакоскопа, вводимого через прокол стенки грудной клетки [10].

Применительно к здравоохранению определяются три типа эффективности: медицинскую; экономическую; социальную.

*Медицинская эффективность* – это степень достижения медицинского результата. В отношении одного конкретного больного это выздоровление или улучшение состояния здоровья, восстановление утраченных функций отдельных органов и систем. На уровне медицинских организаций и отрасли в целом медицинская эффективность измеряется множеством специфических показателей: удельный вес излеченных больных, уменьшение случаев перехода заболевания в хроническую форму, снижение уровня заболеваемости населения.

*Социальная эффективность* – это степень достижения социального результата. В отношении конкретного больного – это возвращение его к труду и активной жизни в обществе, удовлетворенность медицинской помощью. На уровне всей отрасли – это увеличение продолжительности предстоящей жизни населения, снижение уровня показателей смертности и инвалидности, удовлетворенность общества в целом системой оказания медицинской помощи.

*Экономическая эффективность* – это соотношение полученных результатов и произведенных затрат. Расчет экономической эффективности связан с поиском наиболее экономичного использования имеющихся ресурсов. Этот показатель является необходимым составляющим звеном в оценке функционирования системы здравоохранения в целом, отдельных ее подразделений и структур, а также экономическим обоснованием мероприятий по охране здоровья населения [3]. Анализ экономической эффективности в здравоохранении – это методология, позволяющая оценить стоимости одной единицы здоровья, получаемой тем или иным методом, или определить количество единиц здоровья, которые можно получить при инвестировании определенной суммы в технологию производства здоровья [2, 6-8].

Сегодня нет ни одного направления торакальной хирургии, где бы не выполнялись эндоскопические операции. Все торакоскопические операции можно разделить на диагностические и лечебные. Показания к диагностической торакоскопии: плеврит неясной этиологии; диссеминированные заболевания легкого; уточнение стадии рака легкого; лимфаденопатия средостения; нерезектабельные опухоли средостения; перикардит неясной этиологии. Лечебная торакоскопия показана при: спонтанном пневмотораксе; эмпиеме плевры; закрытой травме грудной клетки и проникающих ранениях груди; эхинококкозе легких; бронхоэктатической болезни; заболеваниях позвоночника и деформации грудной клетки; плантарном гипергидрозе; периферической доброкачественной опухоли легкого; субплевральной локализации солитарного метастаза; периферическом раке легкого I стадии (*T1-2N0M0*); доброкачественной опухоли средостения; генерализованной миастении; доброкачественных и злокачественных заболеваниях пищевода. Сфера применения торакоскопических операций постоянно расширяется, в настоящее время некоторые авторы выполняют сложные торакальные операции вплоть до бронхо- и ангиопластических лобэктомий, резекций пищевода. Противопоказания к торакоскопическим операциям принято делить на общие и местные. Общие противопоказания: острый инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения; некорригируемая коагулопатия; низкие дыхательные резервы, не позволяющие провести однолегочную вентиляцию. Местные противопоказания: облитерация плевральной полости [4].

Внедрение видеоторакоскопии в нашей стране началось с 1994 г., сначала в крупных медицинских центрах на федеральном уровне, и лишь потом, спустя два десятилетия данная методика стала доступна пациентом на региональном уровне. В Орловской области видеоторакоскопия стала широко применяться как в онкологии, фтизиатрии, так и в общей лечебной сети, начиная с 2013 г., когда после модернизации здравоохранения за предыдущие годы было приобретено необходимое оборудование, обучен медицинский персонал, стали внедряться современные технологии при оказании медицинской помощи населению.

**Цель исследования** – изучение организации медицинской помощи населению при внедрении видеоторакоскопических технологий в медицинских организациях Орловской области.

**Материалы и методы исследования.** В работе проведен сравнительный ретроспективный анализ годовых отчетов отделений медицинских организаций Орловской области, оказывающих помощь пациентам с торакальной патологией за два периода – до внедрения видеоторакоскопии (2011-2013 гг.) и после её внедрения (2014-2016 гг.). Изучены данные о стоимости одного койко-дня лечения, стоимости закон-

ченного случая, продолжительности лечения и длительности временной утраты трудоспособности пациентов с бронхолегочной патологией, медицинская помощь которым может оказываться с использованием видеоэндоскопических технологий. Оценку достоверности различий между парными зависимыми выборками проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Медицинская помощь населению Орловской области с торакальной патологией оказывается в следующих медицинских организациях: Бюджетном учреждении здравоохранения Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (ООКБ); Бюджетном учреждении здравоохранения Орловской области «Орловский онкологический диспансер» (ООД); Бюджетном учреждении здравоохранения Орловской области «Орловский областной противотуберкулезный диспансер» (ОПТД). В ООКБ имеется хирургическое торакальное отделение на 23 койки, оказывается помощь больным с различной патологией: открытой, закрытой, сочетанной травмой груди, острыми и хроническими заболеваниями легких и плевры, кровохарканием и легочным кровотечением, больным с острыми и затяжными пневмониями, осложненными развитием осумкованного плеврита, эмпиемы плевры, деструкцией легкого, с плевритами различной этиологии, опухолевыми процессами в легких и средостении, буллезной болезнью легких, осложнившейся спонтанным пневмотораксом, а также заболеваниями и повреждениями пищевода, диафрагмы, перикардитами и медиастенитами. В ООД имеется торакальное отделение на 29 коек для оказания помощи при онкологических заболеваниях легких, средостения, пищевода, желудка. В ОПТД имеется легочно-хирургическое отделение на 20 коек для оказания хирургической помощи при туберкулезе легких.

На первом этапе работы проведен анализ показателей деятельности за период 2011-2013 г. Установлено, что в торакальном отделении ООКБ пролечено 1828 человек, из них прооперировано – 732 пациента, средний койко-день составил 14,1, а стоимость одного койко-дня в стационаре по системе обязательного медицинского страхования составила 1500 рублей, средние сроки временной утраты трудоспособности оказались равными 22,5 календарных дня, при этом оперативных вмешательств с использованием видеоторакологии не было. В торакальном отделении ООД пролечено 1898 пациентов, из них прооперировано – 1109 пациентов, средний койко-день – 14,0, стоимость одного койко-дня в стационаре по системе обязательного медицинского страхования составила 1500 рублей, средние сроки временной утраты трудоспособности с учетом патологии составили 43,5 календарных дня, при этом оперативных вмешательств с использованием видеоторакологии не было. В легочно-хирургическом отделении ОПТД пролечено 463 пациентов, из них оперировано 220, средний койко-день с учетом патологии – 38,3, стоимость одного койко-дня не оценивалась, так как фтизиатрическая помощь оказывается за счет средств бюджетного финансирования, средние сроки временной утраты трудоспособности более 90 календарных дней, видеоторакологических операций не было.

На втором этапе работы проведен анализ показателей деятельности за период 2014-2016 гг. В торакальном отделении ООКБ пролечено 1958 человек, из них оперировано – 838 пациентом, видеоторакологических оперативных вмешательств проведено 105 за исследуемый период, средний койко-день при применении видеоторакологических технологий оказался равным 10,2. При этом с 2014 г. оплата по системе обязательного медицинского страхования стала производиться из расчета не стоимости одного койко-дня в стационаре, а по *клинико-статистическим группам* (КСГ) с учетом проведенного оперативного вмешательства – 51 995,94 руб., средние сроки временной утраты трудоспособности у пациентов после внедрения видеоторакологических операций составили 15,2 дня. В торакальном отделении ООД пролечено 1880 человек, из них оперировано – 988, видеоторакологических оперативных вмешательств – 92, средний койко-день при использовании видеоторакологических технологий составил 12,1, средние сроки временной утраты трудоспособности с учетом патологии 38,9 дней (не зависят от выполненного видеоторакологического вмешательства). В легочно-хирургическом отделении ОПТД – пролечено 382 пациентов, из них оперировано 165, с использованием видеоторакологических технологий – 68 пациентов, средний койко-день с учетом патологии составил 50,9 (не зависит от выполненного видеоторакологического вмешательства), стоимость одного койко-дня не оценивалась, так как фтизиатрическая помощь оказывается за счет средств бюджетного финансирования, средние сроки временной утраты трудоспособности более 95 дней.

На заключительном этапе работы был проведен сравнительный анализ показателей деятельности исследуемых медицинских организаций Орловской области за два периода – до внедрения видеоторакологии (2011-2013 гг.) и после внедрения (2014-2016 гг.). В исследовании установлено достоверное снижение среднего койко-дня пребывания в стационаре после оперативного вмешательства с использованием видеоторакологии в торакальном отделении ООКБ с 14,1 до 10,2 ( $t=2,2$ ,  $p=0,04$ ) и достоверное сокращение сроков временной нетрудоспособности с 22,5 до 15,2 календарных дня ( $t=2,4$ ,  $p=0,03$ ). При этом после внедрения видеоторакологических технологий и оплатой историй болезни по системе обязательного медицинского страхования с использованием клинико-статистических групп отмечается повышение оплаты за случай оперативного лечения: средний койко-день до внедрения ВТС составил 14,1,

оплата за этот срок из расчета 1500 руб. за сутки – 21150 руб., а при видеоторакоскопических методах – средний койко-день – 10,2, оплата за случай – 51 995,94 руб. В онкологической и во фтизиатрической практике ООД и ОПТД сроки госпитализации и соответственно длительность временной утраты трудоспособности не зависят от выполненных видеоторакоскопических и видеоассистированных оперативных вмешательств на органах грудной клетки.

**Заключение.** В настоящее время из всех современных направлений в торакальной хирургии видеоторакоскопия получила самое большое распространение, как в общей лечебной сети, так и в специализированных стационарах (онкология, фтизиатрия). Это связано со следующими преимуществами торакоскопических операций по сравнению с открытыми вмешательствами, выполненными торакотомным доступом: уменьшение хирургической травмы; уменьшение кровопотери; сокращение сроков госпитализации; снижение количества наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде; снижение частоты развития послеоперационных осложнений в виде пневмоний и нарушений ритма сердца; быстрая медицинская и социальная реабилитация; более высокое качество жизни; выраженная экономическая эффективность для медицинской организации. Таким образом, внедрение современных технологий и методов при организации и оказании медицинской помощи населению влечет за собой повышение медицинской, социальной и экономической эффективности здравоохранения.

### Литература

1. Возможности улучшения результатов оказания медицинской помощи при спонтанном пневмотораксе / Зайцев Д.А. [и др.] // Скорая медицинская помощь. 2015. Т. 16, № 3. С. 69–73.
2. Данишевский К.Д. Оценка экономической эффективности в здравоохранении // Медицина. 2015. Т. 3., № 2(10). С. 11–19.
3. Полунина Н.В. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: МИА, 2010. 544 с.
4. Торакоскопическая хирургия / Сигал Е.И. [и др.] М.: ИПК «Дом книги», 2012. 352 с.
5. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: МИА, 2013. 416 с.
6. Хадарцев А.А., Третьяков А.А., Китанина К.Ю. Зависимость экономических потерь от нездорового питания (краткий обзор литературы с 2000 по 2016 гг.) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-11.pdf> (дата обращения: 10.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16254.
7. Хадарцев А.А., Третьяков А.А., Гарунов А.Н. Региональная концепция финансирования здравоохранения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-12.pdf> (дата обращения: 11.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16255.
8. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Иванов Д.В., Прилепа С.А. Экономические потери от физической активности (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-6.pdf> (дата обращения: 24.09.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16235
9. Эндоскопическая торакальная хирургия: рук. для врачей / Шулуто А.М. [и др.]. М.: Медицина, 2006. 393 с.
10. Does size matter? A prospective analysis of 28-32 versus 36-40 French chest tube size in trauma / Inaba K., Lustenberger T., Recinos G. [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 72, №2. P. 422–427.

### References

1. Zajcev DA, et al. Vozmozhnosti uluchsheniya rezul'tatov okazaniya medicinskoj pomoshhi pri spontanom pnevmotorakse [The possibilities of improving the results of providing medical care for spontaneous pneumothorax]. Skoraja medicinskaja pomoshh'. 2015;16(3):69-73. Russian.
2. Danishevskij KD. Ocenka jekonomicheskoi jeffektivnosti v zdavoohranenii [Evaluation of economic efficiency in health care]. Medicina. 2015;3(10):11-9. Russian.
3. Polunina NV. Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie [Public health and healthcare]. Moscow: MIA; 2010. Russian.
4. Sigal EI. et al. Torakoskopicheskaja hirurgija [Thoracoscopic surgery]. Moscow: IPK «Dom knigi»; 2012. Russian.
5. Habriev RU, Jagudina RI, Pravdjuk NG. Ocenka tehnologij zdavoohranenija [Health technology assessment]. Moscow: MIA; 2013. Russian.
6. Hadarcev AA, Tret'jakov AA, Kitanina KJu. Zavisimost' jekonomicheskikh poter' ot nezdorovogo pitaniya (kratkiy obzor literatury s 2000 po 2016 gg.) [The dependence of economic losses on unhealthy food (a brief review of the literature from 2000 to 2016)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.

2018 [cited 2018 Oct 10];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16254.

7. Hadarcev AA, Tret'jakov AA, Garunov AN. Regional'naja koncepcija finansirovanija zdravoohraneniya (obzor literatury) [Regional concept of health financing (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Oct 11];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16255.

8. Hadarcev AA, Fudin NA, Ivanov DV, Prilepa SA. Jekonomicheskie poteri ot fi-zicheskoj aktivnosti (obzor literatury) [Economic losses from physical activity (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Sep 24];5 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16235.

9. Shulutko AM, et al. Jendoskopicheskaja torakal'naja hirurgija: ruk. dlja vrachej [Endoscopic thoracic surgery: hands. for doctors]. Moscow: Medicina; 2006. Russian.

10. Inaba K, Lustenberger T, Recinos G, et al. Does size matter? A prospective analysis of 28-32 versus 36-40 French chest tube size in trauma. J. Trauma Acute Care Surg. 2012;72(2):422-7.

---

**Библиографическая ссылка:**

Кайланич Е.А., Тарасенко И.В. Исследование организации медицинской помощи населению при внедрении видеоторакоскопических технологий в Орловской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-1.pdf> (дата обращения: 04.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16323. \*

**Bibliographic reference:**

Kailanich EA, Tarasenko IV. Issledovanie organizacii medicinskoj pomoshhi naseleniju pri vnedrenii videotorakoskopicheskikh tehnologij v Orlovskoj oblasti [Studying the organization of medical care to population at introducing videothoracosopic technologies in the Orel region]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 04];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16323.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ВОДОРАЗВОДЯЩЕЙ СЕТИ В НЕКОТОРЫХ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Д.А. СОЛОВЬЁВ\*, А.А. ДЕМЕНТЬЕВ\*, А.А. ЛЯПКАЛО\*, Н.М. КЛЮЧНИКОВА\*\*

\*ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
ул. Высоковольтная, д.9, г. Рязань, 390005, Россия

\*\*ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области»,  
ул. Островского, д.51-а, г. Рязань, 390035, Россия

**Аннотация.** Питьевая вода является важным фактором, влияющим на здоровье населения. Особенности её химического состава могут быть причиной массовых эндемических заболеваний, а также выступать факторами риска развития различных нарушений здоровья населения. Целью исследования было дать сравнительную гигиеническую характеристику качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения в муниципальных образованиях Рязанской области. Исследование проводилось в муниципальных образованиях Рязанской области с численностью населения не менее 50 тысяч человек (шесть муниципальных образований), использующих для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения артезианские воды. Материалом исследования были пробы воды, отобранные совместно с ФБУЗ «Центр гигиены и экологии в Рязанской области» из различных точек водораспределительной сети за 5 лет. Сравнительный анализ качества воды в отдельных муниципальных образованиях проводился по средним многолетним значениям органолептических показателей и концентраций химических веществ, нормируемых по органолептическому показателю вредности. Статистическая обработка проводилась методом дисперсионного анализа с использованием программного пакета *Statistica 6*. **Результаты и их обсуждение.** Общая жесткость колебалась в среднем от 3,14 мг-экв./л в г. Касимове до 7,8 мг-экв./л в г. Скопине. При этом отмечалось превышение нормативов, установленных в СанПиН 2.1.4.1074-01 в г. Скопин, где показатели общей жесткости превышали норматив на 0,8 мг-экв./л ( $p < 5$ ). Для г. Скопина характерно превышение допустимых значений железа почти в три раза. Незначительное превышение содержания железа наблюдается в питьевой воде г. Михайлова. **Выводы.** При проведении анализа качества питьевой воды муниципальных центров Рязанской области обращает на себя внимание то, что ряд показателей превышает допустимые нормативы, указанные в СанПиН 2.1.4.1074-01. Выявлено превышение гигиенических показателей по ряду органолептических показателей, а также показателей жесткости питьевой воды в водораспределительной сети муниципальных образований. Несоответствие нормативным требованиям наблюдалось и по ряду химических показателей. К примеру, в г. Скопин наблюдается увеличение концентрации ионов  $Fe^{2+}$ . Избыточное содержание некоторых химических веществ и нарушение органолептических показателей диктуют необходимость проведения дальнейших исследований и анализа возможных рисков развития заболеваний, связанных с необычным минеральным составом питьевой воды. Что в свою очередь обусловлено гидрогеологическими характеристиками подземных источников.

**Ключевые слова:** качество воды, водораспределительная сеть, питьевая вода, химический состав питьевой воды, органолептические качества воды

**ANALYSIS OF THE QUALITY OF THE DRINKING WATER IN THE WATER SUPPLY SYSTEM OF THE MUNICIPAL DISTRICTS OF THE RYAZAN REGION ON ORGANOLEPTIC, GENERALIZED INDICATORS AND THE CONTENT OF SOME CHEMICAL SUBSTANCES**

D.A. SOLOVYEV\*, A.A. DEMENTIEV\*, A.A. LYAPKALO\*, N.M. KLUCHNIKOVA\*\*

\*Ryazan State Medical University named after acad. I. P. Pavlov,  
Vysokovoltynaya Str., 9, Ryazan, 390005, Russia

\*\*FBUZ "Center for Hygiene and Epidemiology in the Ryazan Region",  
Ostrovsky Str., 51-a, Ryazan, 390035, Russia

**Abstract.** Drinking water is an important factor affecting human health. Studies have been given to the comparative hygienic policy of the quality of drinking water of centralized water supply systems in municipalities of the Ryazan region. The study was conducted in municipalities where at least 50 thousand people (six municipalities) reside, using artesian water for centralized drinking water supply. For 5 years, the water distribution network has studied various aspects of the water distribution network. Comparative analysis of water quality in individual municipalities in terms of organoleptic indicators and concentrations of chemicals, normalized by the organoleptic indicator of harm was carried out. Statistical processing was carried out by the method of variance

analysis using the software package *Statistica 6*. *Research results*. Total hardness ranged from an average of 3.14 mEq./l in Kasimov to 7.8 mg-eq./l in Skopin. At the same time, there was an excess of the normative legal acts established in SanPiN 2.1.4.1074-01 in the city of Skopin, where the total hardness indicators exceed the standard by 0.8 mg-eq./l ( $p < 5$ ). For the city of Skopin, the permissible values of iron are characterized by almost three times. A slight excess of the iron content in drinking water in Mikhailov city was revealed. *Conclusions*. When analyzing the quality of drinking water, municipal centers draw attention to the fact that in SanPiN 2.1.4.1074-01. The excess of hygienic indicators for a number of organoleptic indicators, as well as indicators of the hardness of drinking water in the water distribution network of municipalities, was revealed. Non-compliance with regulatory requirements was also observed for a number of chemical indicators. For example, in Skopin, observing an increase in the presence of  $Fe^{2+}$ . Excessive content of certain chemicals and violation of organoleptic indicators require further research and analysis of the risks of developing diseases associated with the unusual mineral composition of drinking water. That, in turn, is caused by hydrogeological observers of underground sources.

**Keywords:** water quality, water distribution system, drinking water, chemical composition of drinking water, the organoleptic qualities of water.

Питьевая вода является важным фактором, оказывающим влияние на здоровье населения. Особенности её химического состава могут быть причиной массовых эндемических заболеваний, а также выступать факторами риска некоторых заболеваний среди населения [1-4]. Некоторыми исследованиями установлено, что среди населения, употребляющего высокоминерализованную сульфатно-кальциевую воду, чаще встречаются заболевания органов пищеварения, а также нефролитиазы [5, 8]. Отмечено, что повышенное содержанием нитратов в питьевой воде приводят к снижению резистентности организма к действию токсических веществ, увеличению заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов, новообразованиями, болезнями органов пищеварения, врожденными аномалиями, повышают риск дисплазии щитовидной железы и риск смерти у детей. Наряду с этим, продолжительное поступление марганца с питьевой водой в повышенных концентрациях может оказывать нейротоксическое действие и повышает риск смертности новорожденных [10, 11]. Ряд авторов рассматривают цветность воды как интегральный показатель содержания галогенсодержащих веществ. Длительное потребление воды с высокой цветностью может приводить к нарушению беременности и родов, развитию плода, новообразований и т.д. [12].

Ситуация с водоснабжением сельских населенных мест остается довольно сложной, что определяется высокой изношенностью (до 80%) водопроводов, повышенной аварийностью при их эксплуатации, несовершенство методов водоподготовки, недостаточным производственным контролем качества питьевой воды и т.д.

**Цель исследования** – сравнительная гигиеническая оценка качества воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения в муниципальных образованиях Рязанской области.

**Задачами исследования** являлись:

- гигиеническая диагностика качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения в районных центрах по органолептическим показателям и содержанию некоторых химических веществ;
- выявление муниципальных образований с неблагоприятным качеством питьевой воды и разработка предложений по его коррекции.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось совместно с ФБУЗ «Центр гигиены и экологии в Рязанской области» в шести районных центрах Рязанской области с численностью населения от 10 до 50 тысяч человек (Касимов, Кораблино, Михайлов, Рязск, Сасово, Скопин), которые располагаются в пяти гидрогеологических районах и водоснабжаются из различных водоносных горизонтов. Пробы воды отбирались в различные периоды года в отдельных точках водораспределительной сети. Сравнительный анализ качества питьевой воды в отдельных муниципальных образованиях проводился по органолептическим показателям и химическому составу в среднем за 5 лет с определением процента проб, не отвечающих требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 [7].

Статистическая обработка проводилась методом дисперсионного анализа с использованием программного пакета *Statistica 6*.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ качества питьевой воды муниципальных образований за изученный период показал, что наихудшее качество питьевой воды централизованной системы водоснабжения по органолептическим показателям наблюдалось в г. Скопине (табл. 1), в воде которого доля проб, не отвечающих требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 [7] по запаху при 20° и 60°С, составили соответственно 43,3 и 59,8%, а по привкусу – 54,6% и имели наибольшее значение среди рассматриваемых муниципальных образований ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Органолептические показатели качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения муниципальных образований Рязанской области за 5 лет

Населенный пункт	Показатель	Запах (20°) (балл)	Запах (60°) (балл)	Привкус (балл)	Цветность (в град.)	Мутность (ЕМФ)
Скопин	95%ДИ	2,0±0,2	2,5±0,3	2,2±0,3	13,1±3,5	5,6±1,7
	% превыш.	43,3	59,8	54,6	14,3	42,4
Касимов	95%ДИ	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	2,3±1,4	0,3±0,2
	% превыш.	-	-	-	-	2,1
Кораблино	95%ДИ	1,0±0,2	1,4±0,2	1,2±0,2	6,6±0,7	4,3±0,4
	% превыш.	6,7	15,0	10,8	-	75,6
Михайлов	95%ДИ	0,0±0,0	0,2±0,1	0,5±0,1	5,9±0,7	0,7±0,2
	% превыш.	-	-	1,1	-	1,1
Ряжск	95%ДИ	0,3±0,2	0,3±0,2	0,3±0,2	1,4±0,8	1,9±1,6
	% превыш.	7,1	8,1	8,2	-	21,4
Сасово	95%ДИ	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	8,9±5,3	0,0±0,0
	% превыш.	-	-	-	17,5	-

Следует отметить, что даже средние многолетние значения интенсивности запаха (при 60°С) и привкуса питьевой воды в г. Скопине превышали гигиенические нормативы на 25 и 10% соответственно. Несоответствие мутности питьевой воды централизованной системы водоснабжения гигиеническим требованиям (2,6 ЕМФ) чаще всего регистрировалось в городах Кораблино, Скопин и Ряжск, при этом доли таких проб составили соответственно 75,6, 42,4 и 21,4%. В городах Скопин и Кораблино средние многолетние значения мутности превышали гигиенические нормативы в 2,2 и 1,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Пробы питьевой воды водораспределительной сети с повышенной цветностью регистрировались только в городах Сасово и Скопин, соответственно в 17,5 и 14,3% от общего количества, а средние многолетние уровни цветности не превышали гигиенические норматив ни в одном из муниципальных образований.

Анализ химических показателей качества питьевой воды показал, что во всех населенных пунктах общая минерализация питьевой воды не превышает допустимых нормативов. Средние значения общей жесткости питьевой воды в рассматриваемых муниципальных образованиях колебались в широких пределах от 3,14 мг-экв./л в г. Касимове до 7,76 мг-экв./л в г. Скопине. Выявленные колебания общей жесткости обусловлены использованием различных водоносных горизонтов для водоснабжения муниципальных образований [9] (табл. 2).

Таблица 2

Средние показатели жесткости питьевой в питьевой воде централизованных систем водоснабжения муниципальных образований Рязанской области за 5 лет

Населенный пункт	N	Среднее Мг-экв./л	Стд. отклонение	95% доверительный интервал для среднего	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Скопин	150	7,76	3,81	7,15	8,38
Касимов	129	3,14	2,68	2,68	3,61
Караблино	88	6,14	1,21	5,88	6,40
Михайлов	132	7,24	8,54	5,78	8,72
Ряжск	157	4,87	3,57	4,32	5,44
Сасово	78	6,08	2,48	5,53	6,65

Исследование показало, что в городах Скопин и Михайлов средние значения жесткости составили 7,76 мг-экв./л и 7,24 мг-экв./л соответственно, превышали гигиенический норматив (7 мг-экв./л) [7] и были статистически достоверно выше, чем в остальных городах ( $p < 0,05$ ). Общая минерализация в этих городах превышала в 1,4-2,8 раза общую минерализацию остальных четырех населённых пунктов, однако превышения гигиенических нормативов не отмечалось.

Среднее значение водородного показателя (pH) питьевой воды в водопроводной сети г. Ряжска составило 6,78 и было достоверно ниже, чем в воде других муниципальных образований, в которых его значение колебалось от 6,95 (г. Касимов) до 7,03 (г. Скопин) ( $p < 0,05$ ). Наибольшая кислотность воды в г.

Рязска согласуется с более низкой её жесткостью по сравнению в городами Скопин и Михайлов ( $p < 0,05$ ).

В течение всего периода наблюдений, только в г. Скопине в 1,3% проб воды концентрации сульфатов превышали ПДК (500 мг/л) [7], при этом средняя многолетняя концентрация сульфатов в питьевой воде составили 92,02 мг/л и была в 3,2-8,2 раза выше, чем в городах Кораблино, Рязск и Касимов ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Средние концентрации сульфатов в питьевой воде водопроводов городов Михайлов и Сасово также превышали их содержание в этих же городах.

Таблица 3

**Средние концентрации отдельных химических веществ в питьевой воде централизованных систем водоснабжения муниципальных образований Рязанской области за 5 лет**

Город	SO <sub>4</sub> (2-)		Fe (2+)		Mn (2+)	
	ДИ 95%, мг/л	% проб >500 мг/л	95% ДИ, мг/л	% проб >0,3мг/л	95% ДИ, мг/л	% проб >0,1мг/л
Касимов	11,25±2,54	н.о.	0,02±0,02	2,4	н.о.*	н.о.
Кораблино	28,75±14,05	н.о.	0,28±0,10	30,5	н.о.	н.о.
Михайлов	67,56±13,05	н.о.	0,33±0,06	41,7	0,04±0,03	13,00
Рязск	27,46±11,43	н.о.	0,28±0,09	8,9	0,01±0,01	н.о.
Сасово	68,38±13,54	н.о.	0,10±0,05	14,3	н.о.	н.о.
Скопин	92,02±18,73	1,30	0,87±0,22	48,7	н.о.	н.о.

Примечание: \*н.о. – не обнаружено

Наиболее высокий процент проб питьевой воды водораспределительной сети с концентрациями железа, превышающими ПДК (0,3 мг/л) регистрировались в г. Скопин и Михайлов, и составил соответственно 48,7 и 41,7%, в г. Кораблино таких проб было 30,5%, тогда как в остальных муниципальных образованиях их было существенно меньше – от 2,4% (г. Касимов) до 14,3% (г. Сасово) ( $p < 0,05$ ). В городе Скопин средняя многолетняя концентрация железа (2+) в питьевой воде централизованной системы водоснабжения составила 0,87 мг/л, превышала ПДК в 2,9 раза и была статистически достоверно выше, чем в других муниципальных образованиях ( $p < 0,05$ ). При высоком проценте проб воды превышающих гигиенический норматив, концентрация железа (2+) в питьевой воде г. Михайлов незначительно превышала предельно допустимую концентрацию и составляла 0,33 мг/л.

Обращает на себя внимание, что 13,0% проб питьевой воды из водопровода г. Михайлов содержали соли марганца в концентрациях выше ПДК (0,1 мг/л) [7]. Средние многолетние концентрации марганца в питьевой воде централизованных систем водоснабжения городов Михайлов и Рязск составили соответственно 0,04 мг/л и 0,01 мг/л, тогда как в питьевой воде водопроводов других муниципальных образований соли марганца обнаружены не были ( $p < 0,05$ ).

Исследование показало, что содержание хлоридов и нитритов в пробах питьевой воды из водораспределительной сети рассматриваемых муниципальных образований не превышали соответствующих ПДК (350 мг/л и 3,0 мг/л). Однако средние концентрации нитритов и хлоридов в питьевой воде г. Михайлов составили соответственно 0,61±0,13 мг/л и 42,66±7,52 мг/л и были в 29,2 – 43,0 и 1,7 – 3,9 раза выше, чем в Касимове, Кораблино, Рязске и Скопине ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Питьевая вода водораспределительной сети города Скопин характеризовалась наихудшим качеством по всем органолептическим показателям, о чем свидетельствовали значительные доли проб воды, не отвечающие гигиеническим требованиям (от 14,3% по цветности, до 59,8% по запаху) и средние многолетние значения интенсивности запаха (60°), привкуса и мутности, превышающие гигиенические требования. Неблагоприятные органолептические показатели питьевой воды централизованной системы водоснабжения г. Скопин могут быть обусловлены высокой средней концентрацией железа (2+) (0,87±0,22 мг/л), превышающей ПДК в 2,9 раза и значительной долей проб (48,7%), в которых его концентрация не соответствовала гигиеническим нормативам. Ухудшению эстетических свойств питьевой воды способствовали высокие концентрации сульфатов в отдельных пробах, превышающих ПДК, что могло отразиться на органолептических свойствах воды.

Несоответствие качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения гигиеническим требованиям по содержанию железа (2+) также было характерно для городов Михайлов и Кораблино, соответственно в 41,7 и 30,5% проб. Особенностью химического состава питьевой воды системы централизованного водоснабжения г. Михайлов является повышенное содержание марганца (2+), концентрация которого в 13% проб превышала ПДК (0,1 мг/л).



**Выводы:**

1. Питьевая вода централизованной системы водоснабжения города Скопин характеризовалась наихудшими органолептическими показателями, повышенной жесткостью и содержанием железа (2+), концентрация которого в 48,7% проб превышала ПДК.
2. Для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения города Михайлов используется вода с повышенной жесткостью и высоким содержанием железа (2+).
3. Питьевая вода централизованной системы водоснабжения города Кораблино характеризуется высокой мутностью и значительной долей проб с содержанием железа (2+) выше ПДК.
4. Для централизованного водоснабжения населения г. Михайлов используется питьевая вода с повышенным содержанием марганца (2+), концентрация которого в 13% проб превышала ПДК (0,1 мг/л).
5. Необходима разработка комплексной программы по улучшению качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения в муниципальных образованиях Рязанской области, включающая мероприятия по умягчению для городов Скопин и Михайлов, обезжелезиванию – для городов Скопин, Михайлов и Кораблино и снижению содержания солей марганца – для г. Михайлов.

**Литература**

1. Булатов В.П., Рылова Н.В., Троегубова Н.А. Влияние химического состава питьевой воды на минеральный статус детей // ПМ. 2010. № 46.
2. ГН 2.1.5.1315-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Минздрав России, 2003. С. 47–105.
3. Голдовская-Перистая Л.Ф., Перистый В.А., Шапошников А.А. Гигиеническая оценка качества питьевой воды централизованной системы водоснабжения Белгородской области по некоторым химическим показателям // Научные ведомости БелГУ. Серия Естественные науки. 2014. №2. С. 7.
4. Новиков Ю.В., Плитман С.И. Гигиеническое нормирование минимального уровня магния в питьевой воде // Гигиена и санитария. 1983. №9. С. 7–11.
5. Предельно допустимые концентрации химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. ГН 2.1.5.1315-03. М.: Минздравсоцразвития, 2003. 24 с.
6. Рязанов А.В. Анализ качества питьевой воды в городе Тамбове // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2013. №5. С. 78.
7. СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. Москва, 2002. 19 с.
8. Сёмка И.М., Казаева О.В. Анализ качества питьевой воды в Рязанской области // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2013. №3. С. 71–74.
9. Соловьёв Д.А., Дементьев А.А., Ключникова Н.М., Прохоров Н.И. Гигиеническая характеристика химического состава воды подземных водоисточников Рязанской области // Вестник РГМУ. 2018. №5. С. 35–37. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.055.
10. Стёпкина Ю.И., Мамчик Н.П., Платунин А.В., Колнет И.В., Русин В.И. Оценка риска здоровью населения Воронежской области, связанная с загрязнением питьевой воды химическими веществами // Гигиена и санитария. 2012. №5. С. 27.
11. Суриц О.В. Дефицит фтора, кальция и магния в питьевой воде и его отражение на заболеваемости населения ЕАО: автореф. дис. канд. биол. наук. Владивосток, 2009. 23 с.
12. Токсикологическая химия / Под ред. Т.В. Плетеневой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 33 с.

**References**

1. Bulatov VP, Rylova NV, Troegubova NA. Vlijanie himicheskogo sostava pit'evoy vody na mineral'nyj status detej [The influence of the chemical composition of drinking water on the mineral status of children]. PM. 2010;46. Russian.
2. GN 2.1.5.1315-03 Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) himicheskikh veshhestv v vode vodnykh obektov hozjajstvenno-pit'evogo i kul'turno-bytovogo vodopol'zovanija [GN 2.1.5.1315-03 Maximum Permissible Concentrations (MAC) of chemical substances in the water of water bodies of household, drinking, cultural and domestic water use]. Moscow: Minzdrav Rossii; 2003. Russian.
3. Goldovskaja-Peristaja LF, Peristyj VA, Shaposhnikov AA. Gigienicheskaja ocenka kachestva pit'evoy vody centralizovannoj sistemy vodosnabzhenija Belgorodskoj oblasti po nekotorym himicheskim pokazateljam. Nauchnye vedomosti BelGU [Hygienic assessment of the quality of drinking water in the centralized water supply system of the Belgorod Region for some chemical indicators]. Serija Estestvennye nauki. 2014;2:7. Russian.

4. Novikov JuV, Plitman SI. Gigienicheskoe normirovanie minimal'nogo urovnja magnija v pit'evoj vode [Hygienic standardization of the minimum level of magnesium in drinking water]. *Gigiena i sanitarija*. 1983;9:7-11. Russian.

5. Predel'no dopustimye koncentracii himicheskikh veshhestv v vode vodnyh ob'ektov hozjajstvenno-pit'evogo i kul'turno-bytovogo vodopol'zovaniya [Maximum permissible concentrations of chemicals in the water of water bodies of drinking and household water use]. GN 2.1.5.1315-03. Moscow: Minzdravsocrazvitija; 2003. Russian.

6. Rjazanov AV. Analiz kachestva pit'evoy vody v gorode Tambove. *Vestnik Tambovskogo uni-versiteta* [Analysis of the quality of drinking water in the city of Tambov]. Serija: Estestvennye i tehnicheckie nauki. 2013;5:78. Russian.

7. SanPiN 2.1.4.1074-01 Pit'evaja voda. Gigienicheskie trebovaniya k kachestvu vody centralizovannykh sistem pit'evogo vodosnabzheniya. Kontrol' kachestva. Gigienicheskie trebovaniya k obespecheniju bezopasnosti sistem gorjachego vodosnabzheniya [SanPiN 2.1.4.1074-01 Drinking water. Hygienic requirements for water quality of centralized drinking water supply systems. Quality control]. Moscow; 2002. 19 s. Russian.

8. Sjomka IM, Kazaeva OV. Analiz kachestva pit'evoy vody v Rjazanskoj oblasti [Analysis of drinking water quality in the Ryazan region]. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*. 2013;3:71-4. Russian.

9. Solov'jov DA, Dement'ev AA, Kljuchnikova NM, Prohorov NI. Gigienicheskaja karakteristika himicheskogo sostava vody podzemnykh vodoistochnikov Rjazanskoj oblasti [Hygienic characteristics of the chemical composition of water in underground water sources of the Ryazan region]. *Vestnik RGMU*. 2018;5:35-7. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.055. Russian.

10. Stjopkin II, Mamchik NP, Platunin AV, Kolnet IV, Rusin VI. Ocenka riska zdorov'ju naselenija Voronezhskoj oblasti, svjazannaja s zagrjazneniem pit'evoy vody himicheskimi veshhestvami [Health risk assessment of the population of the Voronezh region related to contamination of drinking water with chemicals]. *Gigiena i sanitarija*. 2012;5:27. Russian.

11. Suric OV. Deficit flora, kal'cija i magnija v pit'evoj vode i ego otrazhenie na zabolevae-mosti naselenija EAO [Deficit of fluorine, calcium and magnesium in drinking water and its reflection on the morbidity of the population of the Jewish Autonomous Region][dissertation]. Vladivostok (Vladivostok region); 2009. Russian.

12. Toksikologicheskaja himija [Toxicological chemistry]. Pod red. TV. Pletenevoj. Moscow: GJeOTAR-Media; 2005. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Соловьёв Д.А., Дементьев А.А., Ляпкало А.А., Ключникова Н.М. Анализ качества питьевой воды водоразводящей сети в некоторых муниципальных образованиях Рязанской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-2.pdf> (дата обращения: 11.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16371. \*

**Bibliographic reference:**

Solovyev DA, Dementiev AA, Lyapkalo AA, Kluchnikova NM. Analiz kachestva pit'evoy vody vodorazvodjashhej seti v nekotoryh municipal'nyh obrazovaniyah Rjazanskoj oblasti [Analysis of the quality of the drinking water in the water supply system of the municipal districts of the Ryazan region on organoleptic, generalized indicators and the content of some chemical substances]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 June 11];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16371.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА ДЕТЕЙ ФАКТОРОВ СОВРЕМЕННОЙ  
ЭЛЕКТРОННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ШКОЛ**

С.В. САНЬКОВ, В.Р. КУЧМА

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119991, Россия,  
e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru*

**Аннотация.** Представленный литературный обзор посвящён актуальной проблеме влияния факторов современной электронной информационно-образовательной среды школ на здоровье обучающихся. Отмечено, что масштабное внедрение электронно-образовательного ресурса в учебный процесс российских школ и переход к инновационным технологиям реализуется на фоне уже неблагоприятных показателей здоровья учащихся. Авторы обращают внимание, что формирование новой электронной информационно-образовательной среды обучения детей характеризуется не только положительными способствующими образовательному процессу аспектами, но и комплексом дополнительных факторов, обладающих потенциально негативным воздействием на развитие и здоровье детей. Обучение школьников в таких условиях сопряжено с постоянным сочетанным влиянием электромагнитного излучения и акустического воздействия, дополнительным статическим и психоэмоциональным напряжением, большей интенсификации учебного процесса и повышенной зрительной нагрузкой, связанной с введением электронных форм учебников различного шрифтового оформления. При этом авторы отмечают, что отсутствуют достоверные сведения об уровнях воздействия этих школьных факторов риска на здоровье обучающихся, их влиянии на функциональное состояние организма детей и развитие школьно-обусловленных болезней. В заключении авторы подчёркивают, что обеспечение безопасности школьников сдерживается отсутствием обоснованных должным образом гигиенических регламентов новых технологий обучения.

**Ключевые слова:** здоровье детей, факторы внутришкольной среды, школьно-обусловленные болезни, электронное обучение, электронные формы учебников, шрифтовое оформление, электронная информационно-образовательная среда, информационно-коммуникационные технологии.

**HYGIENIC ASSESSMENT OF THE IMPACT OF THE MODERN SCHOOLS' ELECTRONIC  
INFORMATION-EDUCATIONAL ENVIRONMENT ON CHILDREN**

S.V. SANKOV, V.R. KUCHMA

*First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University),  
Bolshaya Pirogovskaya Str., 2, bld. 4, Moscow, 119991, Russia,  
e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru*

**Abstract.** This literature review is devoted to the actual problem of the impact of the modern schools' electronic information-educational environment on pupils' health. It was noted that the large-scale introduction of an electronic educational resource into the educational process of Russian schools and the transition to innovative technologies is being implemented on the background of already unfavorable indicators of pupils' health. The authors point out that the formation of new electronic information-educational environment for children is characterized only by positive aspects of educational process, but also by a range of additional factors with a potentially negative impact on the children's development and health. Education of schoolchildren in such conditions is associated with a constant combined influence of electromagnetic radiation and acoustic effects, additional static and psycho-emotional stress, greater intensification of the educational process and increased visual load associated with the introduction of electronic forms of textbooks of various font designs. At the same time, the authors note that there is no reliable information about the levels of influence of these school risk factors on pupils' health, their impact on the functional state of children and the development of school-related diseases. In conclusion, the authors emphasize that ensuring the safety of schoolchildren is held back by the lack of properly grounded hygienic regulations for new learning technologies.

**Keywords:** children's health, intra-school environment factors, school diseases, e-learning, e-textbooks, font design, electronic information and educational environment, information and communication technologies.

**Актуальность.** Данные официальной статистики (2001-2017 гг.) показывают, что российские школьники имеют самые плохие показатели состояния здоровья, чем большинство сверстников из других стран [8]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о закономерном ухудшении

показателей здоровья детей и подростков именно в период обучения в школе [1]. Поиск причин этого явления заставляет обратить пристальное внимание на условия и организацию учебной деятельности в школах – факторы внутришкольной среды [10], а также образ жизни детей и подростков, который в значительной степени формируется организацией их образовательной деятельности [9]. Проблема здоровья учащихся становится наиболее актуальной в настоящее время, когда в школах осуществляется масштабное внедрение *электронно-образовательного ресурса* (ЭОР) в учебный процесс и формируются условия для электронного обучения [13]. Федеральные государственные образовательные стандарты делают обязательным использование цифровых средств уже с первых дней обучения ребенка в школе [3]. В 2017 г. стартовал проект «Московская электронная школа», в 2018 г. Правительством Российской Федерации принято решение о внедрении приоритетного проекта «Цифровая школа» [6]. Ключевым условием современного образования является наличие в каждой образовательной организации *электронной информационно-образовательной среды* (ЭИОС) – совокупности ЭОР и средств *информационно-коммуникационных технологий* (ИКТ), необходимых для полного освоения образовательных программ [2]. Образовательные инновации характеризуются комплексом дополнительных факторов, негативно влияющих на развитие и здоровье детей [23]. Даже самые минимальные их воздействия имеют способность накапливаться, действуя на протяжении всего периода обучения, приводя к нарушениям физического, психического и соматического здоровья [11]. Поэтому представляется актуальным анализ влияния факторов ЭИОС школы на здоровье обучающихся.

**Цель исследования** – изучение нормативной документации и научной литературы, отражающей современное состояние проблемы влияния факторов риска здоровью обучающихся в современной ЭИОС школ для обоснования подходов к их профилактике.

**Материалы и методы исследования.** Для реализации поставленной цели нами были использованы мониторинг научных статей в периодических изданиях, контент-анализ, системный и структурно-логический методы. Методологической основой научно-исследовательской работы являлось изучение и обобщение литературных данных по проблеме исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Создание ЭИОС в школах имеет не только положительные способствующие образовательному процессу аспекты, но и отрицательные, связанные, прежде всего, с влиянием на состояние здоровья школьников, которые в силу возрастных психофизиологических особенностей наиболее чувствительны к любым неблагоприятным влияниям [15]. Рассмотрим основные факторы риска здоровью школьников в современной ЭИОС школ.

1. Использование в ЭИОС инновационных ИКТ и *Wi-Fi* системы приводит к изменению условий обучения, в первую очередь, «насыщению» школьных зданий электромагнитными волнами широкого диапазона, которые являются новым, постоянно действующим фактором физической природы внутришкольной среды, безопасность для здоровья детей которого пока не подтверждена [8]. В связи с этим особо актуальным становится гигиенический контроль уровней электромагнитного излучения, которым подвергаются дети в общеобразовательных учреждениях.

Использование электронных устройств значительно увеличивает зрительные нагрузки и требует особых условий, в частности определенного уровня освещенности в учебных помещениях для более четкого восприятия изображения на экране [24]. Так, для демонстрации презентаций необходимо искусственное затемнение помещений, в результате чего конспектирование материала школьниками происходит в условиях низкой освещенности. В ходе исследований, выполненных сотрудниками НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, установлено, что достоверный рост распространенности миопий у детей происходит параллельно с достоверным ростом числа нарушений показателей естественного и искусственного освещения [8].

Внедрение ИКТ в школы приводит также к значительному повышению воздействия шума [10]. Источниками шума в электронных устройствах являются вентиляторы системы охлаждения блока питания, процессора и графической платы, а так же приводы жестких и оптических дисков. Шум имеет свойство вызывать акустические раздражения [22]. Было показано, что воздействие шума влияет на процесс обучения и сопровождается повышением усталости, возникновением головных болей и головокружений у детей [4]. Гигиеническая оценка уровня санитарно-эпидемиологического благополучия московских школ выявила, что в 17% учреждениях было отмечено превышение уровня шума в учебных помещениях [10].

2. Современное техническое оснащение ЭИОС школ создает условия для широкомасштабного внедрения новых различных электронных форм учебников, которые характеризуются различным шрифтовым оформлением и могут неблагоприятно влиять на функциональное состояние организма и здоровье обучающихся, приводить к развитию утомления, его кумуляции и переутомлению детей [17, 19]. Электронные устройства позволяют одновременно включать в образовательную деятельность различные аналитические системы ребенка, воспринимать различные по характеру информационные потоки, что требует высокой концентрации внимания, его постоянного переключения и способствует повышению напряженности и «физиологической стоимости» учебной деятельности детей в современных условиях. Кроме того, введение электронного образования сопровождается большей интенсификацией обучения,

которая создает дополнительные зрительные и статические нагрузки, выраженный психологический дискомфорт и стрессовые ситуации [7]. В связи с активным интегрированием различных электронных образовательных контентов в обучение детей и подростков актуальным является гигиеническая экспертиза их безопасности для здоровья обучающихся и соответствия гигиеническим требованиям, санитарным нормам и правилам.

3. Современный учебный процесс требует существенного расширения арсенала ИКТ обучения [5]. С учетом особенностей ИКТ была разработана их гигиеническая классификация, в которой учитывается суммарная интенсивность воздействия каждого электронного устройства на организм учащегося. Даже непродолжительная работа на ПК вызывает у подростков общее и зрительное утомление, головные боли и нарушение сна [12]. Появление утомления при работе за ПК в значительной мере зависит не только от продолжительности занятий, но и от интенсификации учебной деятельности. Информация, предъявляемая на светящемся экране ПК в вертикальной плоскости, создает трудности ее зрительного восприятия и понимания. Установлено, что в процессе работы за компьютером наблюдается увеличение амплитуды и частоты движений глаз в 2,5 раза. Высокая яркость изображения вызывает повышенную активацию зрительных центров, что может нарушать созревание структур головного мозга [16]. Учитывая, что дети более восприимчивы к воздействию зрительных нагрузок, у них быстрее развивается компьютерный зрительный синдром, который может приводить к развитию близорукости и ее прогрессированию [21].

В последние годы в арсенале электронных средств обучения появились ридеры, информация на которых подается в отраженном свете, что является более физиологичным для зрительного анализатора [20]. Электронные страницы ридеров являются монохромными с недостаточной контрастностью, поэтому для понимания учебного материала требуется неоднократное его прочтение, что приводит к повышению зрительной нагрузки и быстрому развитию утомления школьников [5].

При чтении текста как с экрана ридера, так и с ПК по сравнению с бумажным носителем значительно возрастает электроэнцефалографическая активность головного мозга детей, что объективно свидетельствует о более выраженном утомлении центральной нервной системы обучающихся. При этом усиление во время чтения относительной мощности в диапазонах альфа-, дельта- и тета-ритмов в задних отделах коры головного мозга является индикатором зрительного утомления [12].

Адекватную поддержку новых технологий в образовании могут обеспечить планшетные компьютеры. Обладая дискретным изображением и светящимся экраном, они представляют информацию пользователю в более благоприятной плоскости по сравнению с ПК [18]. Результаты исследований свидетельствуют, что при гигиенически рациональном применении планшетные компьютеры оптимизируют функциональное состояние организма школьников и способствуют хорошей работоспособности. Анализ ответных реакций не только не выявил у учащихся утомительного влияния уроков, на которых использовались электронные планшеты, но и показал у них большую устойчивость к развитию утомления, чем на традиционных уроках [14].

4. За счет одновременного использования разных средств ИКТ в учебном процессе ЭИОС статистически значимо увеличивается общий показатель информатизации, который было предложено оценивать в процентном соотношении количества часов использования средств ИКТ в течение суток, и, который является достоверно значимым фактором, влияющим на здоровье и развитие детей [7]. Если учебная деятельность, связанная с использованием ИКТ хотя бы формально регламентируется по времени, то в перерывах между уроками, в системе дополнительного образования и досуга детей временной фактор работы с электронными устройствами чаще всего не учитывается. Анализ данных международных исследований «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (*Health Behavior in School-Aged Children (HBSC)*) в странах Европы, Америки и Канады показал, что современные школьники все больше времени проводят за экранами смартфонов, компьютеров, планшетов и других электронных устройств, что значительно увеличивает суточную зрительную нагрузку и сокращает время физической активности детей, приводя к гиподинамии [9]. Длительные статические нагрузки и напряжение нервно-мышечного аппарата детей, обусловленного вынужденными позами при работе с электронными девайсами, приводят к развитию нарушений опорно-двигательного аппарата, проявляющихся болью в спине, шее, мышцах и суставах [8]. Формирование единой профилактической среды в школе должно осуществляться на основе системной интеграции двигательной активности в образовательный процесс с учетом индивидуальных особенностей обучающихся.

5. Функционирование системы *Wi-Fi* в ЭИОС школ и возрастающая доступность различных электронных устройств, в том числе и мобильных телефонов, открывают детям безграничный доступ к разнородной информации, в том числе и к такой, которая может навредить их нравственному и психическому развитию [5]. Было установлено, что большая часть учеников проводят в компьютерной сети Интернета более 2-3-х часов в день. Только треть этого времени используется ими для поиска учебного материала и подготовки к занятиям, остальное время тратится на изучение интересующей информации, общение в социальных сетях и игры [9]. Увеличение информационных нагрузок и неправильный подбор игровых компьютерных программ ведет к психоэмоциональному перенапряжению, что в свою очередь определя-

ет значительный рост различных форм зависимости, резкое увеличение распространенности пограничных психических расстройств и расстройств поведения у детей и подростков, проблемы в общении со сверстниками и близкими [5]. Поэтому разработке обучающих программ в направлении повышения цифровой компетентности учащихся должно уделяться особое внимание наравне с базовыми предметами, что будет являться хорошей профилактической основой для предотвращения нежелательных последствий взаимодействия детей с информационным пространством.

6. Современный уровень знаний и компетенций педагогических работников в сфере новых технологий и в области обучения детей безопасным для здоровья режимам использования ИКТ становится серьезным фактором риска здоровью обучающихся, так как учителя не знают основ гигиенической безопасности ИКТ и средств их обеспечения. Они не в состоянии организовывать педагогический процесс и учебную деятельность детей с учетом их морфофункциональной готовности к различным видам и формам учебной деятельности [8]. Только реализация системы гигиенической безопасности детей позволит обеспечить оптимальное личностное и физическое развитие детей в современной ЭИОС школ.

**Заключение.** Обучение школьников в современной ЭИОС школ сопряжено с постоянным сочетанным воздействием таких дополнительных факторов, как электромагнитные излучения, акустические воздействия, большая интенсификация учебного процесса, дополнительное статическое напряжение и повышенная зрительная нагрузка, связанная с введением электронных форм учебников различного шрифтового оформления. Отсутствуют достоверные сведения об уровнях воздействия этих школьных факторов риска на здоровье обучающихся, их влиянии на функциональное состояние организма детей и развитие школьно-обусловленных болезней. Здоровье детей школьного возраста в значительной степени зависит от правильной организации образовательного процесса в школах. Обеспечение безопасности школьников сдерживается отсутствием обоснованных должным образом гигиенических регламентов безопасности новых технологий и условий обучения в ЭИОС школ.

#### Литература

1. Богомоллова Е.С., Кузмичев Ю.Г., Бадеева Т.В., Писарева А.Н., Ашина М.В., Ковальчук С.Н. Комплексная оценка состояния здоровья городских школьников по данным углубленных медицинских осмотров // Медицинский альманах. 2016. №2. С. 63–66.
2. Босова Л.Л., Зубченко Н.Е. Электронный учебник: вчера, сегодня, завтра // Образовательные технологии и общество. 2013. Т. 16, № 3. С. 697–712.
3. Кондаков А.М., Вавилова А.А., Григорьев С.Г. Концепция совершенствования (модернизации) единой информационной образовательной среды, обеспечивающей реализацию национальных стратегий развития Российской Федерации // Педагогика. 2018. №4. С. 98–125.
4. Кривошеина Е.В., Кондратьев А.О. Влияние шума на процесс обучения в среднем учебном заведении // Вестник Костромского государственного технологического университета. 2011. № 2 (27). С. 73–76.
5. Кучма В.Р. Вызовы XXI века: гигиеническая безопасность детей в изменяющейся среде. Актовая речь. Прочитана 22 сентября 2016 года на заседании Ученого совета Научного центра здоровья детей. Москва: Издательство «ПедиатрЪ», 2016. 76 с.
6. Кучма В.Р. Гигиеническая безопасность гиперинформатизации жизнедеятельности детей // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 11. С. 1059–1063.
7. Кучма В.Р., Ефимова Н.В., Ткачук Е.А., Мыльникова И.В. Гигиеническая оценка напряженности учебной деятельности обучающихся 5-10 классов общеобразовательных школ // Гигиена и санитария. 2016. №95(6). С. 552–558.
8. Кучма В.Р. Факторы риска здоровью обучающихся в современной Российской школе: идентификация, оценка и профилактика средствами гигиены. В сборнике статей VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине. Выпуск 6. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. С. 20–26.
9. Кучма В.Р., Соколова С.Б. Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века. Москва, 2017. 170 с.
10. Кучма В.Р., Степанова М.И., Александрова И.Э., Шумкова Т.В., Седова А.С., Молдованов В.В., Сафонкина С.Г. Новый методический подход к гигиенической оценке уровня санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных организаций // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2016. № 2. С. 27–32.
11. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмов П.И. Медико-профилактические основы безопасной жизнедеятельности детей в гиперинформационном обществе // Российский педиатрический журнал. 2017. Т.20, № 3. С. 161–165.
12. Кучма В.Р., Текшева Л.М., Петренко А.О. Оценка индекса безопасности ридера на основе гигиенической классификации средств обучения // Здоровье населения и среда обитания. 2015. №10. С. 26–28.

13. Кучма В.Р., Фисенко А.П. Основные мероприятия десятилетия детства (2018-2027 гг.) в сфере укрепления здоровья детей России. В сборнике статей VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине с международным участием. Выпуск 6. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. С. 10–14.
14. Платонова А.Г., Яцковская Н.Я., Джуриная С.Н., Шкарбан Е.С., Саенко Г.М. Психоземotionalное состояние школьников при использовании ноутбука и планшета в процессе обучения. В кн.: «Охрана здоровья и безопасность жизнедеятельности детей и подростков. Актуальные проблемы, тактика и стратегия действий». СПб., 2014. С. 262–264.
15. Солтан М.М., Титова Д.А., Шеметовец Т.Н. Донозологическая диагностика безопасности цифровой среды для психического здоровья подростков. В сборнике статей VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине. Выпуск 6. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. С. 197–198.
16. Степанова М.И., Александрова И.Э., Сазанюк З.И., Воронова Б.З., Лашнева И.П., Шумкова Т.В. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе // Гигиена и санитария. 2015. №7. С. 64–68.
17. Halamish V, Nachman H, Katzir T. The Effect of Font Size on Children's Memory and Metamemory. *Front Psychol.* 2018 Aug 28;9:1577. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01577. eCollection 2018.
18. Hermena E.W., Sheen M., AlJassmi M., AlFalasi K., AlMatroushi M., Jordan T.R. Reading Rate and Comprehension for Text Presented on Tablet and Paper: Evidence from Arabic // *Front Psychol.* 2017. P. 257–273.
19. Legge G.E., Bigelow C.A. Does print size matter for reading? A review of findings from vision science and typography // *J Vis.* 2011. №11(5). Pii: 8. DOI: 10.1167/11.5.8. Review.
20. Maduodoc M.M., Haider A., Nalbandian A., Youm J.H., Morgan P.V., Crow R.W. Visual consequences of electronic reader use: a pilot study // *Int Ophthalmol.* 2017. № 37(2). P. 433–439.
21. Porcar E., Pons A.M., Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays // *Int J Ophthalmol.* 2016. № 9(6). P. 881–885.
22. Stansfeld S., Clark C. Health Effects of Noise Exposure in Children // *Curr Environ Health Rep.* 2015. №2(2). P. 171–178. DOI: 10.1007/s40572-015-0044-1. Review.
23. Woo E.H., White P., Lai C.W. Impact of information and communication technology on child health // *J Paediatr Child Health.* 2016. №52(6). P. 590–594.
24. Wu H. Visual Fatigue and Performances for the 40-min Mixed Visual Work with a Projected Screen // *The Ergonomics Open Journal.* 2012. № 5. P. 10–18.

#### References

1. Bogomolova ES, Kuzmichev YUG, Badeeva TV, Pisareva AN, Ashina MV, Koval'chuk SN. Kompleksnaya ocenka sostoyaniya zdorov'ya gorodskih shkol'nikov po dannym uglublennykh medicinskih osmotrov [Comprehensive assessment of the health status of urban schoolchildren according to the in-depth medical examinations]. *Medicinskij al'manah.* 2016;2:63-6. Russian.
2. Bosova LL, Zubchenok NE. EHlektronnyj uchebnik: vchera, segodnya, zavtra [Electronic textbook: yesterday, today, tomorrow]. *Obrazovatel'nye tekhnologii i obshchestvo.* 2013;16(3):697-712. Russian.
3. Kondakov AM, Vavilova AA, Grigor'ev SG. Koncepciya sovershenstvovaniya (modernizacii) edinoj informacionnoj obrazovatel'noj sredy, obespechivayushchej realizaciyu nacional'nyh strategij razvitiya Rossijskoj Federacii [The concept of improvement (modernization) of a unified information educational environment, ensuring the implementation of national development strategies of the Russian Federation]. *Pedagogika.* 2018;4:98-125. Russian.
4. Krivosheina EV, Kondrat'ev AO. Vliyanie shuma na process obucheniya v srednem uchebnom zavedenii [The influence of noise on the learning process in secondary schools]. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2011;2 (27):73-6. Russian.
5. Kuchma VR. Vyzovy XXI veka: gigienicheskaya bezopasnost' detej v izmenyayushchejsya srede [Challenges of the XXI century: the hygienic safety of children in a changing environment]. *Aktovaya rech'. Prochitana 22 sentyabrya 2016 goda na zasedanii Uchenogo soveta Nauchnogo centra zdorov'ya detej.* Moscow: Izdatel'stvo «Pediatri»; 2016. Russian.
6. Kuchma VR. Gigienicheskaya bezopasnost' giperinformatizacii zhiznedeyatel'nosti detej [Hygienic safety of hyperinformatization of children's life activity]. *Gigiena i sanitariya.* 2017;96(11):1059-63. Russian.
7. Kuchma VR, Efimova NV, Tkachuk EA, Myl'nikova IV. Gigienicheskaya ocenka napryazhennosti uchebnoj deyatel'nosti obuchayushchihsya 5-10 klassov obshcheobrazovatel'nyh shkol [Hygienic assessment of the intensity of the educational activities of students in grades 5-10 of secondary schools]. *Gigiena i sanitariya.* 2016;95(6):552-8. Russian.
8. Kuchma VR. Faktory riska zdorov'yu obuchayushchihsya v sovremennoj Rossijskoj shkole: identifikaciya, ocenka i profilaktika sredstvami gigeny. V sbornike statej VI Nacional'nogo kongressa po shkol'noj i universitetskoj medicine [Risk factors for students' health in the modern Russian school]. *Vypusk 6.* Ekaterinburg, Izdatel'stvo UGMU; 2018. Russian.

9. Kuchma VR, Sokolova SB. Povedencheskie riski, opasnye dlya zdorov'ya shkol'nikov XXI veka [Behavioral risks that are dangerous to the health of schoolchildren of the 21st century]. Moscow; 2017. Russian.
10. Kuchma VR, Stepanova MI, Aleksandrova IEH, SHumkova TV, Sedova AS, Moldovanov VV, Safonkina SG. Novyj metodicheskij podhod k gigienicheskoj ocenke urovnya sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya obshcheobrazovatel'nyh organizacij [new methodical approach to the hygienic assessment of the level of sanitary and epidemiological well-being of educational institutions]. Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ya. 2016;2:27-32. Russian.
11. Kuchma VR, Suhareva LM, Hramcov PI. Mediko-profilakticheskie osnovy bezopasnoj zhiznedeyatel'nosti detej v giperinformacionnom obshchesve [Medical and preventive basis for the safe life of children in a hyper-informational society]. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2017;20(3):161-5. Russian.
12. Kuchma VR, Teksheva LM, Petrenko AO. Ocenka indeksa bezopasnosti ridera na osnove gigienicheskoj klassifikacii sredstv obucheniya [Evaluation of the reader's safety index based on the hygienic classification of teaching aids]. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2015;10:26-8. Russian.
13. Kuchma VR, Fisenko AP. Osnovnye meropriyatiya desyatiletiya detstva (2018-2027 gg.) v sfere ukrepleniya zdorov'ya detej Rossii. V sbornike statej VI Nacional'nogo kongressa po shkol'noj i universitetskoj medicine s mezhdunarodnym uchastiem [The main activities of the decade of childhood (2018-2027) in the field of improving the health of Russian children. In the collection of articles of the VI National Congress on School and University Medicine with international participation]. Vypusk 6. Ekaterinburg, Izdatel'stvo UGMU; 2018. Russian.
14. Platonova AG, YAckovskaya NY, Dzhurinskaya SN, SHkarban ES, Saenko GM. Psihoehmocional'noe sostoyanie shkol'nikov pri ispol'zovanii noutbuka i plansheta v processe obucheniya [The psycho-emotional state of schoolchildren when using a laptop and tablet in the learning process]. V kn.: «Ohrana zdorov'ya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti detej i podrostkov. Aktual'nye problemy, taktika i strategiya dejstvija». Sankt-Peterburg; 2014. Russian.
15. Soltan MM, Titova DA, SHemetovec TN. Donozologicheskaya diagnostika bezopasnosti cifrovoj sredy dlya psihicheskogo zdorov'ya podrostkov [Predosaological safety diagnostics digital environment for mental health of adolescents]. V sbornike statej VI Nacional'nogo kongressa po shkol'noj i universitetskoj medicine. Vypusk 6. Ekaterinburg, Izdatel'stvo UGMU; 2018. Russian.
16. Stepanova MI, Aleksandrova EH, Sazanyuk ZI, Voronova BZ, Lashneva IP, SHumkova TV. Gigienicheskaya reglamentaciya ispol'zovaniya ehlektronnyh obrazovatel'nyh resursov v sovremennoj shkole [Hygienic regulation of the use of electronic educational resources in the modern school]. Gigiena i sanitariya. 2015;7:64-8. Russian.
17. Halamish V, Nachman H, Katzir T. The Effect of Font Size on Children's Memory and Metamemory. Front Psychol. 2018;9:1577. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.01577. eCollection 2018.
18. Hermena EW, Sheen M, AlJassmi M, AlFalasi K, AlMatroushi M, Jordan TR. Reading Rate and Comprehension for Text Presented on Tablet and Paper: Evidence from Arabic. Front Psychol. 2017:257-73.
19. Legge GE, Bigelow CA. Does print size matter for reading? A review of findings from vision science and typography. J Vis. 2011;11(5). Pii: 8. DOI: 10.1167/11.5.8. Review.
20. Maducdoc MM, Haider A, Nalbandian A, Youm JH, Morgan PV, Crow RW. Visual consequences of electronic reader use: a pilot study. Int Ophthalmol. 2017;37(2):433-9.
21. Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. Int J Ophthalmol. 2016;9(6):881-5.
22. Stansfeld S, Clark C. Health Effects of Noise Exposure in Children. Curr Environ Health Rep. 2015;2(2):171-8. DOI: 10.1007/s40572-015-0044-1. Review.
23. Woo EH, White P, Lai CW. Impact of information and communication technology on child health. J Paediatr Child Health. 2016;52(6):590-4.
24. Wu H. Visual Fatigue and Performances for the 40-min Mixed Visual Work with a Projected Screen. The Ergonomics Open Journal. 2012;5:10-8.

---

**Библиографическая ссылка:**

Саньков С.В., Кучма В.Р. Гигиеническая оценка влияния на детей факторов современной электронной информационно-образовательной среды школ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-3.pdf> (дата обращения: 13.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16380. \*

**Bibliographic reference:**

Sankov SV, Kuchma VR. Gigienicheskaja ocenka vlijaniya na detej faktorov sovremennoj jelektronnoj informacionno-obrazovatel'noj sredy shkol [Hygienic assessment of the impact of the modern schools' electronic information-educational environment on children]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 13];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/2-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16380.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ЛИПЫ – ЦВЕТКИ  
(липа сердцевидная-мелколистная – *tilia cordata mile* – семейство липовых)

В.В. ПЛАТОНОВ<sup>\*\*\*</sup>, А.А. ХАДАРЦЕВ<sup>\*\*</sup>, Г.Т. СУХИХ<sup>\*</sup>, Т.А. ЯРКОВА<sup>\*\*\*\*</sup>,  
М.В. ВОЛОЧАЕВА<sup>\*</sup>, И.В. ДУНАЕВА<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, геникологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ул. Опарина, д.4, Москва, 117997, Россия

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия

<sup>\*\*\*</sup> ООО «Террапроминвест», ул.Перекопская, д.5б, Тула, 300045, Россия

<sup>\*\*\*\*</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского (ПКУ)», ул. Земляной вал, д.73, Москва, 109004, Россия

**Аннотация.** Выполнена хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта липы сердцевидной-мелколистной (цветки), позволившая идентифицировать 59 соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы. Основу экстракта составляют стероидные соединения, среди которых преобладает содержание (масс.% от суммы стероидов): 9,19 – *Cyclo-9.β-lanostan-3.β, 25-diol* (41,87; 3.α-(Trimethylsiloxy) *cholest-5-ene* (30,00), *Betulin* (17,23) и *Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetat*, (3.β)-(9,45); эфиры *muna 2-Ethylhexyl acrylat*, (2,3-Diphenylcyclopropyl) *methyl phenyl sulfoxid, trans; Olylalcohol, trifluoroacetat, Oxalic acid, decyl-2-phenylethyl ester; Heptadecanoic acid, heptadecyl ester, Bis (2-ethylhexyl) phthalate* и другие, на которые приходится – 19,57 (масс.% от экстракта). Значительно содержание углеводов, составляя – 17,38 (масс.% от экстракта); среди которых (14,12) n- и изоалканов от C<sub>13</sub> до C<sub>44</sub>, с преобладанием углеводорода C<sub>29</sub> (*Nonacosana*), а также (2,36)-алкенов и алкинов – C<sub>16</sub>-C<sub>25</sub>; остальные – циклоалканы. На долю карбоновых кислот от C<sub>16</sub> до C<sub>20</sub>, альдегидов, спиртов, кетонов приходится (мас.% от экстракта): 5,68; 2,23; 2,01; 2,07, соответственно. Гликозиды представлены только: β-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro; отсутствуют фенолы; значительно содержание органических кремнийсодержащих компонентов (8,16% от экстракта): *Tetracosamethyl-cyclododecasiloxan; Cyclononasiloxan, octadecamethyl, Heptasiloxan, hexadecamethyl* и другие; идентифицированы: *Benzofuran, 2,3-dihydro; 2H-Cyclopropa[g]benzofuran, 4,5,5a,6,6a,6b-hexahydro-4,4,6,6-trimethyl-2-(1-methylethenyl)*. Среди карбоновых кислот до 72,0 (мас.% от суммы кислот) приходится на n-Hexadecanoic acid и (14,26%) – 8,11,14-Eicosatrcenoic acid (2,2,2), содержащий в структуре три двойные связи; 9,12-Octadecadienoic acid (2,2)-C<sub>18</sub>-две двойные связи; альдегиды от C<sub>14</sub> до C<sub>16</sub> и 77,6 (мас.% от суммы альдегидов)-Pentadecanal; кетоны, в основном, представлены 1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecadehydro-2H-picen-3-one (85,50 мас.% от общей суммы кетонов). Согласно распределению в этанольном экстракте цветков липы сердцевидной-мелколистной, перечисленных выше групп соединений, можно предположить, что фармакологическое действие данного экстракта преимущественно определяется содержанием стероидных соединений и сложных эфиров, карбоновых кислот, особенно непредельных, которые образуются и при гидролизе сложных эфиров. Роль углеводов, несмотря на достаточно высокое их содержание в экстракте – (17,38%), по-видимому невелика. При оценке фармакологического действия экстракта, несомненно, следует принять во внимание присутствие в нём до (8,16%) кремнийорганических соединений. Образующийся при гидролитическом расщеплении последних оксид Si(IV) с высокоразвитой сорбционной поверхностью, может выполнять роль переносчика (шаттла), например, стероидов, гликозидов, альдегидов, спиртов, фенолов к определённым органам организма и тем самым существенно повышая эффективность как их количественного использования, так и направленного лечебного действия.

**Ключевые слова:** хромато-масс-спектрометрия, этанол, экстракт липы сердцевидной-мелколистной.

CHROMATO MASS SPECTROMETRY OF ORGANIC MATTER LIPS - FLOWERS  
(small-leaved heart-shaped linden - *Tilia cordata* mile - family of lime trees)

V.V. PLATONOV<sup>\*\*\*</sup>, A.A. KHADARTSEV<sup>\*\*</sup>, G.T. SUKHIKH<sup>\*</sup>, T.A. YARKOVA<sup>\*\*\*\*</sup>,  
M.V. VOLOCHAEVA<sup>\*</sup>, I.V. DUNAEVA<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
named after V.I. Kulakov, Oparin Str., 4, Moscow, 117997, Russia

<sup>\*\*</sup> FGBOU VPO "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

<sup>\*\*\*</sup> LLC Terraprominvest, Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

<sup>\*\*\*\*</sup> Moscow State University of Technology and Management named after K.G. Razumovsky (PKU) ",  
Zemlyanoy Val, 73, Moscow, 109004, Russia

**Abstract.** Chromato-mass spectrometry of ethanol extract of a linden cordate-fine-leaved (flowers) was performed, which allowed identification of 59 compounds. For them, the quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained. The basis of the extract consists of steroid compounds, among which the content predominates (wt.% of the amount of sterols): 9.19 – *Cyclo-9.β-lanostan-3.β, 25-diol* (41.87; 3.α-(Trimethylsiloxy) cholest-5-ene (30.00), *Betulin* (17.23) и *Stigmasta-5.22-dien-3-ol, acetat, (3.β)* (9.45); type esters *2-Ethylhexyl acrylat, (2,3-Diphenylcyclopropyl) methyl phenyl sulfoxid, trans; Olylalcohol, trifluoroacetat, Oxalic acid, decyl-2-phenylethyl ester; Heptadecanoic acid, heptadecyl ester, Bis (2-ethylhexyl) phthalate*, etc., which account for - 19.57 (wt.% of the extract). Significantly hydrocarbon content, amounting to 17.38 (wt. % From the extract); among which (14.12) are n- and isoalkanes from  $C_{13}$  to  $C_{44}$ , with a predominance of the  $C_{29}$  (*Nonacosana*) hydrocarbon, and also (2.36) -alkenes and alkynes –  $C_{16}$ - $C_{25}$ ; the others are cycloalkanes. The share of carboxylic acids from  $C_{16}$  to  $C_{20}$ , aldehydes, alcohols, ketones is accounted for (wt.% of the extract): 5.68; 2.23; 2.01; 2.07, respectively. Glycosides are represented only: *β-D-Glucopyranose, 1.6-anhydro*; no phenols; significantly content of organic silicon-containing components (8.16% of the extract): *Tetracosamethyl-cyclododecasiloxan; Cyclononasiloxan, octadecamethyl, Heptasiloxan, hexadecamethyl* and others. There are *Benzofuran, 2,3-dihydro; 2H-Cyclopropa[g]benzofuran, 4,5,5a,6,6a,6b-hexahydro-4,4,6,6-trimethyl-2-(1-methylethenyl)*. Among carboxylic acids to 72.0 (wt.% of the amount of acids) accounted for *n-Hexadecanoic acid* and (14.26%) - 8,11,14- *Eicosatrcenoic acid* (2,2,2), containing in the structure three double communications; 9,12-*Octadecadienoic acid* (2,2) -  $C_{18}$ -two double bonds; aldehydes from  $C_{14}$  to  $C_{16}$  and 77.6 (wt.% from the amount of aldehydes) - *Pentadecanal*; ketones are mainly *1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecadehydro-2H-picen-3-one-* (85.50 wt.% from the total amount of ketones). According to the distribution, in the ethanol extract of the linden flowers of the heart-shaped-small-leaf, listed above groups of compounds, it can be assumed that the pharmacological action of this extract is mainly determined by the content of steroid compounds and esters, carboxylic acids, especially unsaturated ones, which are also formed during the hydrolysis of esters. The role of hydrocarbons, despite their relatively high content in the extract - (17.38%), is apparently small. In assessing the pharmacological action of the extract, one should certainly take into account the presence in it of up to (8.16%) organosilicon compounds. The *Si(IV)* oxide formed during the hydrolytic cleavage of the latter with a highly developed sorption surface can act as a carrier (shuttle), for example, steroids, glycosides, aldehydes, alcohols, phenols to certain organs of the body and thereby significantly increasing the efficiency of their quantitative use, as well and directed therapeutic action.

**Keywords:** chromatography-mass spectrometry, ethanol, linden extract, heart-shaped-leaved.

Цветки липы широко используются в медицинской практике [3]. Проведено сравнительное количественное и качественное определение углеводов в цветках липы, изучено цветение липы в условиях техногенного загрязнения, определены особенности накопления в ее цветках токсических элементов, установлены антиоксидантные свойства и аминокислотный состав, научно обоснована технология переработки сырья на экстракты с высокой концентрацией фенольных соединений [2, 5-7, 11]. Согласно [3, 4, 8-10, 12, 13] соцветия липы содержат эфирные масла, флавоноиды, витамин С, каротин, сахара, дубильные и горькие вещества, воск, слизи, а листья – тилиацин, проявляющий фитонцидную активность. Препараты из липы обладают противовоспалительным, спазмолитическим, противомикробным, желчегонным, вяжущим, обволакивающим, бронхолитическим, потогонным, антигипоксантным, десенсибилизирующим, болеутоляющим и противосудорожным действиями.

**Цель исследования** – углубленное изучение особенностей химического состава органического вещества цветков липы сердцевидной-мелколистной с определением набора соединений, присутствующих в последнем, их количественного содержания, структурной организации, соотношения между собой групп соединений, сделать определённые выводы о роли различных групповых составляющих органического вещества в общей роли препаратов в лечении тех или иных заболеваний организма человека.

**Материалы и методы исследования.** Исходным материалом исследования являлись цветки липы сердцевидной-мелколистной. Цветки липы подвергались исчерпывающей экстракции этанолом с массовой долей 95% в аппарате Сосклета. Полученный экстракт освобождался от этанола с использованием вакуумного роторного испарителя типа *RE-52AA Rotary Evaporator*, остаток взвешивался и подвергался изучению методом хромато-масс-спектрометрии. Условия хроматографирования экстракта и последующая масс-спектрометрия осуществлялись при следующих условиях.

Условия были следующими: газовый хроматограф *GC-2010*, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMS Solution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

**Результаты и их обсуждение.** Хроматограмма этанольного экстракта цветков липы сердцевидной-мелколистной дана на рис. 1.

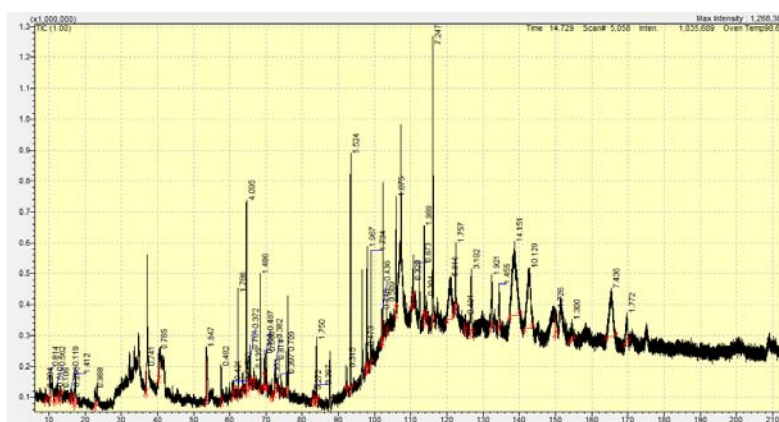


Рис. 1. Хроматограмма

Перечень идентифицированных соединений и их количественное содержание приведены в табл.

Таблица

**Список соединений**

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	8.994	0.30	6-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3-one
2	10.323	0.81	Ethyl(dimethyl)isopropoxysilane
3	11.634	0.51	2-Ethylhexyl acrylate
4	12.350	0.56	Isobutyl 3-methylbut-3-enyl carbonate
5	13.192	0.11	L-Serine, O-(phenylmethyl)-
6	15.925	0.12	Phenylethyl Alcohol
7	16.155	0.30	Ethyl(trimethylsilyl)acetate
8	17.270	1.41	1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane
9	22.690	0.99	Benzofuran, 2,3-dihydro-
10	37.027	0.74	.beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-
11	40.389	0.79	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
12	53.458	1.85	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-
13	57.585	0.48	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol
14	60.697	0.42	Cyclopentane, 1,1'-[3-(2-cyclopentylethyl)-1,5-pentanediy]bis-
15	61.036	0.11	Hexadecane
16	62.261	1.79	Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-
17	63.563	0.36	cis-11-Hexadecenal

18	64.587	4.09	<i>n</i> -Hexadecanoic acid
19	65.448	0.70	Heptadecanoic acid, heptadecyl ester
20	65.728	0.37	Nonane, 3-methyl-5-propyl-
21	66.616	0.14	Tetradecanal
22	68.422	1.50	Heptasiloxane, hexadecamethyl-
23	69.550	0.44	1-Hexadecanol
24	69.885	0.49	Tetradecyl trifluoroacetate
25	70.221	0.59	Tritetracontane
26	71.631	0.35	9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester, (E,E)-
27	72.284	0.38	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
28	72.619	0.81	8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-
29	74.171	0.40	Octadecanoic acid
30	75.631	0.71	10-Heneicosene (c,t)
31	82.981	0.27	1-Eicosanol
32	83.403	0.40	Behenic alcohol
33	83.943	1.75	2-methyloctacosane
34	92.424	0.32	Decane, 2,4,6-trimethyl-
35	93.373	5.52	(2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfoxide, trans-
36	97.676	0.47	Pentadec-7-ene, 7-bromomethyl-
37	97.910	1.97	Hexacosane
38	98.998	1.73	Bis(2-ethylhexyl) phthalate
39	101.938	0.45	Oleyl alcohol, trifluoroacetate
40	102.143	0.44	2-methyltetracosane
41	103.344	0.51	9-Eicosyne
42	105.950	1.88	Pentadecane, 8-hexyl-
43	110.468	0.32	Hexadecane, 1-iodo-
44	110.672	0.67	2,6,10,14,18-Pentamethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaene
45	113.712	1.99	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
46	114.299	0.30	1-Naphthalenepropanol, .alpha.-ethenyldecahydro-2-hydroxy-.alpha.,2,5,5,8a-pentamethyl-, [1R-[1.alpha.(R*),2.beta.,4a.beta.,8
47	116.124	7.25	Nonacosane
48	120.853	5.82	Betulin
49	122.385	1.76	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
50	125.090	0.49	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
51	126.754	3.19	Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.beta.)-
52	132.389	1.92	Tetratetracontane
53	134.437	1.45	Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane
54	138.765	14.14	9,19-Cyclo-9.beta.-lanostane-3.beta.,25-diol
55	142.723	10.13	3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene
56	150.105	1.73	Pentadecanal-
57	154.555	1.30	2H-Cyclopropa[g]benzofuran, 4,5,5a,6,6a,6b-hexahydro-4,4,6b-trimethyl-2-(1-methylethenyl)-
58	165.438	7.44	Oxalic acid, decyl 2-phenylethyl ester
59	169.729	1.77	4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahydro-2H-picen-3-one

Данные табл. были использованы для расчёта структурно-группового состава экстракта, который определялся количественным содержанием следующих групп соединений (мас.% от экстракта): стероидные соединения – 33,77; эфиры – 19,57; углеводороды – 17,38; кремнийорганические соединения – 8,16; карбоновые кислоты – 5,68; альдегиды – 2,23; кетоны – 2, 07; спирты – 2,01; гликозиды – 0,74; производные бензофурана – 2,29.

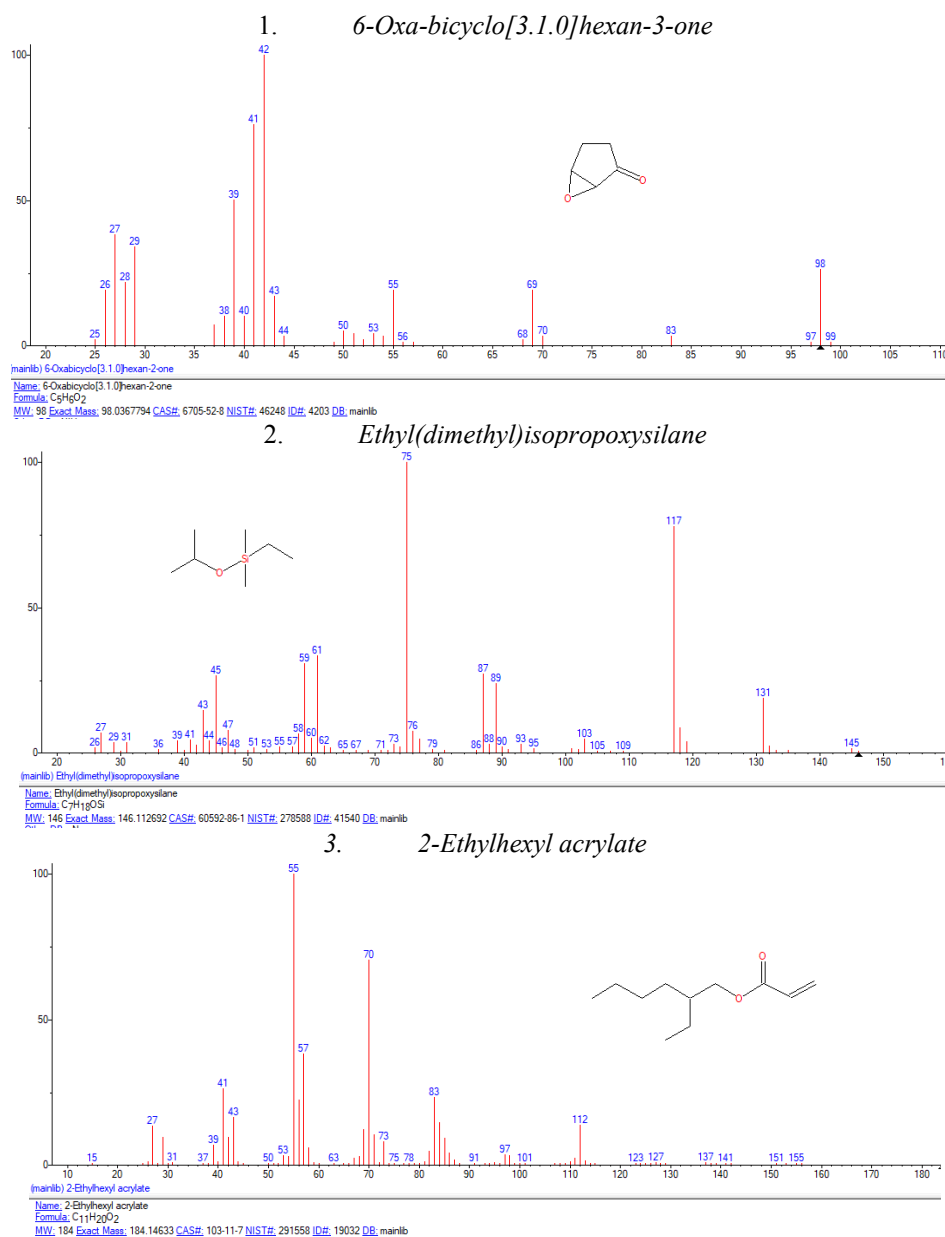
Основу стероидных соединений составляют (мас.% от суммы стероидов): 9,19 –Cyclo-9.β.—Lanostan-3.β, 25-diol-(41,87); 3.α.-(Trimethylsiloxy) cholest-5-ene-(30,0); Betulin-(17,23) и Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetat, (3.β.)-(9,45).

Эфиры образованы уксусной (*Ethyl(trimethylsilyl) acetat*, *Tetradecyltrifluoroacetat*, *Oleyl alcohol*, *trifluoroacetat*), щавелевой (*Oxalic acid*, *decyl 2-phenylethyl ester*), акриловой (*2-Ethylhexyl acrylate*), серной (*2,3-Diphenylcyclopropyl methyl phenyl sulfoxiole*, *trans*, фталевой (*Bis (2-ethylhexyl) phthalate* кислотами, а также *Heptadecanoic acid (heptadecil ester)*.

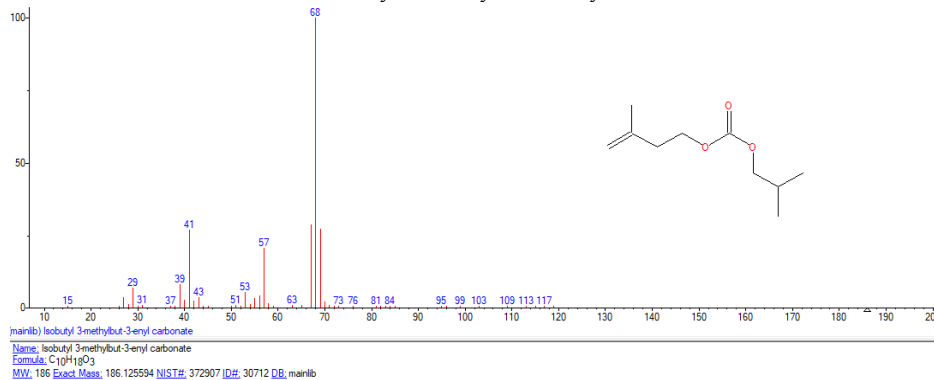
Среди углеводов преобладают (14,12 мас.% от экстракта) *n*- и изоалканы от  $C_{13}$  до  $C_{44}$ , максимум –  $C_{29}$ ; на долю алкенов и алкинов ( $C_{16}$  -  $C_{25}$ ) приходится 2,36%, остальное – циклоалканы.

В составе карбоновых кислот до 72,00% *n*- *Hexadecanoic acid*, 7,04% *Ocmadecanoic acid*; 20,96 (мас.% от суммы кислот) – 9,12 – *Octadecadienoic acid (C<sub>18</sub>)* и 8,11,14-*Eicosatrienoic acid (Z,Z,Z)(C<sub>20</sub>)*. Альдегиды представлены: *Ttradecanal (C<sub>14</sub>)*, *Pentadecanal (C<sub>15</sub>)* в сумме – 83,86% и *cis -11-Hexadecanal (C<sub>16</sub>)* – 16,14%; спирты в основном предельные (*1-Hexadecanol*, *1-Eicosanol*, *Behenicalcohol*) на долю которых приходится – 64,93 (мас.% от суммы спиртов). Основу кетонов представляет: *1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b* – *octadecadehydro-2H-picen-3-one* (85,50%). Гликозиды присутствуют в экстракте только в виде  $\beta$ -*D-Glucopyranosa*, *1,6-anhydro* (0,74%).

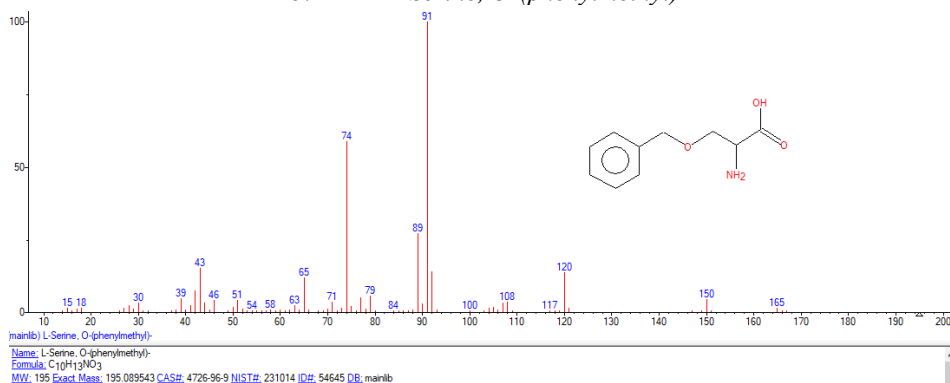
Масс-спектры и структурные формулы идентифицированных в этанольном экстракте цветков липы сердцевидной-мелколистной приведены на рис. 2.



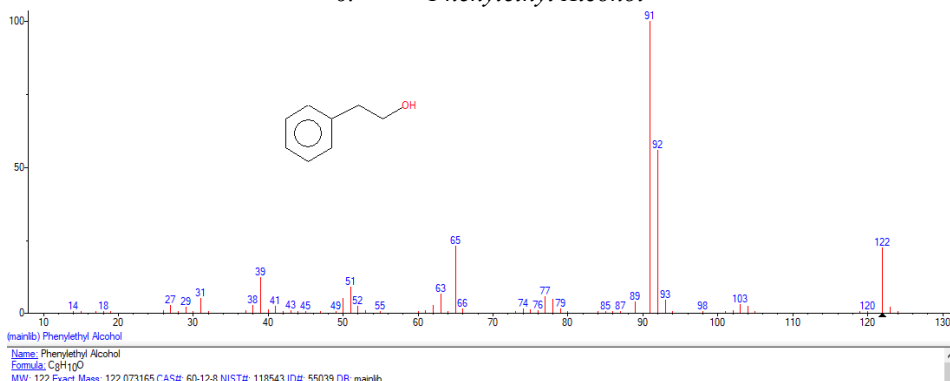
4. *Isobutyl 3-methylbut-3-enyl carbonate*



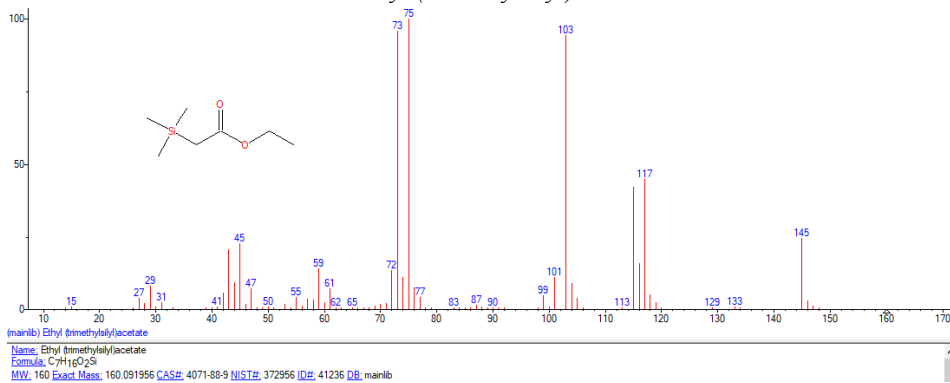
5. *L-Serine, O-(phenylmethyl)-*



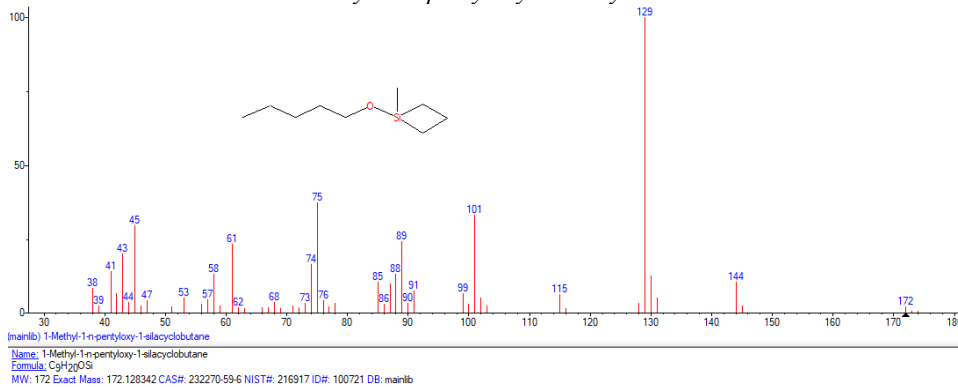
6. *Phenylethyl Alcohol*



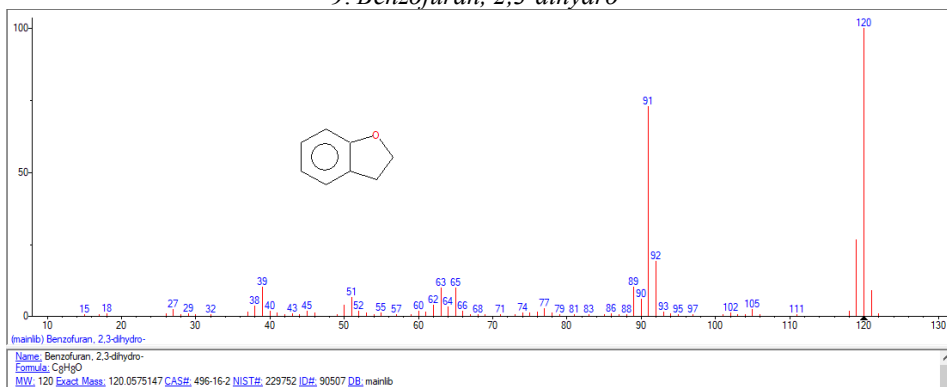
7. *Ethyl (trimethylsilyl)acetate*



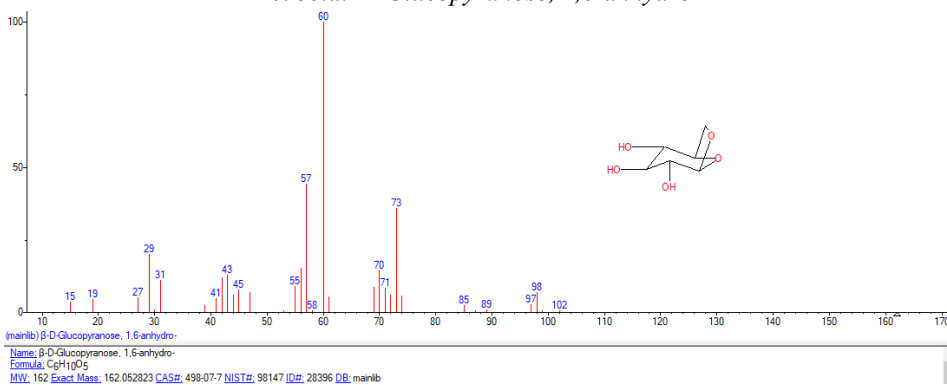
8. 1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane



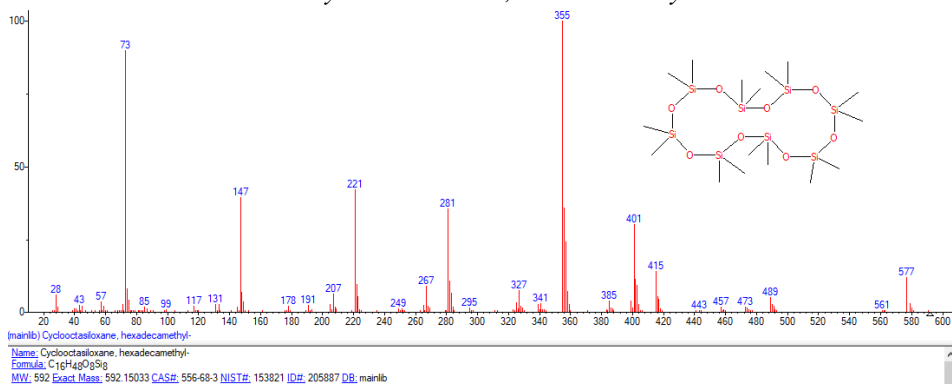
9. Benzofuran, 2,3-dihydro-



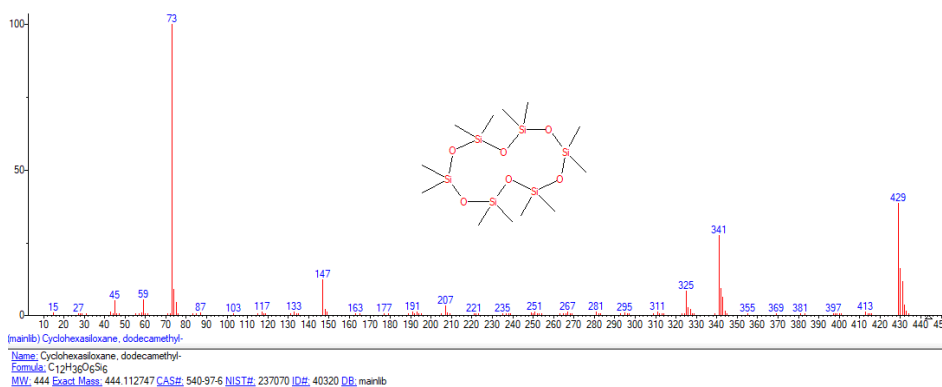
10. beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-



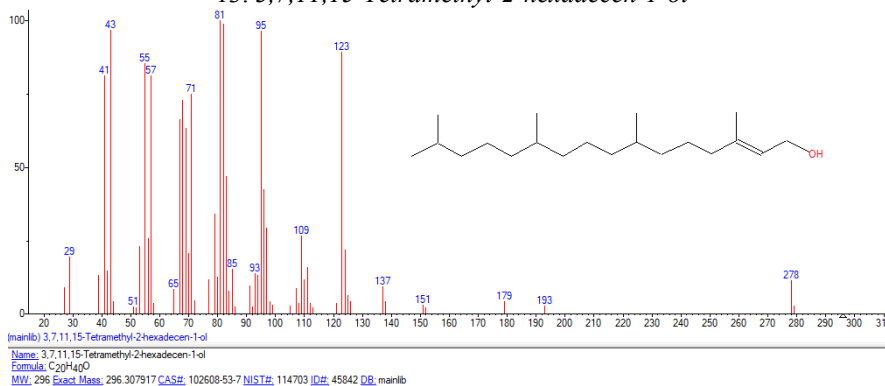
11. Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-



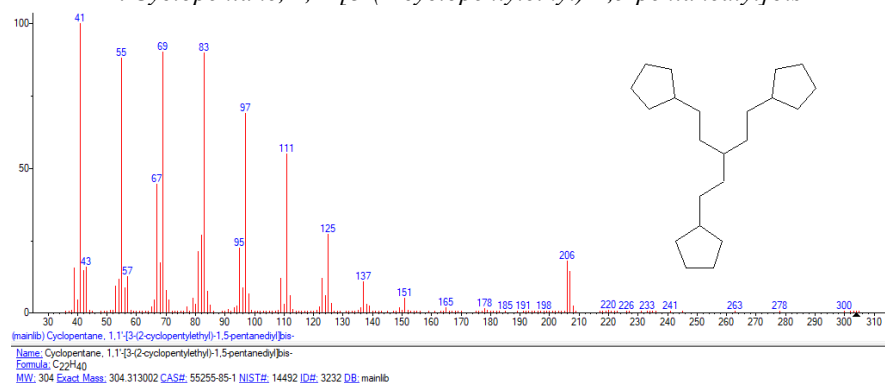
12. Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-



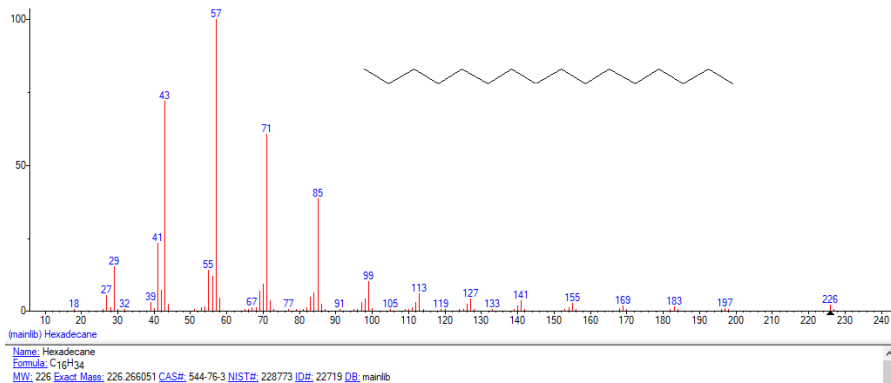
13. 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol



14. Cyclopentane, 1,1'-[3-(2-cyclopentylethyl)-1,5-pentanediy]bis-

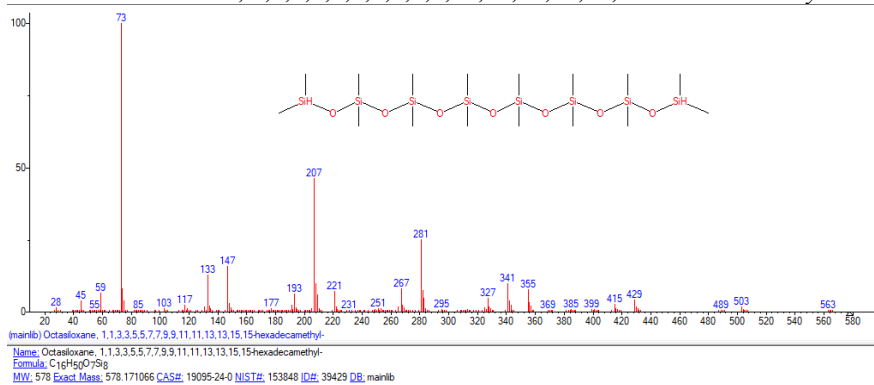


15. Hexadecane

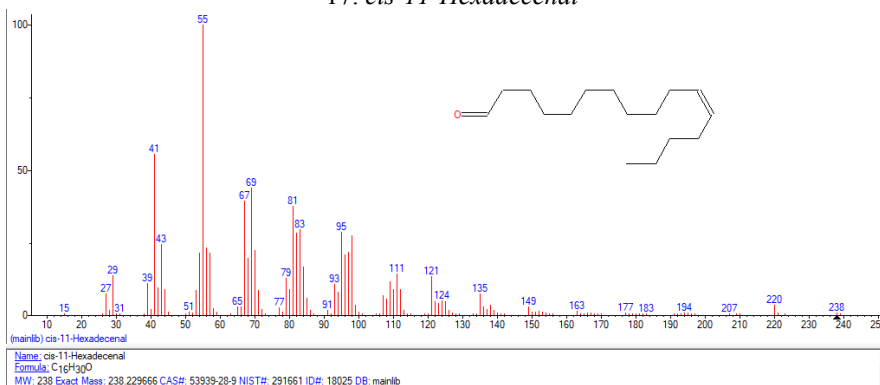




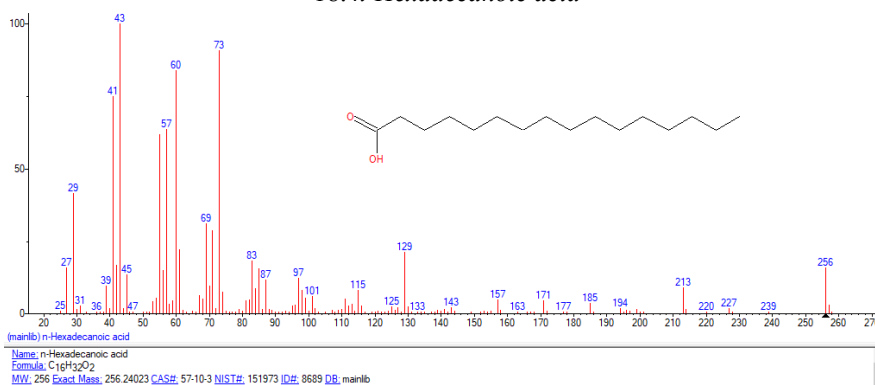
16. Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-



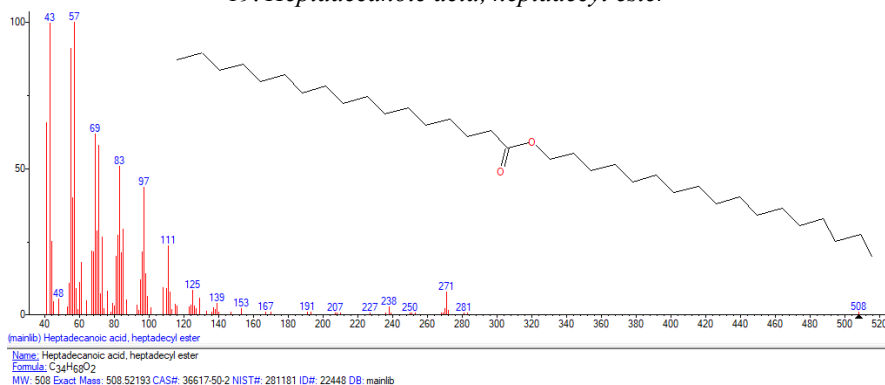
17. cis-11-Hexadecenal



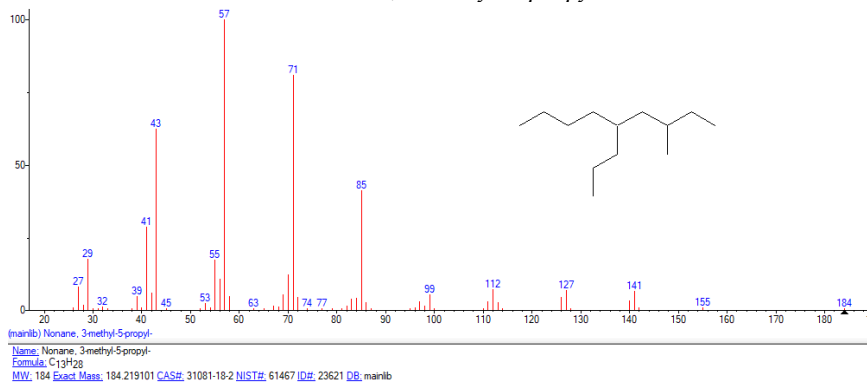
18. n-Hexadecanoic acid



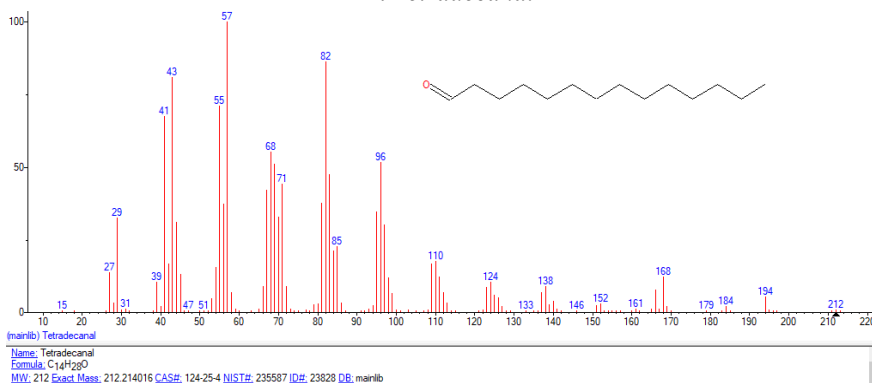
19. Heptadecanoic acid, heptadecyl ester



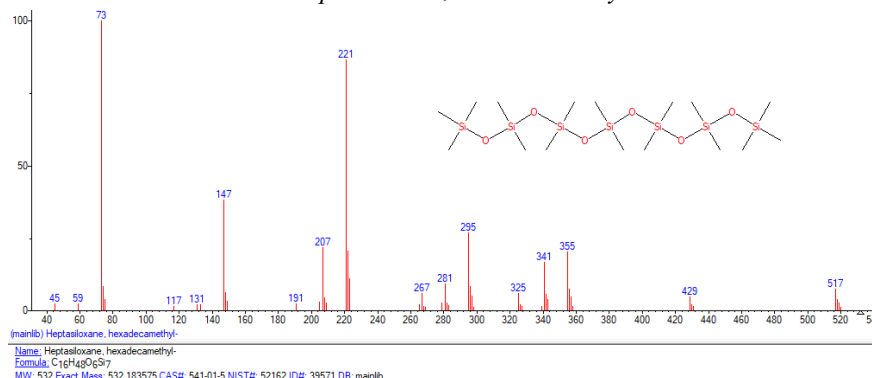
20. *Nonane, 3-methyl-5-propyl-*



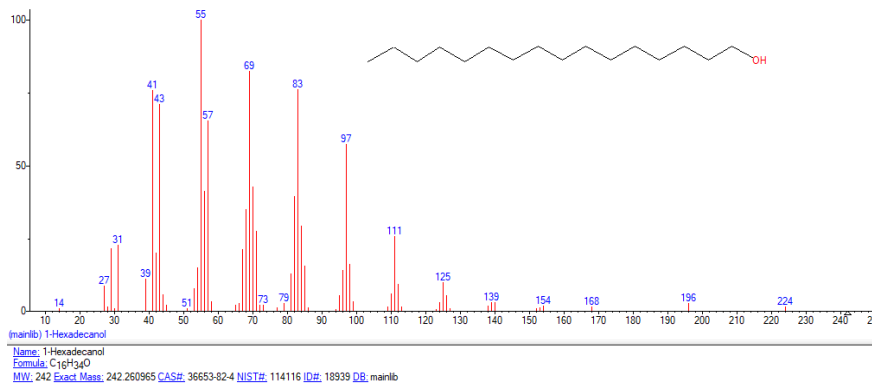
21. *Tetradecanal*



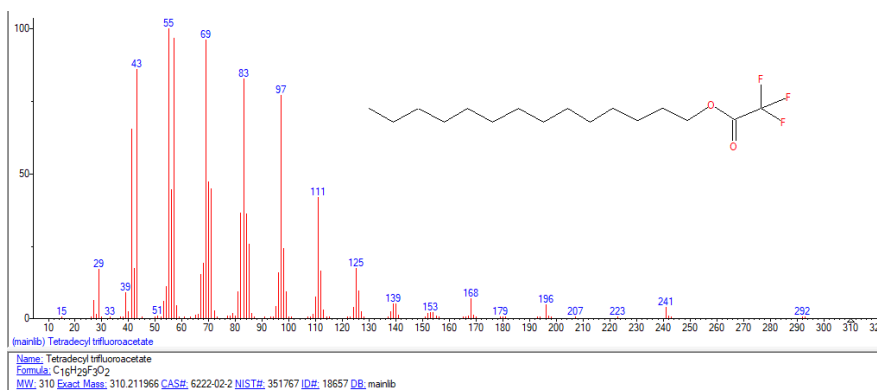
22. *Heptasiloxane, hexadecamethyl-*



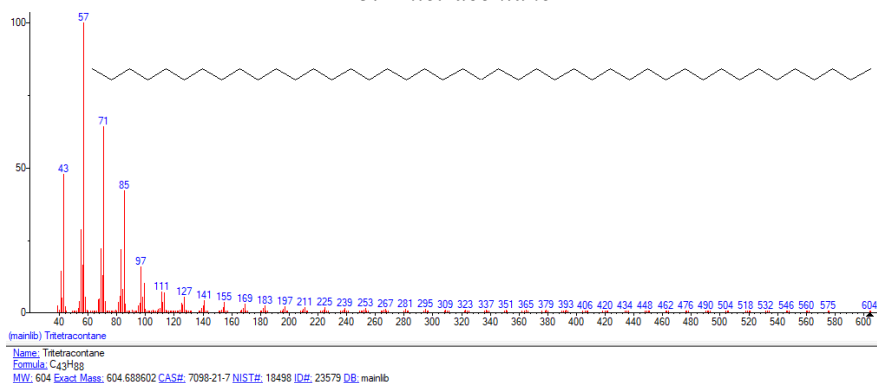
23. *1-Hexadecanol*



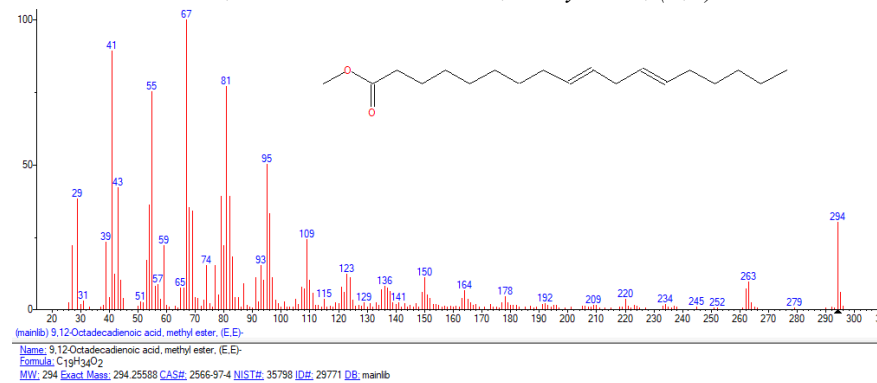
24. *Tetradecyl trifluoroacetate*



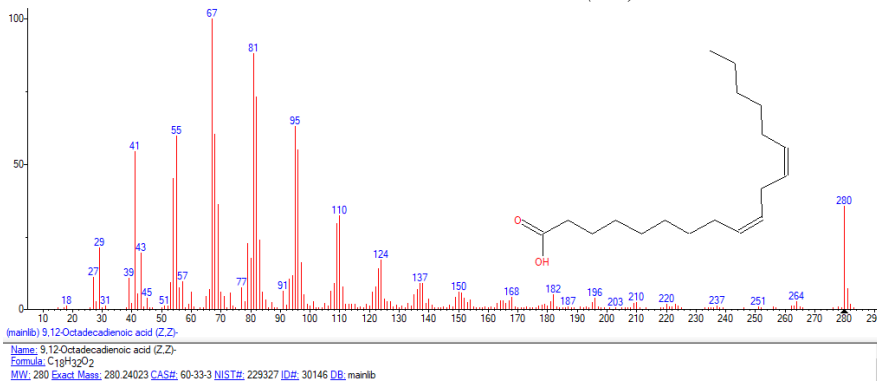
25. *Tritetracontane*



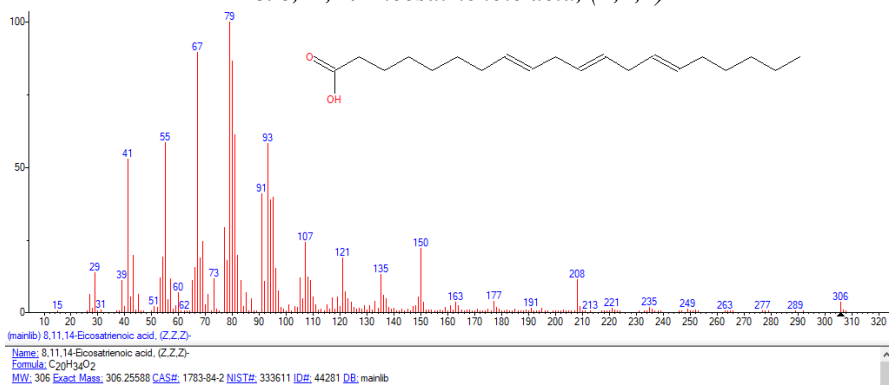
26. *9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester, (E,E)-*



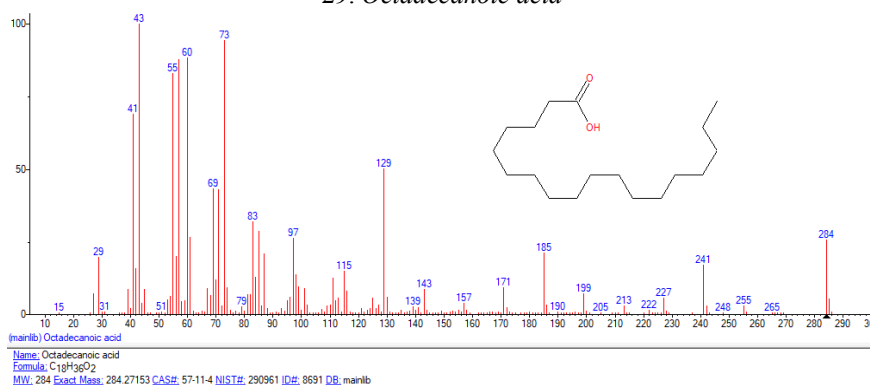
27. *9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-*



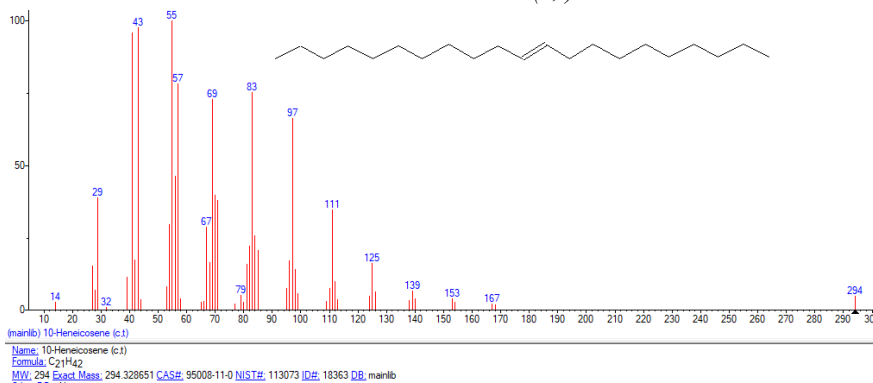
28. 8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-



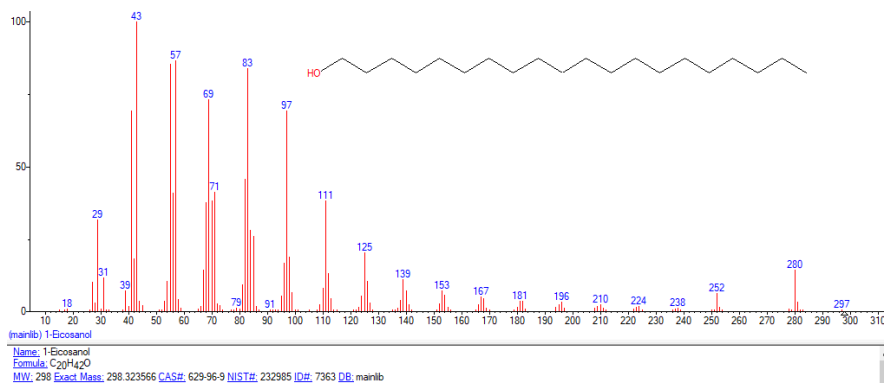
29. Octadecanoic acid



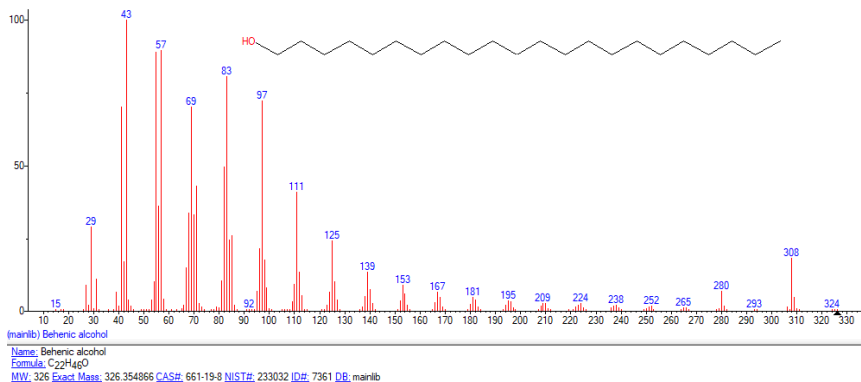
30. 10-Heneicosene (c,t)



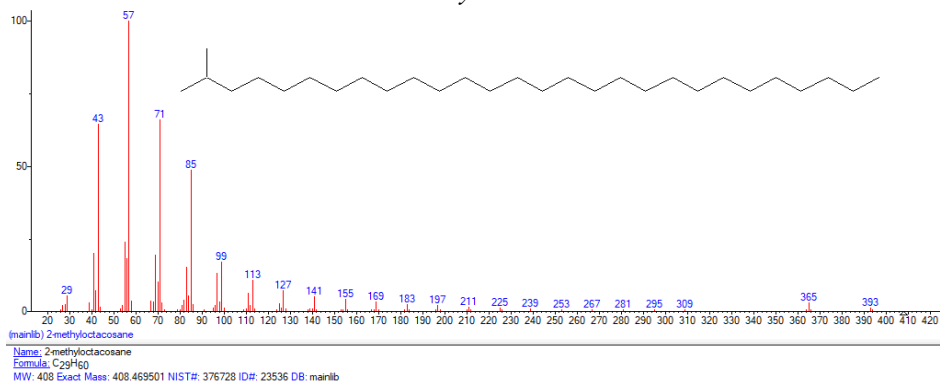
31. 1-Eicosanol



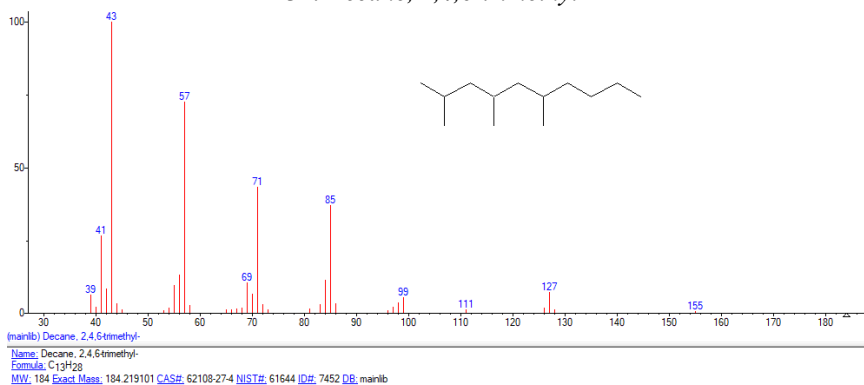
32. Behenic alcohol



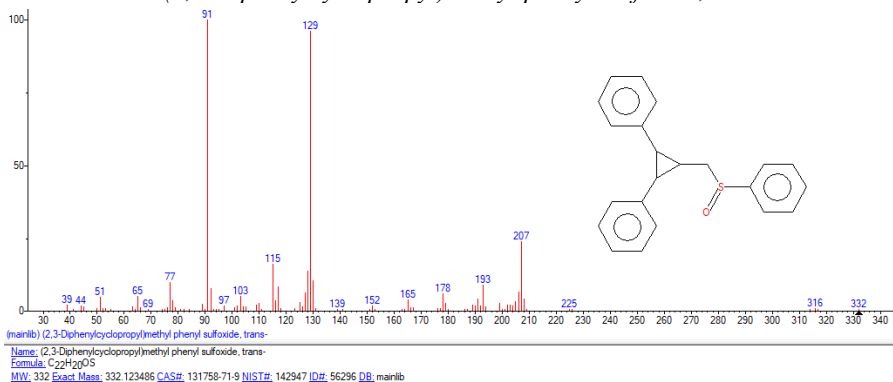
33. 2-methyloctacosane



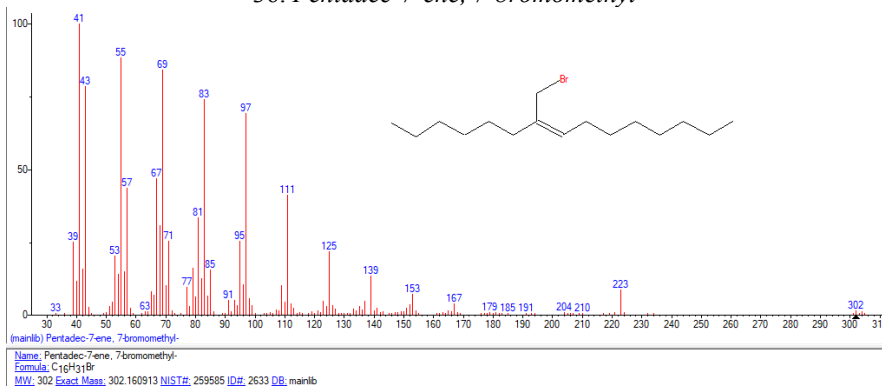
34. Decane, 2,4,6-trimethyl-



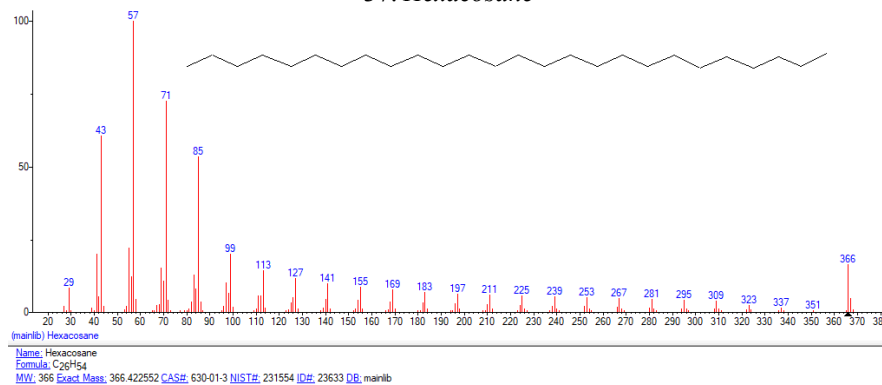
35. (2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfoxide, trans-



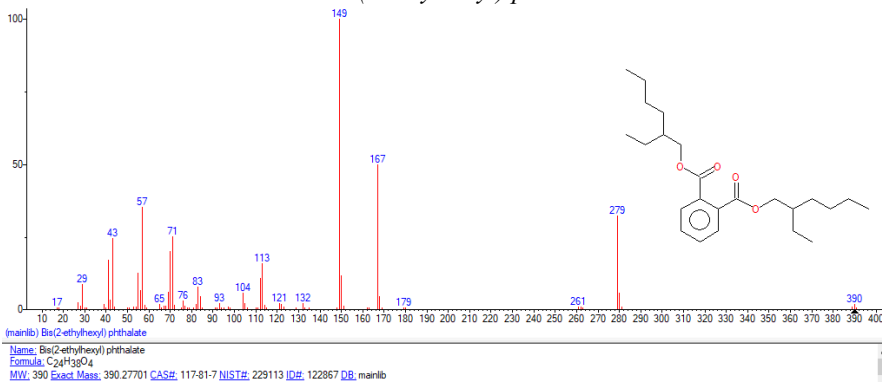
36. *Pentadec-7-ene, 7-bromomethyl-*



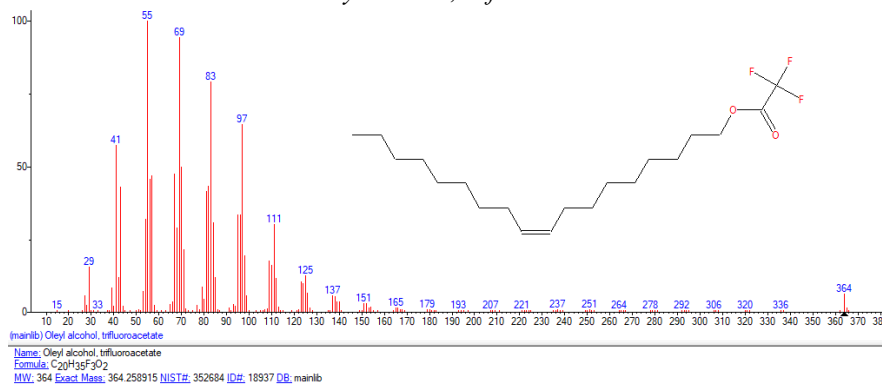
37. *Hexacosane*



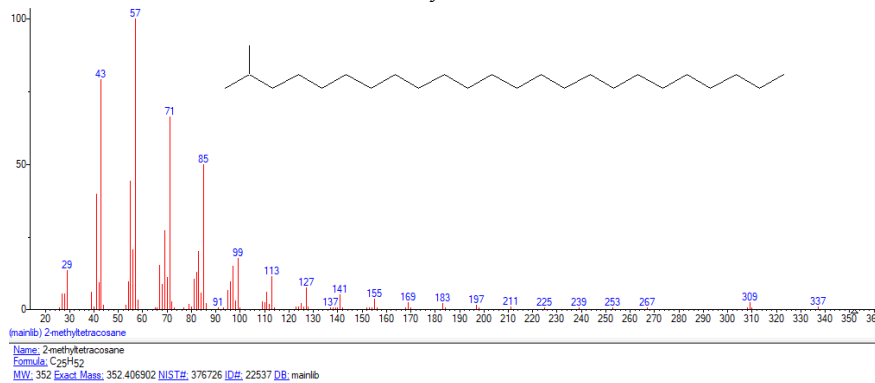
38. *Bis(2-ethylhexyl) phthalate*



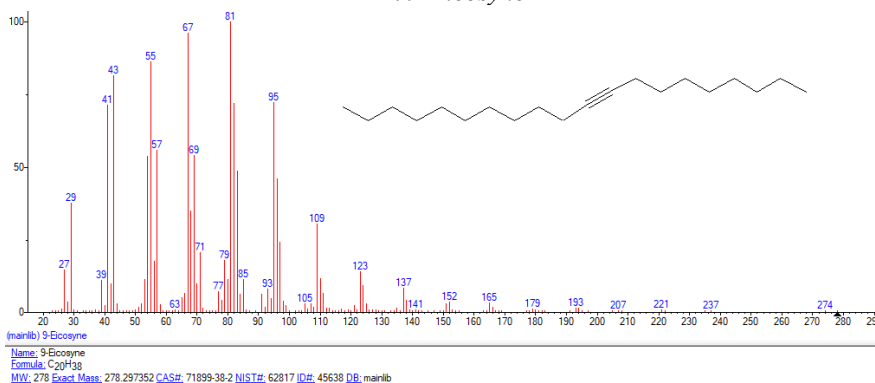
39. *Oleyl alcohol, trifluoroacetate*



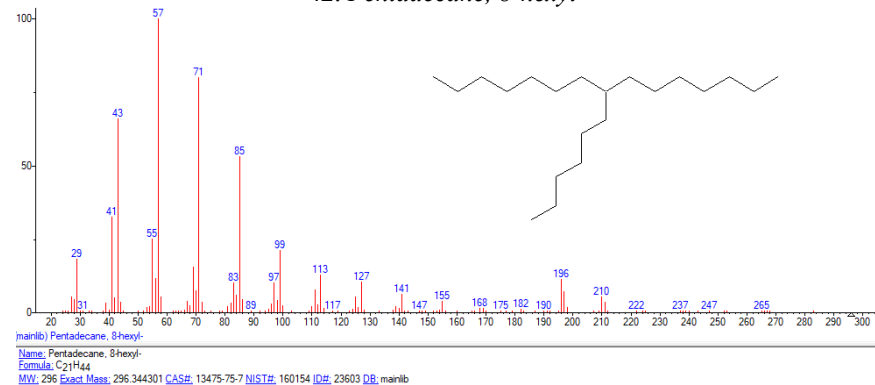
40. 2-methyltetracosane



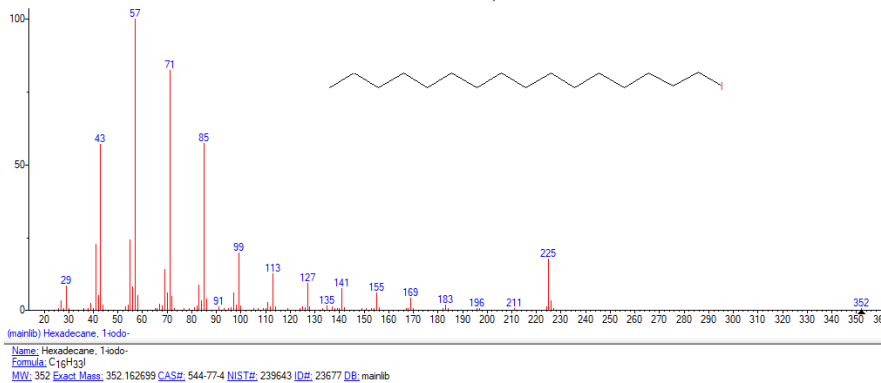
41. 9-Eicosyne



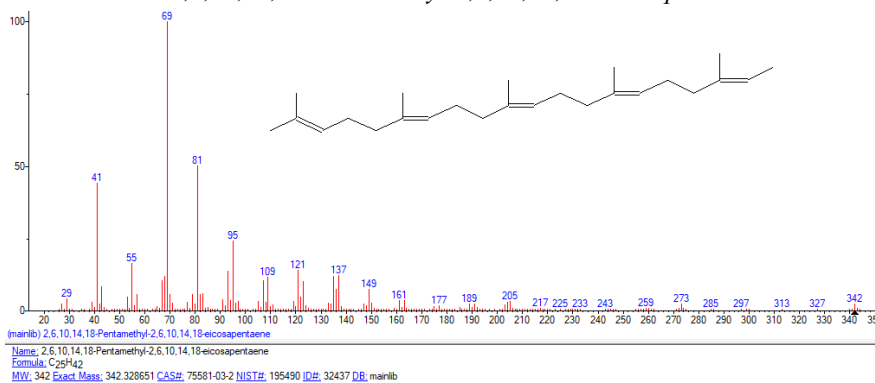
42. Pentadecane, 8-hexyl-



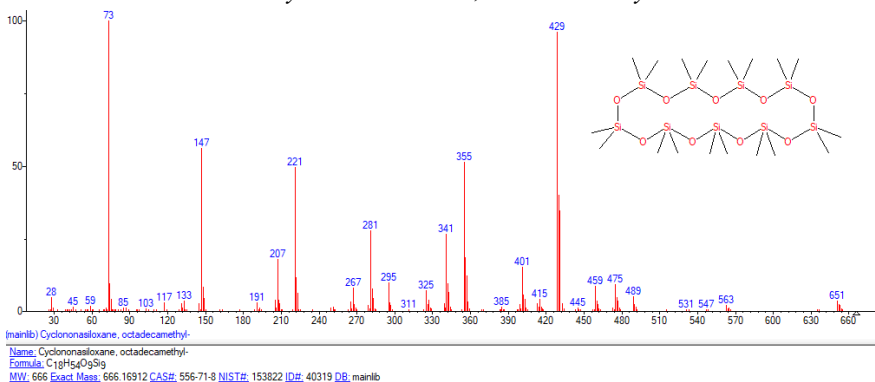
43. Hexadecane, 1-iodo-



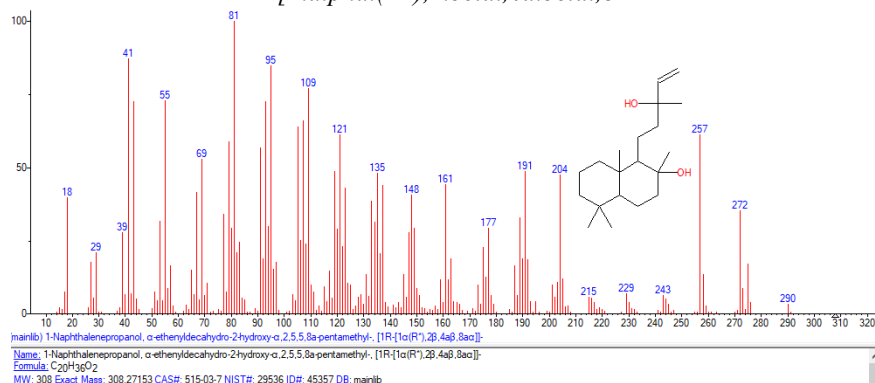
44. 2,6,10,14,18-Pentamethyl-2,6,10,14,18-eicosapentaene



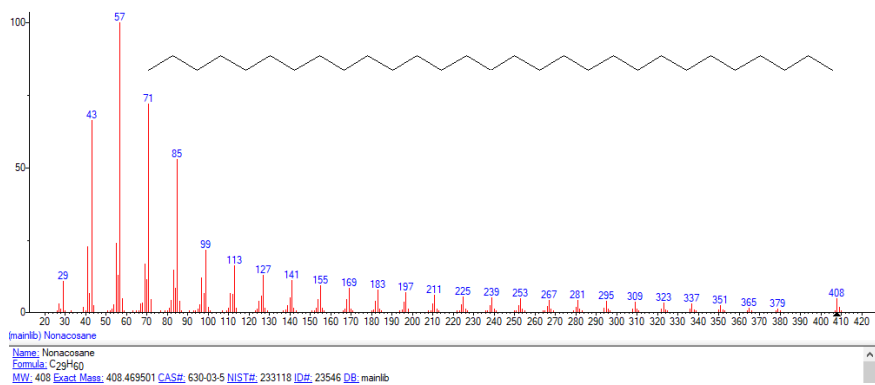
45. Cyclonasiloxane, octadecamethyl-



46. 1-Naphthalenepropanol,  $\alpha$ -ethenyldecahydro-2-hydroxy-,  $\alpha$ ,2,5,5,8a-pentamethyl-, [1R-[1 $\alpha$ (R\*),2 $\beta$ .,4 $\alpha$ . $\beta$ .,8

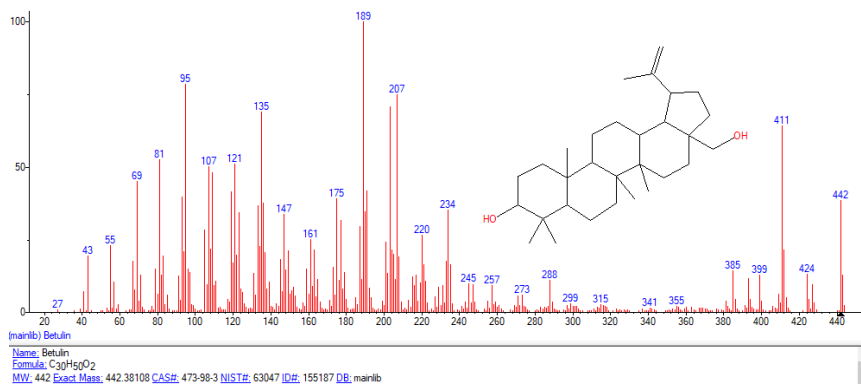


47. Nonacosane

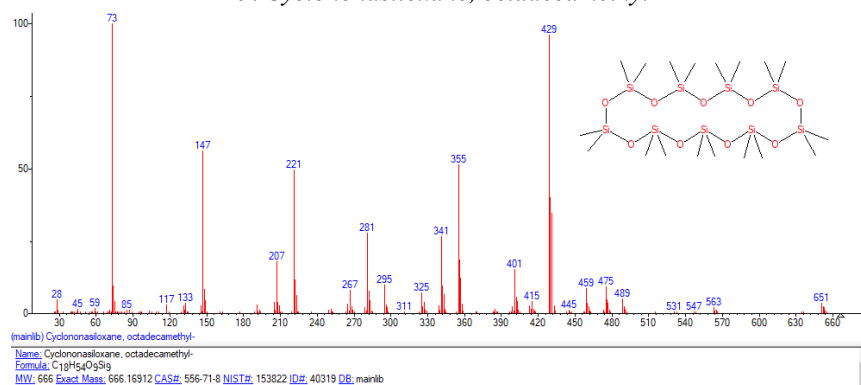




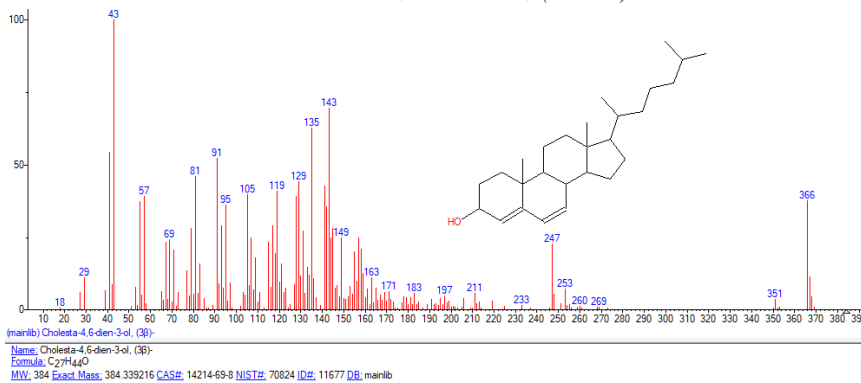
48. *Betulin*



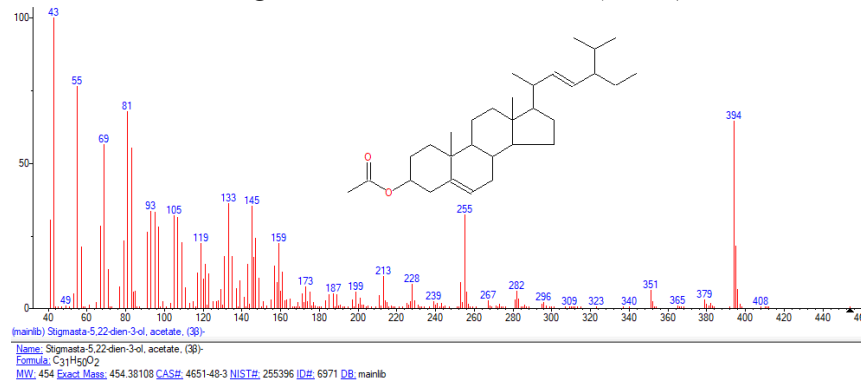
49. *Cyclononasiloxane, octadecamethyl-*



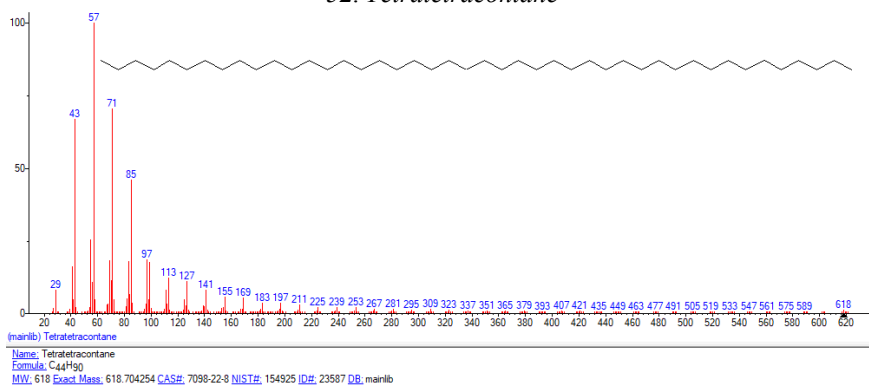
50. *Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*



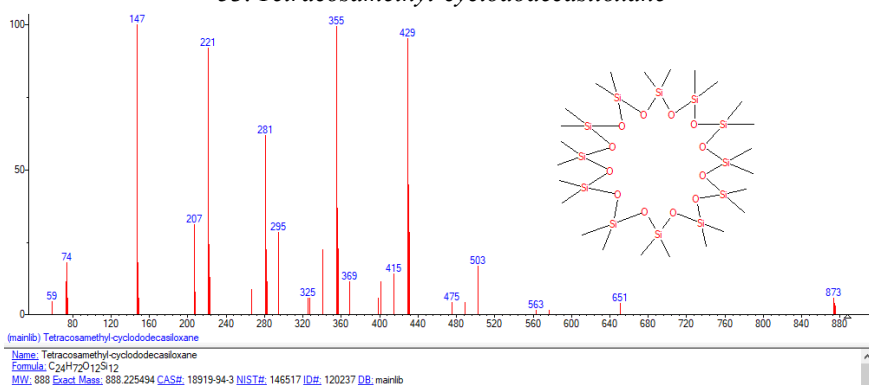
51. *Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.beta.)-*



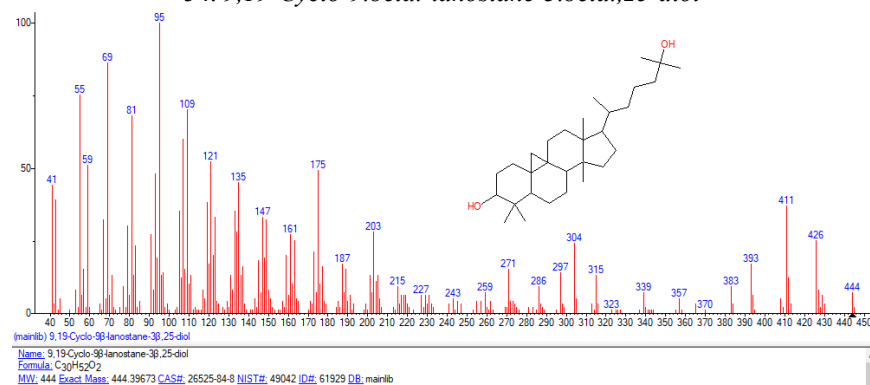
52. Tetratetracontane



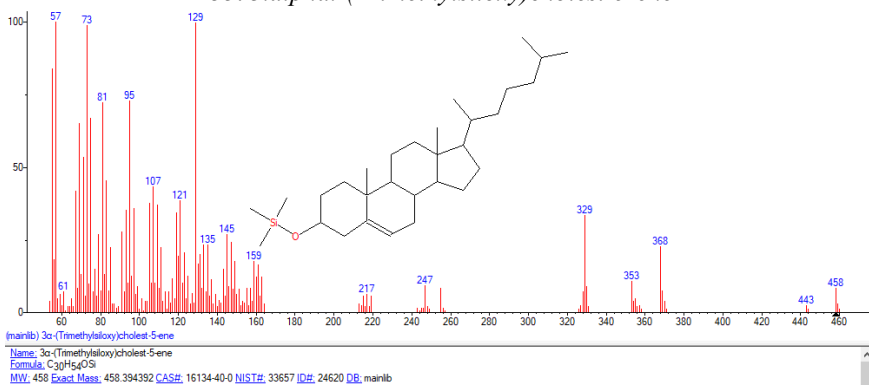
53. Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane



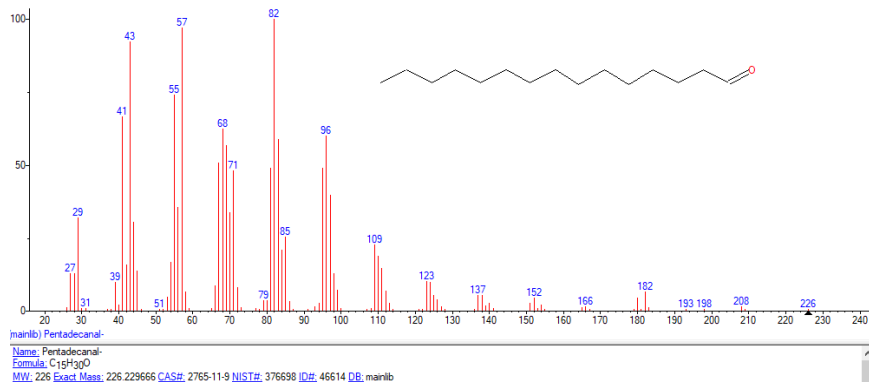
54. 9,19-Cyclo-9.beta.-lanostane-3.beta.,25-diol



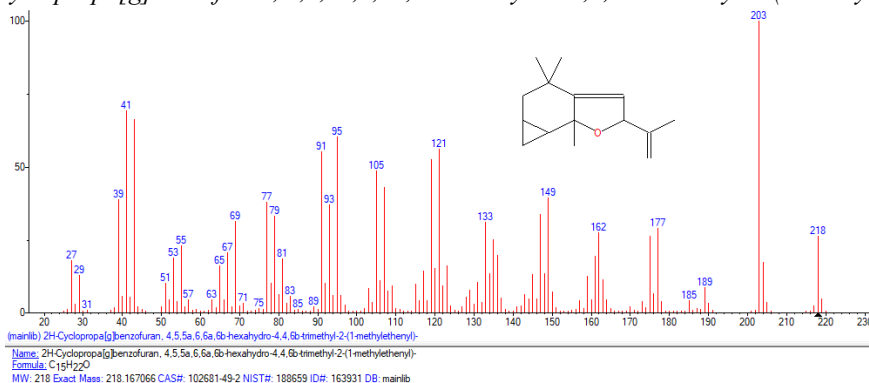
55. 3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene



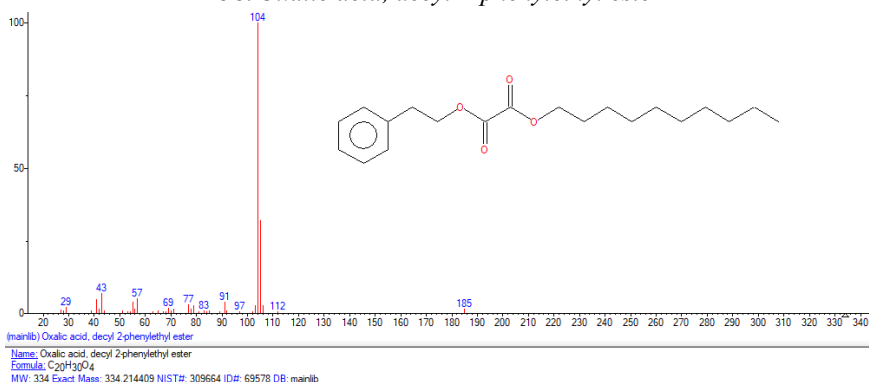
56. *Pentadecanal-*



57. *2H-Cyclopropa[g]benzofuran, 4,5,5a,6,6a,6b-hexahydro-4,4,6b-trimethyl-2-(1-methylethenyl)-*



58. *Oxalic acid, decyl 2-phenylethyl ester*



59. *4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahydro-2H-picen-3-one*

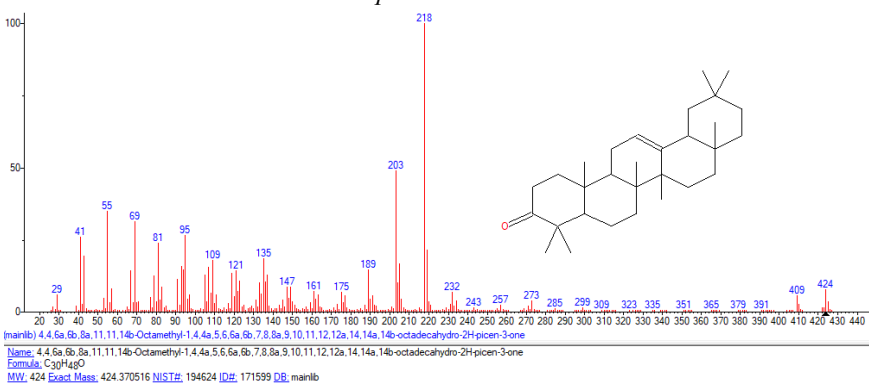


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений вещества липы – цветки

Приняв во внимание вещественный состав этанольного экстракта цветков липы сердцевидной-мелколистной, количественное содержание индивидуальных соединений, их соотношение и структуру, можно с определённой долей уверенности утверждать, что в формировании направлений фармакологи-

ческого действия препаратов липы основная роль принадлежит стероидам, эфирам, непредельным кислотам, альдегидам, кремний-, бром- и фторсодержащим соединениям. Например, можно считать правильным вывод о том, что кремнийорганические соединения в результате кислотного гидролиза дают оксид  $Si(IV)$  с высокоразвитой адсорбционной поверхностью, на которой прочно сорбируются стероиды, непредельные карбоновые кислоты, альдегиды и другие соединения и они без нарушения нативной структуры током крови доставляются к необходимому органу, проявляя высокий коэффициент использования и лечебного действия.

Следует предположить, что данную роль выполняет мелкокристаллический оксид  $Si(IV)$ , содержащийся в большинстве лекарственных препаратов. Сорбционная ёмкость оксида  $Si(IV)$ , образующегося непосредственно в организме, несомненно выше, чем у присутствующего в промышленных синтетических лекарствах. Собственно стероидное ядро (циклопентанпергидрофенантрена) присутствует в половых и надпочечниковых гормонах, желчных кислотах, холестерине у человека и животных. Они также обнаруживаются в растениях со свойствами эстрогенов и прогестинов. Стероиды участвуют в построении внутренних мембран клеток. Многие стероиды образуют в растениях эфиры с углеводами – гликозиды, что и наблюдается при изучении химического состава органического вещества растений, например, в этанольном экстракте липы идентифицирован  $\beta$ -*D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*, который в растении был в виде эфира со стероидом.

#### **Выводы:**

1. Хромато-масс-спектрометрией впервые выполнена подробная идентификация соединений, определяющих состав этанольного экстракта цветков липы сердцевидной-мелколистной; определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы.
2. Основу экстракта определяют стероиды; эфиры различных органических кислот; альдегиды, спирты, непредельные карбоновые кислоты, типа линолевой и линоленовой, кремний-, бром- и фторсодержащие органические соединения.
3. Сделан вывод о роли оксида  $Si(IV)$ , образующегося в результате гидролитического расщепления кремнийорганических соединений, в повышении эффективности использования организмом всего набора биологически активных веществ в составе растения и препаратов на его основе.

#### **Литература**

1. Буркова Е.А., Хабибрахманова В.Р., Канарский А.В. Антиоксидантные свойства экстрактов цветков липы сердцевидной (*tilia cordata*) // Вестник Технологического университета. 2015. Т. 18, № 16. С. 38–40.
2. Веселова Д.В., Степанова Э.Ф. Использование в современной медицине цветков липы сердцевидной // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 1. С. 4–9.
3. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.: ил.
4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с.
5. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Сравнение особенностей накопления основных токсических элементов цветками липы сердцевидной и пижмы обыкновенной // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. № 1. С. 148–154.
6. Зарубина Н.В., Попов Д.М. Аминокислотный состав цветков и листьев липы // Фармация. 2012. № 5. С. 21–23.
7. Мамиева Е.Б., Ширнина Л.В. Цветение липы в условиях техногенного загрязнения. В сборнике: Агрэкологический вестник. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной году экологии в России, 2017. С. 236–240.
8. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Изд-во «Медицина», 2005. 520 с.
9. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.
10. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с.
11. Попов Д.М., Зарубина Н.В. Сравнительное качественное и количественное определение углеводов в цветках и листьях липы сердцевидной // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 2 (3). С. 50–53.
12. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 283 с.
13. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с.

**References**

1. Burkova EA, Habibrahmanova VR, Kanarskij AV. Antioksidantnye svojstva jekstraktov cvetkov lipy serdcelistnoj (*tilia cordata*) [Antioxidant properties of extracts of linden flowers (*tilia cordata*)]. Vestnik Tehnologicheskogo universiteta. 2015;18(16):38-40. Russian.
2. Veselova DV, Stepanova JeF. Ispol'zovanie v sovremennoj medicine cvetkov lipy serdcevidnoj [Use in modern medicine of linden flowers heart-shaped]. Farmacija i farmakologija. 2016;4(1):4-9. Russian.
3. Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaja fitoterapija [Practical herbal medicine. Series "Complete Encyclopedia"]. Serija «Polnaja jenciklopedija». Moscow: «OLMA-PRESS»; Sankt-Peterburg: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian.
4. Gorjaev MI, Sharipova FS. Rasteniya, obladajushhie protivopuholevoj aktivnost'ju [Plants with antitumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.
5. D'jakova NA, Slivkin AI, Gaponov SP. Sravnenie osobennostej nakoplenija osnovnyh toksicheskikh jelementov cvetkami lipy serdcevidnoj i pizhmy obyknovЕННОj [Comparison of the accumulation of the main toxic elements of linden flowers heart-shaped and common tansy]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija. 2017;1:148-54. Russian.
6. Zarubina NV, Popov DM. Aminokislotnyj sostav cvetkov i list'ev lipy [Amino acid composition of linden flowers and leaves]. Farmacija. 2012;5:21-3. Russian.
7. Mamieva EB, Shirmina LV. Cvetenie lipy v uslovijah tehnogennogo zagrjaznenija [Linden flowering in conditions of industrial pollution. In the collection]. V sbornike: Agrojekologicheskij vestnik. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii, posvjashhennoj godu jekologii v Rossii; 2017. Russian.
8. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]. OAO Izd-vo «Medicina»; 2005. Russian.
9. Novejshaja jenciklopedija domashnej mediciny [The latest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.
10. Popov AP. Lekarstvennye rasteniya v narodnoj medicine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.
11. Popov DM, Zarubina NV. Sravnitel'noe kachestvennoe i kolichestvennoe opredelenie uglevodov v cvetkah i list'jah lipy serdcevidnoj [Comparative qualitative and quantitative determination of carbohydrates in the flowers and leaves of the heart-shaped linden]. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2013;2 (3):50-3. Russian.
12. Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal herbal remedies]. Moscow: GJeOTAR-MED; 2002. Russian.
13. Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Healing herbs]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Яркова Т.А., Волочаева М.В., Дунаева И.В. Хромато-масс-спектрометрия органического вещества липы – цветки (липа сердцевидная-мелколистная – *tilia cordata mile* – семейство липовых) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-1.pdf> (дата обращения: 08.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16409. \*

**Bibliographic reference:**

Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Yarkova TA, Volochaeva MV, Dunaeva IV. Hromato-mass-spektrometrija organicheskogo veshhestva lipy – cvetki (lipa serdcevidnaja-melkolistnaja – *tilia cordata mile* – semejstvo lipovyh) [Chromato mass spectrometry of organic matter lips – flowers (small-leaved heart-shaped linden - *tilia cordata mile* - family of lime trees)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 08];1 [about 21 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16409.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ**  
**(обзор литературы)**

Д.В. ИВАНОВ\*, Т.И. СУББОТИНА\*, А.Н. ЛИЩУК\*\*, А.Н. КОЛТУНОВ\*\*, А.Н. КОРНИЕНКО\*\*,  
Г.А. ЕСИОН\*\*, И.Г. КАРПЕНКО\*\*

\**Тулский государственный университет, Медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия, e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru*  
\*\**ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ»,  
пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская. обл., 143421, Россия,  
e-mail: Alexlischuk@yandex.ru*

**Аннотация.** В обзорной статье рассматриваются возможности клеточных технологий в коррекции нарушений липидного обмена, которые приводят к развитию атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Стремительное развитие клеточных технологий в последние десятилетия затрагивает все больше направлений в лечении заболеваний человека, смещаясь в сторону превентивно-профилактической медицины. Лечение осложнений атеросклероза имеет высокую стоимость и длительность в реабилитации, таким образом направляю научные исследования на пути предотвращения или задержки развития и прогрессирования дислипидемических нарушений в крови. Рассмотрены некоторые вопросы в законодательстве, которое является ключевым моментом для развития медицинских технологий и при определенных обстоятельствах может служить тормозящим механизмом последовательного прогресса в здравоохранении. Определены основные пути по применению клеточных технологий в коррекции дислипидемий. Из большого количества клеток, которые используются в исследованиях, описаны основные популяции с наиболее верными патогенетическими механизмами воздействия на нарушение обмена липидов. Указана роль влияния генетических особенностей на развитие атеросклеротического процесса, а также рассмотрены иммунологические аспекты и разъяснено преимущество использования донорского материала по сравнению с аутологичным. Проведенный анализ научно-исследовательских работ, выполненных в России и мире, дает оптимистичные основания полагать, что данное направление имеет высокий потенциал для дальнейшего развития не только в лабораторных, но и клинических условиях с явно положительным результатом.

**Ключевые слова:** Гиперлипидемия, дислипидемия, клеточные технологии.

**POTENTIAL OF CELLS TECHNOLOGIES IN CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA**  
**(literature review)**

D.V. IVANOV\*, T.I. SUBBOTINA\*, A.N. LISCHUK\*\*, A.N. KOLTUNOV\*\*, A.N. KORNIENKO\*\*,  
G.A. ESION\*\*, I.G. KARPENKO\*\*

\**Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,  
e-mail: doctor\_ivanov@inbox.ru*  
\*\**FSBI "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia  
e-mail: Alexlischuk@yandex.ru*

**Abstract.** The review discusses the potential of cells technologies in the correction of lipid metabolism disorders, which lead to the development of atherosclerotic lesions of the cardiovascular system. The rapid development of cells technologies in recent decades has affected more areas in the treatment of human diseases, shifting towards preventive medicine. Treatment of complications of atherosclerosis has a high cost and duration in rehabilitation, thus directing research to prevent or delay the development and progression of dyslipidemic disorders in the blood. Some issues are considered in legislation, which is a key point for the development of medical technologies and under certain circumstances can serve as an inhibitory mechanism for consistent progress in health care. The main ways for the application of cells technologies in the correction of dyslipidemia have been identified. The main populations with the most correct pathogenetic mechanisms of action on lipid metabolism are described from a large number of cells that are used in research. The role of the influence of genetic features on the development of the atherosclerotic process is indicated, and immunological aspects are considered and the advantage of using allogenic cells material compared to autologous cells is explained. The analysis of research works carried out in Russia and the world gives optimistic grounds for believing that this direc-

tion has a high potential for further development not only in laboratory, but also in clinical conditions with a clearly positive result.

**Keywords:** hyperlipidemia, dyslipidemia, cells technologies.

Дислипидемии – это широкий спектр нарушений липидного обмена, часть из которых играет важную роль в профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие дислипидемий может быть обусловлено другими заболеваниями (вторичные дислипидемии) или сочетанием наследственной предрасположенности и неблагоприятных факторов окружающей среды. Метаболизм липидов может нарушаться несколькими путями, приводя к изменению функции липопротеинов плазмы или их уровня. Эти нарушения сами по себе, а также в сочетании с другими факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы могут приводить к развитию атеросклероза. Наибольшее внимание привлекает повышение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности. На эти показатели можно повлиять изменением образа жизни и назначая лекарственную терапию [46].

*Клеточные технологии* (КТ) – это биомедицинские технологии с использованием клеточных или клеточно-инженерных конструкций в лечении, восстановлении или реабилитации пациентов. При этом могут использоваться различные виды и типы клеток, которые отвечают соответствующим требованиям, то есть охарактеризованы и биобезопасны. Биобезопасность клеточного материала является наиважнейшим параметром при использовании клеток и клеточно-инженерных конструкций в клинической практике. Используют как аутологичный клеточный материал, так и аллогенный. Важно отметить, что терапия с использованием клеточных технологий всегда является персонализированной и подбирается каждому пациенту индивидуально с учетом его особенностей.

**Юридические аспекты.** КТ являются одной из важных составляющих биотехнологий. По мнению многих ученых, клеточные технологии являются магистральным направлением развития медицины в обозримой перспективе [2, 4, 16, 19, 21, 24, 31, 43, 56]. Многие заболевания и поражения органов и тканей, считавшиеся фатальными до начала 21 века, уже не относятся к таковым благодаря полученным результатам использования биотехнологических разработок. На фармакологическом рынке увеличивается количество зарегистрированных препаратов, полученных с использованием биотехнологического процессинга и положительный тренд в данной области будет сохраняться. Первенство в развитии данной отрасли будет оставаться за теми странами, где вопросы законодательного регулирования четко прописаны и максимально лояльны к разработчикам и производителям биотехнологий. Принимая во внимание, что Россия всегда занимала лидирующие позиции в разработках и развитии КТ, то четкого законодательного регулирования специалисты, работающие в данной области, ждали давно и с 1 января 2017 года вступил в силу Федеральный закон от 23.06.2016 N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». В п. 2 ст. 1 Закона утверждается, что «Действие настоящего Федерального закона не распространяется на отношения, возникающие при разработке и производстве лекарственных средств и медицинских изделий, донорстве органов и тканей человека в целях их трансплантации (пересадки), донорстве крови и ее компонентов, при использовании половых клеток человека в целях применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также на отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях». Таким образом, все что делается в рамках научных исследований выпадает из-под действия данного закона, что с одной стороны дает свободу для проведения научных исследований, с другой стороны вводит в полное недоумевание врачей, работающих в клинике и занимающихся научными исследованиями. К большому сожалению вынуждены констатировать, что данный Закон, в том виде, котором он есть на сегодняшний день, является не прорывом в развитии науки и практического здравоохранения, а поражением, которое отбросит РФ с лидирующих позиций в данной области [28, 29, 54].

**Основные направления применения КТ для коррекции дислипидемий.** Принимая во внимание, что основную роль в обмене холестерина, триглицеридов, липопротеинов играют гепатоциты, то любые воспалительные процессы в печени, повреждение их функциональных возможностей будет приводить к нарушению липорегуляторной функции органа и к дислипидемии, которая будет проявляться в увеличении липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, эфиров холестерина, снижение уровня и активности липопротеинов высокой плотности, что в результате ускорит процесс атерогенеза и повреждения сосудистого русла. Понимая патогенетическое развитие процессов атеросклероза логично предпринять меры по восстановлению синтетической функции печени, протекции эндотелия сосудов и снижению системного воспалительного процесса. Это основные направления, где необходимо применять КТ.

Установлено, что при использовании КТ в лечении пациентов с различными заболеваниями, происходит воздействие на нейро-эндокринную систему, что проявляется в системном воздействии на организм пациента и приводит к улучшению психо-эмоционального состояния, активизации физической активности, повышению качества жизни, как интегрального показателя проводимых лечебных мероприятий [11-15, 24]. Таким образом, мы выделяем еще одно направление, которое воздействует на коррекцию

дислипидемии не напрямую, а косвенно – изменение образа жизни пациента с помощью клеточных технологий.

**Источники СК для клинического применения.** Источниками клеточного материала для лечения пациента в целях могут служить не только его собственные клетки (аутологичные), но и широкий спектр донорского материала. Отработаны методы и способы получения клеточного материала из фетальной печени [24, 64, 65, 68], плаценты [75, 82], мозга фетуса [57, 68, 81], пуповинного канатика [1, 63], костного мозга [42, 55, 71], слизистой оболочки носоглотки в районе обонятельных рецепторов [5], жировой ткани [72, 76, 84], менструальной крови [24, 27, 50, 53, 70], кожи [67, 77], пигментного эпителия сетчатки [31, 59, 78], лимбальных клеток [3, 31], десны [10, 39] и даже мочи [80].

Каждый из источников имеет свои преимущества и свои недостатки, однако большое разнообразие источников клеточного материала дает поистине безграничный потенциал для научно-исследовательской работы и возможности для самих пациентов.

**Типы клеток используемых для коррекции дислипидемий.** Несмотря на наличие в организме человека свыше 220 видов клеток, реально использовать для коррекции нарушений, возникающих в организме пациента при дислипидемиях, можно только клеточные линии с гемопоэтическими стволовыми клетками и с мезенхимальными стволовыми клетками.

**Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)** дают начало гранулоцитарным, моноцитарным, эритроидным, мегакариоцитарным и лимфоидным колониям. С чем связан интерес к популяции гемопоэтических стволовых клеток? Необходимо проследить закладку и развитие ГСК во время эмбриогенеза. У эмбриона гемопоэз начинается в желточном мешке, но по мере развития эта функция переходит к печени плода и, наконец (после 20-ой недели внутриутробного развития у человека), к костному мозгу, где и продолжается в течение всей его жизни. Получается, что находясь определенный промежуток своего времени развития в печени, соответственно ГСК, при введении в организм реципиента будут стремиться в печень, благодаря эффекту хоуминга и вносить коррективы в работу клеток печени с помощью продуцирования сигнальных молекул, пептидов, белков, восстанавливая нарушенные синтетические процессы в клетках печени. ГСК, дающая начало всем элементам крови, плюрипотентна и заселяет другие гемо- и лимфопоэтические органы и самовоспроизводится, превращаясь в новые *стволовые клетки* (СК). ГСК характеризуются экспрессией *CD34* и *Thy1(CD90)* и отсутствием *CD38*, *CD33*, и *HLA-DR*. ГСК также не имеют экспрессии большого количества маркеров характерных для зрелых клеток крови и это важный фактор, благодаря которому идентифицируют и изолируют клетки. *CD34* – это трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый не только юными гемопоэтическими клетками, но и фибробластами и сосудистым эндотелием. У человека *CD34* является маркером стволовых и прогениторных клеток. Необходимо отметить, что ГСК экспрессируют адгезионные молекулы такие как *L*-селектин и интегрин, а также *хоумингассоциированную молекулу клеточной адгезии (H-CAM)*. В последнее время ГСК изолируют с помощью эндоглина (*CD150*) [24 58, 60].

**Мезенхимальные стволовые клетки (МСК)** – это прогениторные клетки, способные дифференцироваться в мезодермальную ткань, включая остеобласты, хондроциты, адипоциты. В большинстве случаев их получают из костного мозга, а также из большого разнообразия взрослых и фетальных тканей. Фенотипически МСК экспрессируют маркеры, некоторые из которых, к сожалению, не являются специфическими маркерами. Общепринято, что взрослые человеческие МСК не экспрессируют маркеры гемопоэтических клеток, такие как *CD45*, *CD34*, *CD14*, или *CD11*. Они также не экспрессируют костимулирующие молекулы, такие как *CD80*, *CD86*, или *CD40* или молекулы адгезии *CD31* (тромбоцит/эндотелиальной клетки молекула адгезии [*PECAM*]-1), *CD18* (*лейкоцит функционально-ассоциированный антиген-1 [LFA-1]*), или *CD56* (молекула адгезии нейрональной клетки-1), но они могут экспрессировать *CD105 (SH2)*, *CD73 (SH3/4)*, *CD44*, *CD90 (Thy-1)*, *CD71*, и *Stro-1* а также хорошо известные адгезионные молекулы *CD106* (молекула адгезии сосудистой клетки [*VCAM*]-1), *CD166* (молекула адгезии активированного лейкоцита [*ALCAM*]), *межклеточные адгезионные молекулы (ICAM)-1*, и *CD29* [24]. У МСК есть отличительные особенности, в частности, они хорошо прикрепляются к пластику, способны дифференцироваться в костную, хрящевую и жировую ткани и могут быть выделены из большинства взрослых типов тканей пациента. Однако, даже если их выделять при градиенте плотности, они все равно остаются гетерогенной культурой клеток с разнообразным пролиферативным и дифференцировочным потенциалом. Для применения КТ в клинике необходима четкая характеристика маркеров клеток и поэтому делались и продолжают выполняться исследования для идентификации МСК и, соответственно, лучшего выделения их, что особенно важно при выделении клеток из различных тканей. Большинство работ выполнены на МСК полученных из человеческого и мышинного костного мозга, но постепенно увеличивается число работ по исследованию мезенхимальных клеток из других органов и тканей. Отмечено, что имеется небольшое количество вариаций между популяциями клеток, полученных из разных источников [24, 40].

МСК вне зависимости от тканевой принадлежности обладают иммуносупрессорной и гемопоэз-стимулирующей активностью. Кроме того, МСК способны секретировать широкий спектр биологически



активных медиаторов, что свидетельствует о высоком функциональном потенциале МСК для поддержания кроветворения (через продукцию *G-CSF*, *GM-CSF*, эритропоэтина), иммуномодуляции/хемотаксиса (через продукцию *IFN-γ*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-8*, *MCP-1*, *MIP-1β*), стимуляции репаративных процессов (неоваскуло- и ангиогенеза, нейрорегенерации, ремоделирования внеклеточного матрикса) через продукцию *VEGF*, *FGF-basic*, *IGF-1*, *IL-6*, *TIMP-1/MMP-9*. Полученные данные послужили основанием для клинического использования МСК [43].

Атерогенез следует рассматривать как сложный процесс взаимодействия таких ключевых механизмов, как дислипидемия, воспалительный процесс, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия и нарушения гемостаза [32, 48, 79]. Атерогенез изменяет архитектуру сосуда и процессы гемодинамики. Считается, что опасна не сама атеросклеротическая бляшка, а бляшка с элементами дестабилизации (уязвимая, нестабильная, липидная). Отдельно рассмотрим группу маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки, к которым относятся: *матриксная металлопротеиназа* (ММП), миелопероксидаза, молекулы межклеточной адгезии такие как *ICAM*, *VCAM*. Молекулы межклеточной адгезии (*ICAM*, *VCAM*) – это белки, которые связаны с плазматической мембраной, при этом обеспечивают механическое взаимодействие клеток между собой. Усиление адгезии приводит к нарастанию эндотелиальной дисфункции. В физиологических условиях для организма эндотелиоциты не производят молекул адгезии. Именно накопление окисленных липопротеидов в субэндотелиальном пространстве приводит к нарастанию уровня молекул межклеточной адгезии: *ICAM*, *VCAM*. Происходит выраженный молекулярный дисбаланс. Существует так называемое суперсемейство иммуноглобулинов, к которому принадлежат молекулы межклеточной адгезии эндотелиоцитов трех типов (*ICAM-1*, *ICAM-2* и *ICAM-3*) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (*VCAM*) [30, 66]. Нарастание экспрессии молекул адгезии можно рассматривать как предиктор апоптоза эндотелиоцитов. На основании этих данных у клиницистов есть возможность оценить дестабилизацию атеросклеротической бляшки [44] и предпринять меры по коррекции молекулярных нарушений с помощью использования гетерогенной популяции клеток, включающих МСК.

Дислипидемия связана с уменьшением циркулирующих в периферической крови прогениторных и ГСК [61] а также, принимая во внимание, что высокий уровень ЛПНП ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу эндотелиальных клеток и эндотелиальных прогениторных клеток, а также ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз СК костного мозга, ослабляет их эндотелиальную дифференцировку, а также значительно повреждает клеточную мембрану зрелых мультипотентных прогениторных клеток и ухудшает их выживание *in vitro* [83], все это является показанием для использования в коррекции нарушений популяции клеток с ГСК.

Гиперлипидемия является фактором риска развития атеросклероза и характеризуется накоплением липидов, инфильтрацией провоспалительных клеток, пролиферацией клеток гладких мышц клеток сосудов. Также гиперлипидемия выступает в роли стимулятора дисфункции эндотелия и изменений клеток гладких мышц во время развития сосудистой патологии. Сосудистая стенка содержит значительное количество МСК, которые при физиологических условиях находятся в состоянии покоя и активируются при воздействии стимулов к которым относятся увеличивающийся уровень липидов или дислипидемия. Сосудистые МСК обладают всеми характеристиками СК и могут дифференцироваться в несколько типов клеток, таких как адипоциты, хондроциты, остеоциты и клетки гладких мышц. Выполненные в «*in vitro*» условиях работы по насыщению среды липидами, стимулировали МСК мигрировать и увеличивать секрецию хемокинов, одного из классов цитокинов с функцией привлекать лейкоциты к местам повреждения или инфекции. Введение МСК животным моделям, как терапевтический подход в лечении атеросклероза, продемонстрировало свою положительную роль в снижении негативных изменений в стенке сосудов [62].

Однако действие МСК не ограничивается только воздействием на сосуды. Широкий спектр противовоспалительного действия оказывает свое влияние и в паренхиматозных органах, в первую очередь – печени. Важно подчеркнуть, что вне зависимости от места получения МСК, важны те эффекты, которые они производят [7, 8, 22, 23, 25, 35-38, 52]. Установили, что МСК, полученные из тканей десны, после культуральных работ и введении в организм лабораторных животных подавляли в печени экспрессию транскрипционного фактора *1c* (*SREBP-1c*), связывающего регуляторные элементы стерола и повышали уровни рецептора активатора пролиферации пероксиом (*PRARα*) и со-активатора пролиферации пероксиом (*PGC-1α*). Таким образом, уменьшалась дислипидемия за счет снижения уровня липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и повышения уровня липопротеинов высокой плотности. Более того отмечено значительное снижение провоспалительных факторов – фактора некроза опухоли (*TNF-α*) и интерлейкина 6 (*IL-6*) [69].

Роль интерлейкинов в коррекции дислипидемий является интересной темой для изучения. Принимая во внимание, что предшественником иммунокомпетентных клеток является ГСК, то применение данных клеток будет положительно сказываться на коррекции дислипидемий. Можно привести один из примеров воздействия интерлейкина 37 (*IL-37*) экспрессируемого макрофагами на приостановку развития атеросклероза. *IL-37* признан важным противовоспалительным цитокином. Чтобы выяснить роль

экспрессируемого макрофагами *IL-37* были выполнены исследования на мышах *Ldlr*<sup>-/-</sup>. Экспрессия макрофагами *IL-37* «*in vitro*» приводила к снижению мРНК (например, *IL-1B*, *IL-6* и *IL-12*) и продукции секретируемого белка (например, *IL-6*, *M-CSF* и *ICAM-1*) из ключевых воспалительных процессов. Экспрессия *IL-37* также ингибировала пролиферацию, апоптоз и трансмиграцию макрофагов, а также уменьшало поглощение липидов по сравнению с контролями «*in vitro*». Эффекты «*in vivo*» экспрессируемого макрофагами *IL-37* исследовали посредством трансплантации костного мозга трансдуцированных ГСК облученным, склонным к атеросклерозу мышам. После 10 недель на диете с высоким содержанием жиров и холестерина мыши с макрофагами, экспрессирующими *IL-37*, показали коррекцию патогенеза заболевания, что было продемонстрировано значительно меньшим развитием артериальных бляшек и системным воспалением по сравнению с контрольными мышами. Атеропротекторный эффект экспрессируемого макрофагами *IL-37* заключался в снижении продукции и эффектов провоспалительных цитокинов, предотвращении образования пенных клеток и уменьшения развития атеросклероза [74].

Завершившееся в 2017 году крупное исследование *CANTOS* (*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study*), целью которого являлось изучение влияния блокады *IL-1 $\beta$*  на течение и исход хронической патологии, обусловленной коронарным атеросклерозом, продемонстрировало достоверное снижение сердечно-сосудистых событий в группе лиц, принимавших *canakinumab* в дозе 150 мг/сутки, по сравнению с плацебо, и происходившее независимо от уровня холестеринемии. Успех *CANTOS* подтверждает значительную роль иммуновоспалительного компонента в развитии атеросклероза [45]. Все это говорит о необходимости более тщательного изучения вопроса участия иммунной системы в дислипидемии и коррекции с помощью клеточных технологий.

**Роль генетики в дислипидемиях.** Генетические особенности закладываются каждому пациенту индивидуально. У одних пациентов может быть репрессирован синтез главного белка апопротеина *B-48*, что приведет к развитию  $\alpha$ - $\beta$ -липопротеинемии. У других возникает комбинированная липемия (*V* тип гиперлипопротеинемии), причиной которой полигенные нарушения. Дефект рецепторов *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) апо*B-100* наследуется по аутосомно-доминантному типу и приводит к II типу гиперлипопротеинемии (семейной гиперхолестеринемии). Появление в печени изоформы апо*E-2*, приводит к нарушению триглицеридов, хиломикрон,  $\beta$ -липопротеинов очень низкой плотности и приводит к гиперлипопротеинемии III типа. Это наследуется по рецессивному типу. Принимая во внимание, что набор хромосом находится в каждой клетке, то получая от пациента клеточный материал, за исключением безъядерных клеток, мы получаем клетки с записанной генетической программой, вне зависимости от места получения материала.

Клеточное деление является важной составляющей жизненного цикла любой клетки в организме пациента. Опираясь на эффект Хейфлика, описывающий границу деления соматических клеток, которая для человека находится в пределах 70 делений, необходимо учитывать критически важную роль теломер и принципа матричной маргинотомии [41]. Теломеры, защитные концы линейных хромосом, укорачиваются на протяжении всей жизни человека. ДНК-полимераза не в состоянии полностью реплицировать линейную матрицу, реплика получается всегда короче в начальной ее части и таким образом укорочение теломер является основной молекулярной причиной старения. Короткие теломеры блокируют пролиферативную способность стволовых клеток, влияя на их способность к регенерации тканей, и запускают развитие возрастных заболеваний. Мутации в генах поддержания теломер связаны с патологиями, называемыми *синдромами теломер*, включая синдром Хойераала-Хрейдарссона, врожденный дискератоз, фиброз легких, апластическую анемию и фиброз печени. Укорочение теломер вызывает хромосомную нестабильность, которая в отсутствие функциональных генов-супрессоров опухолей может способствовать онкогенезу [73].

Не приходится надеяться, что полученный клеточный материал от пациента среднего или пожилого возраста, с длительным анамнезом заболевания и наличием сопутствующих заболеваний будет эффективен в коррекции соматической патологии. Бесспорно, что преимущество остается за донорским материалом, который можно подобрать под конкретного пациента и донорский материал будет более эффективен в коррекции патологических изменений, что уже было доказано российскими учеными [11-16, 18, 22-27, 33, 47, 49, 51, 53].

**Результаты в РФ.** Мы провели поиск опубликованных результатов исследований, которые проводились в России, по использованию КТ в коррекции или лечении дислипопротеинемий. Необходимо констатировать, что их крайне мало. В одном из исследований было отмечено, что у всех пациентов происходило не только снижение уровня ЛПНП, холестерина, но и происходило повышение уровня ЛПВП. В среднем снижение ЛПНП, холестерина в течение первого месяца составляло около 15%, повышение ЛПВП не превышало 10%. В дальнейшем группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнялись повторные введения клеток, которые не позволяют экстраполировать результаты на всех пациентов. В работе было показано, что корректировка дислипидемии проходит в течение первого месяца и наиболее выражена была у пациентов с применением аллогенных (фетальных) клеток, по сравнению с пациентами, у которых применялись аутологичные клетки. После первичного однократного введения

эффекты по снижению и нормализации дислипидемии продолжались в течение 3-х месяцев. В дальнейшем происходила стабилизация процесса, в некоторых случаях отмечено повышение ЛПНП, холестерина и снижение уровня ЛПВП [13-15, 24].

Имеются работы по лечению осложнений атеросклероза, а не дислипидемии. В частности 13-летний опыт НИИССХ им. А.Н. Бакулева по применению клеточных технологий показал, что использование клеток-предшественников эндотелиобластов CD133+ и генной терапии (генный препарат сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF165) у пациентов с неоперабельной хронической ишемией нижних конечностей IIБ–IV степени без распространенных некротических явлений на конечности и онкологического анамнеза имеет выраженные положительные результаты. После использования клеточных технологий средний прирост показателя транскутанного напряжения кислорода ( $TcPO_2$ ) составил 25 мм рт. ст., индекса лодыжечного давления (ИЛД) – 0,12, максимальная дистанция ходьбы по данным тредмил-теста увеличилась в 2,5 раза; при генной терапии – соответственно 18 мм рт. ст., 0,08, увеличение в 2,1 раза. Данные неинвазивных методов обследования получили ангиографическое подтверждение. Через 3 мес. после введения стимулятора ангиогенеза появление новых видимых коллатеральных сосудов отмечено у всех пациентов. В среднем увеличение коллатеральной сети считалось как умеренное [2]. Проанализировав собственный опыт и описание подобных исследований, дающие практически такие же результаты, авторы посчитали эффект терапевтического ангиогенеза достаточно ограниченным, и отметили что развитие данного направления – в применении технологий, повышающих эффективность метода.

Самым простым способом повышающим эффективность описанных методик, с точки зрения авторов статьи, будет являться использование не монофракций определенных клеток, а гетерогенной популяции клеточного материала для взаимного потенцирования производимых эффектов каждой фракцией клеток, учитывая, что экспрессия маркеров достаточно быстро изменяется в зависимости от микроокружения [6, 9, 17, 20, 26, 30, 34].

Терапевтический ангиогенез считается методом лечения больных с критической ишемией конечностей, которые не соответствуют критериям хирургической реваскуляризации. Ангиогенез может быть индуцирован факторами роста и/или популяциями содержащими мезенхимальные стромальные клетки и эндотелиальные клетки-предшественники, способные образовывать сосудистый эндотелий. Многочисленные исследования, опубликованные в 2000-2014 г., показали, что популяции клеток, содержащие МСК и эндотелиальные клетки-предшественники, были успешно и безопасно изолированы и имплантированы пациентам с критической ишемией конечностей путем внутривенных или внутримышечных инфузий и привели к значительному клиническому улучшению у пациентов по шкале боли, частоте ампутации, расстоянию возникновения хромоты и ангиографическим признакам. Эти исследования показали значительное удлинение безрецидивного периода, определяемого как удвоение изъязвления, большая ампутация или новая гангрена. Это исследования не демонстрируют никаких негативных последствий в связи с внутривенной или внутримышечной инъекцией клеточных популяций МСК. У пациентов, получивших трансплантацию, наблюдались улучшение микроциркуляции и полное заживление язв. После применения клеточных технологий удалось избежать ампутации стопы [56].

**Заключение.** КТ имеют практически безграничный потенциал для развития исследований в направлении лечения не только атеросклероза, как системного заболевания, но и его осложнений. Полученные, как в лабораторных условиях, так и в клинической практике, результаты использования различных клеточных популяций продемонстрировали свою безопасность и эффективность в коррекции дислипидемий. Для дальнейшего развития использования КТ у пациентов с дислипидемией в клинике, ответов на многочисленные вопросы и нерешенные проблемы, нужны более системные и масштабные исследования по сравнению с теми, которые проводятся в настоящее время.

### Литература

1. Айзенштадт А.А., Сказина М.А., Котелевская Е.А. Характеристики мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика человека при длительном культивировании *in vitro* // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т.10, №1. С. 11–19.
2. Аракелян В.С., Демидова О.А. Клеточные технологии в комплексном лечении больных с заболеванием периферических сосудов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2018. № 19 (1). С. 63–74.
3. Безушко А.В., Дубовиков А.С., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф., Блинова М.И., Александрова О.И., Суетов А.А., Гаврилюк И.О. Исследование возможности применения культивированных аутологичных лимбальных эпителиальных стволовых клеток на коллагеновом скаффолде для устранения лимбальной недостаточности в эксперименте // Практическая медицина. 2017. Т.2, №9(110). С. 32–37.
4. Беляева Е.А., Зилов В.Г., Иванов Д.В. Некоторые технологии восстановительной медицины в исследованиях тульских ученых (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Элек-

тронное издание. 2017. № 1. Публикация 8–7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf> (дата обращения: 15.03.2017). DOI: 10.12737/25105.

5. Воронова А.Д., Степанова О.В., Чадин А.В., Решетов И.В., Чехонин В.П. Клеточная терапия при травмах спинного мозга // Вестник РАМН. 2016. №71(6). С. 420–426.

6. Горкун А.А., Сабурин И.Н., Кошелева Н.В., Пулин А.А., Комиссарова С.В., Репин В.С., Иванов Д.В. Индукция васкулогенеза в сфероидах из стромальных клеток пупочного канатика // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.20, №2. С. 313–316.

7. Есион Г.А., Карпенко И.Г., Колтунов А.Н., Лищук А.Н. Новый методологический подход для ведения геронтологических больных с поражением аортального клапана, позволяющий сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить сроки реабилитации пациентов // Теория и практика современной науки. 2018. № 10 (40). С. 173–178.

8. Есипов А.В., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Есион Г.А., Карпенко И.Г. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности в условиях специализированного стационара // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 1. С. 28–33.

9. Еськов В.В., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Иванов Д.В. Гомеостаз, как постоянство непостоянного(обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-78.pdf> (дата обращения: 23.08.2018).

10. Зорин В.Л., Зорина А.И., Еремин И.И., Деев Р.В., Копнин П.Б., Воложин Г.А., Пулин А.А. Десна, как источник стромальных клеток с высоким дифференцировочным и репаративным потенциалом // Гены и Клетки. 2017. Т.12, №2. С. 37–51.

11. Иванов Д.В. Ишемическая болезнь сердца и клеточные технологии // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 177–178.

12. Иванов Д.В. Качество жизни при кардиомиопатиях после воздействия стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 178–179.

13. Иванов Д.В. Клеточные технологии при алкогольном поражении печени // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 177–178.

14. Иванов Д.В. Клеточные технологии при вирусном поражении печени // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 178.

15. Иванов Д.В. Клеточные технологии при гиперлипидемиях // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 178–179.

16. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 155–158.

17. Иванов Д.В., Алиева Д.О. Клеточные технологии с позиции системного анализа и синтеза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf> (дата обращения: 19.10.2016). DOI: 10.12737/22332

18. Иванов Д.В., Корниенко А.Н., Лищук А.Н., Немытин Ю.В., Станков Д.С., Хадарцев А.А. Безопасность проведения трансплантаций клеток фетальной печени плода 2-го триместра гестации у больных кардиохирургического профиля // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 16, № 2. С. 187.

19. Иванов Д.В., Лищук А.Н., Сабурин И.Н., Корниенко А.Н., Хадарцев А.А. Перспективы развития клеточных технологий в клинической медицине. В сборнике: Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы IV Международная научная Интернет-конференция: материалы конференции. 2015. С. 35–37.

20. Иванов Д.В., Митюшкина О.А., Седова О.А., Троицкий М.С. Клеточные технологии – в саногенезе и патогенезе // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 2. С. 20–25.

21. Иванов Д.В., Рязанов А.И., Хадарцев А.А. Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени – настоящее и будущее // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 3. С. 122–125.

22. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Влияние клеточных технологий на физическое и психическое здоровье высококвалифицированных спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 200–201.

23. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии – в лечении патологии печени // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 16, № 2. С. 185–187.

24. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине. Монография. Тула, 2011. 180 с.

25. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в лечении подагры как системного заболевания // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8, № 3. С. 573–577.

26. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии и синергетика // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8, № 3. С. 751–754.

27. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. XVI. № 4. С. 31–33.

28. Иванов Д.В., Чабаненко А.В. Закон о клеточных продуктах: прорыв или поражение? // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 166–176.
29. Иванов Д.В., Чабаненко А.В. Некоторые вопросы законодательного регулирования клеточных технологий: Российский и зарубежный опыт // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №2. С. 286–289.
30. Искандарова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакаева Э.Р. Молекулы адгезии и клеточно-цитокинный комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска // Российский кардиологический журнал. 2008. Т. 5 (73). С. 14–20.
31. Киселев А.В., Сахнов С.Н., Заболотный А.Г., Калинина Н.Ю. Клеточные технологии, клеточная терапия в офтальмологии – состояние и перспективы // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=28062> (дата обращения: 30.04.2019).
32. Корниенко Е.А., Загородняя Т.В., Иванов Д.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16377
33. Корниенко А.Н., Иванов Д.В., Лищук А.Н., Немытин Ю.В., Станков Д.С. Профилактика осложнений при трансплантации клеток фетальной печени кардиохирургическим больным // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 2. С. 187–188.
34. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. 256 с.
35. Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Корниенко А.Н., Шахмаева С.В. Новый подход к хирургическому лечению приобретенных пороков митрального клапана с сопутствующей фибрилляцией предсердий у пожилых пациентов // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 1. С. 155–157.
36. Лищук А.Н., Хромушин В.А., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Наумова Э.М. Клеточные технологии в восстановительно-реабилитационных мероприятиях (обзор научных работ Тульской научной школы) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 261–268.
37. Лищук А.Н., Шамес А.Б. Результаты хирургической реваскуляризации миокарда у женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 148–149.
38. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., Хадарцева К.А., Иванов Д.В., Антонишкис Ю.А., Зуев В.М., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Субботина Т.И., Гусак Ю.К., Яшин С.А., Морозова В.И., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2012. Том 3.
39. Лямина С.В., Калиш С.В., Рунова Г.С., Малышев И.Ю. Выделение мезенхимальных стволовых клеток из пульпы зуба и их характеристика // Современные проблемы науки и образования. 2017. №5. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=27056> (дата обращения: 30.04.2019).
40. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я. Преподавание учения о стволовых клетках на кафедре гистологии, цитологии, и эмбриологии: тканевые и органнй региональные стволовые клетки // Вестник ВГМУ. 2018. Т. 17, №2. С. 76–86.
41. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. Акад. Наук. 1971. Т. 201. С. 1496–1499.
42. Орехов П.Ю., Конопляников М.А., Баклаушев В.П., Кальсин В.А., Аверьянов А.В., Конопляников А.Г., Хабазов Р.И., Троицкий А.В. Стволовые клетки костного мозга в лечении критической ишемии нижних конечностей: биологические аспекты и клиническое применение // Гены & Клетки. 2018. Т.13, №1. С. 20–34.
43. Останин А. А. Мезенхимальные стромальные клетки: иммунобиологические свойства и перспективы клинического использования // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), №23. С. 124–125.
44. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т.17 (4). С. 264–280.
45. Паршина А.А., Цыбиков Н.Н. Иммунологические аспекты патогенеза атеросклероза // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2018. №4. С. 133–144.
46. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012. приложение №1.
47. Станков Д.С., Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Субботина Т.И. Влияние эндометриальных клеток на хроническое ишемическое повреждение миокарда // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 47–49.
48. Терехов И.В., Борисова О.Н., Беляева Е.А., Иванов Д.В. Определение цитокинов, как маркеров воспаления // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 48–52.

49. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиции синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 7–9.
50. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Наумова Э.М., Хасая Д.А. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 147–151.
51. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Степанова Т.В., Станков Д.С., Горбаков В.В. Эффективность клеточной терапии у больных хроническим гепатитом С, не ответившим на курс противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.14, № 3. С. 107.
52. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Шаталов А.В., Потапов И.В. Качество жизни у пациента с подагрой после аутотрансплантации клеток костного мозга (клиническое наблюдение) // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2006. Т. 1, № 3(5). С. 73–75.
53. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н. Медико-биологические аспекты клеточных технологий. Белгород, 2013.
54. Чабаненко А.В., Иванов Д.В., Головин А.Ю., Хадарцев А.А. Особенности правового регулирования отношений, связанных с применением клеток и тканей, в странах Европейского Союза // Известия Тульского государственного университета. Экономические и юридические науки. 2012. Вып. 2. Часть II. С. 98–113.
55. Шахпазян Н.К., Кобзева И.В., Астрелина Т.А., Яковлева М.В., Осипова Е.Ю., Скоробогатова Е.В. Системный подход к обеспечению качества мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для клинического применения // Гены & Клетки. 2011. Т. 6, №2. С. 51–54.
56. Щербак С.Г., Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Макаренко С.В., Камилова Т.А., Богданов А.Н., Носков А.В. Клеточная терапия болезни периферических артерий // Вестник восстановительной медицины. 2018. №5(87). С. 16–24.
57. Aleksandrova M.A., Poltavtseva R.A., Marei M.V., Sukhikh G.T. Analysis of Neural Stem Cells from Human Cortical Brain Structures In Vitro // Bull Exp Biol Med. 2016. №161(1). P. 197–208.
58. Amouzegar A., Dey B.R., Spitzer T.R. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Transfus Med Rev. 2019. №33(1). P. 43–50.
59. Amram B., Cohen-Tayar Y., David A., Ashery-Padan R. The retinal pigmented epithelium – from basic developmental biology research to translational approaches // Int J Dev Biol. 2017. №61(3-4-5). P. 225–234.
60. Bigas A., Waskow C. Blood stem cells: from beginning to end // Development. 2016. №1. 143(19). P. 3429–3433.
61. Chantzichristos V.G., Agouridis A.P., Moutzouri E., Stellos K., Elisaf M.S., Tselepis A.D. Effect of rosuvastatin or its combination with omega-3 fatty acids on circulating CD34(+) progenitor cells and on endothelial colony formation in patients with mixed dyslipidaemia // Atherosclerosis. 2016. №251. P. 240–247.
62. Chen T., Wu Y., Gu W., Xu Q. Response of vascular mesenchymal stem/progenitor cells to hyperlipidemia // Cell Mol Life Sci. 2018. №75(22). P. 4079–4091.
63. Ding D.C., Chang Y.H., Shyu W.C., Lin S.Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy // Cell Transplant. 2015. №24(3). P. 339–347.
64. Gao S., Liu F. Fetal liver: an ideal niche for hematopoietic stem cell expansion // Sci China Life Sci. 2018. №61(8). P. 885–892.
65. Gao X., Xu C., Asada N., Frenette P.S. The hematopoietic stem cell niche: from embryo to adult // Development. 2018. №22. P. 145(2).
66. Goliash G., Wagner O., Exner M., Koppensteiner R., Maurer G., Schillinger M., Minar E., Mlekusch W., Hoke M. The impact of cellular adhesion molecules on mortality in patients with atherosclerosis // Journal of the American College of Cardiology. 2015. №65(10). P. 2074. DOI: 10.1016/s0735-1097(15)62074-5.
67. Gonzales K.A., Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche // Dev Cell. 2017. №20. P. 387–401.
68. Goodarzi P., Falahzadeh K., Aghayan H., Payab M., Larijani B., Alavi-Moghadam S., Tayanloo-Beik A., Adibi H., Gilany K., Arjmand B. Therapeutic abortion and ectopic pregnancy: alternative sources for fetal stem cell research and therapy in Iranasan Islamic country // Cell TissueBank. 2018. № 7.
69. Hong R., Wang Z., Sui A., Liu X., Fan C., Lipkind S., Xu Q. Gingival mesenchymal stem cells attenuate pro-inflammatory macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and modulate lipid metabolism // Arch Oral Biol. 2019. №98. P. 92–98.
70. Liu Y., Niu R., Li W., Lin J., Stamm C., Steinhoff G., Ma N. Therapeutic potential of menstrual blood-derived endometrial stem cells in cardiac diseases // Cell Mol Life Sci. 2019. №5.
71. Lucas D. The Bone Marrow Microenvironment for Hematopoietic Stem Cells // Adv Exp Med Biol. 2017. №1041. P. 5–18.
72. Mahmoudifar N., Doran P.M. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Adipose Tissue // Methods Mol Biol. 2015. №1340. P. 53–64.

73. Martínez P., Blasco M.A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies // *J Cell Biol.* 2017. №3. P. 875–887.
74. McCurdy S., Baumer Y., Toulmin E., Lee B.H., Boisvert W.A. Macrophage-Specific Expression of IL-37 in Hyperlipidemic Mice Attenuates Atherosclerosis // *J Immunol.* 2017. V. 15, №199(10). P. 3604–3613.
75. Pischitta F., Sammal E., Parolini O., Carswell H.V., Zanier E.R. Placenta-Derived Cells for Acute Brain Injury // *Cell Transplant.* 2018. №27(1). P. 151–167.
76. Moll G., Ankrum J.A., Kamhieh-Milz J., Bieback K., Ringdén O., Volk H.D., Geissler S., Reinke P. Intravascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines // *Trends Mol Med.* 2019. №25(2). P. 149–163.
77. Niezgodą A., Niezgodą P., Nowowiejska L., Białecka A., Męcińska-Jundziłł K., Adamska U., Czajkowski R. Properties of skin stem cells and their potential clinical applications in modern dermatology // *Eur J Dermatol.* 2017. V. 1, №27(3). P. 227–236.
78. Nommiste B., Fynes K., Tovell V.E., Ramsden C., daCruz L., Coffey P. Stem cell-derived retinal pigment epithelium transplantation for treatment of retinal disease // *Prog Brain Res.* 2017. №231. P. 225–244.
79. O'Donoghue M., deLemos J.A., Morrow D.A. Prognostic utility of heart type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome // *Circulation.* 2006. №114(6). P. 550–557.
80. Pavathuparambil Abdul Manaph N., Al-Hawwas M., Bobrovskaya L., Coates P.T., Zhou X.F. Urine-derived cells for human cell therapy // *Stem Cell Res Ther.* 2018. V. 11, №9(1). P. 189.
81. Thébaud B. Stem cell-based therapies in neonatology: a new hope // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018. №103(6). P. 583–588.
82. Vanover M., Wang A., Farmer D. Potential clinical applications of placental stem cells for use in fetal therapy of birth defects // *Placenta.* 2017. №59. P. 107–112.
83. Xin Li, Yuan Xiao, Yuqi Cui, Tao Tan, Chandrakala A., Narasimhulu, Hong Hao, Lingjuan Liu, Jia Zhang, Guanglong He, Catherine M. Verfaillie, Minxiang Lei, Sampath Parthasarathy, Jianjie Ma, Hua Zhu, Zhenguo Liu. Cell membrane damages involved in the impaired survival of bone marrow stem cells by oxidized low-density lipoprotein // *J. Cell. Mol. Med.* 2014. V. 18, №12. P. 2445–2453.
84. Zhang J., Xiong B., Qiu J., Tan Q., Zhang Y., Yang J., Lü Q. Effects of adipose-derived stem cells and endothelial cells on survival and neovascularization off at tissue transplants // *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2018. V.1, №32(8). P. 1074–1080.

## References

1. Ajzenshtadt AA, Skazina MA, Kotelevskaja EA. Harakteristiki mezenhimnyh stro-mal'nyh kletok pupochnogo kanatika cheloveka pri dlitel'nom kul'tivirovanii in vitro [Characteristics of mesenchymal stromal cells umbilical cord of man during prolonged in vitro culture]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. II. Mechnikova.* 2018;10(1):11-9. Russian.
2. Arakeljan VS, Demidova OA. Kletochnye tehnologii v kompleksnom lechenii bol'nyh s zabolevaniiem perifericheskikh sosudov [Cellular technologies in the complex treatment of patients with peripheral vascular disease]. *Bjulleten' NCCSSH im. AN. Bakuleva RAMN.* 2018;19 (1):63-74. Russian.
3. Bezushko AV, Dubovikov AS, Kulikov AN, Churashov SV, Chernysh VF, Blinova MI, Aleksandrova OI, Suetov AA, Gavriljuk IO. Issledovanie vozmozhnosti primeneniya kul'tiviro-vannyh autologichnyh limbal'nyh jepitelial'nyh stvolovyh kletok na kollagenovom skaffolde dlja ustraneniya limbal'noj nedostatochnosti v jeksperimente [Study of the possibility of using cultivated autologous limbal epithelial stem cells on a collagen scaffold to eliminate limbal insufficiency in the experiment]. *Prakticheskaja medicina.* 2017;2(110):32-7. Russian.
4. Beljaeva EA, Zilov VG, Ivanov DV. Nekotorye tehnologii vosstanovitel'noj mediciny v issledovanijah tul'skih uchenykh (obzor literatury) [Some technologies of restorative medicine in the studies of Tula scientists (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* 2017 [cited 2017 Mar 25];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf>. DOI: 10.12737/25105.
5. Voronova AD, Stepanova OV, Chadin AV, Reshetov IV, Chehonin VP. Kletochnaja terapija pri travmah spinnogo mozga [Cell therapy for spinal cord injuries]. *Vestnik RAMN.* 2016;71(6):420-6. Russian.
6. Gorkun AA, Saburina IN, Kosheleva NV, Pulin AA, Komissarova SV, Repin VS, Ivanov DV. Indukcija vaskulogeneza v sferoidah iz stromal'nyh kletok pupochnogo kanatika [Induction of vasculogenesis in spheroids from umbilical cord stromal cells]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2012;20(2):313-6. Russian.
7. Esion GA, Karpenko IG, Koltunov AN, Lishhuk AN. Novyj metodologicheskij podhod dlja vedenija gerontologicheskikh bol'nyh s porazheniem aortal'nogo klapana, pozvoljajushhij sokratit' sroki prebyvanija v stacionare i umen'shit' sroki rehabilitacii pacientov [A new methodological approach for the management of gerontological patients with aortic valve disease, which allows to reduce the length of hospital stay and reduce the time needed to rehabilitate patients]. *Teorija i praktika sovremennoj nauki.* 2018;10 (40):173-8. Russian.

8. Esipov AV, Lishhuk AN, Koltunov AN, Esion GA, Karpenko IG. Diagnostika i lechenie hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v usloviyah specializirovannogo stacionara [Diagnosis and treatment of chronic heart failure in a specialized hospital]. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2017;338(1):28-33. Russian.
9. Es'kov VV, Hadarceva KA, Filatova OE, Ivanov DV. Gomeostaz, kak postojanstvo nepostojannogo (obzor literatury) [Homeostasis, as the constancy of non-permanent (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2018 [cited 2018 Aug 23];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-78.pdf>.
10. Zorin VL, Zorina AI, Eremin II, Deev RV, Kopnin PB, Volozhin GA, Pulin AA. Desna, kak istochnik stromal'nyh kletok s vysokim differencirovochnym i reparativnym poten-cialom [Gums as a source of stromal cells with a high differentiation and reparative potential]. *Geny i Kletki*. 2017;12(2):37-51. Russian.
11. Ivanov DV. Ishemicheskaja bolezn' serdca i kletochnye tehnologii [Ischemic Heart Disease and Cell Technologies]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(2):177-8. Russian.
12. Ivanov DV. Kachestvo zhizni pri kardiomiopatiyah posle vozdejstvija stvolovyh kletok [Quality of life in cardiomyopathy after exposure to stem cells]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(2):178-9. Russian.
13. Ivanov DV. Kletochnye tehnologii pri alkohol'nom porazhenii pecheni [Cellular technologies for alcoholic liver damage]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(3):177-8. Russian.
14. Ivanov DV. Kletochnye tehnologii pri virusnom porazhenii pecheni [Cellular technologies for viral damage of the liver]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(3):178. Russian.
15. Ivanov DV. Kletochnye tehnologii pri giperlipidemijah [Cellular technologies in hyperlipidemias]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(3):178-9. Russian.
16. Ivanov DV. Nekotorye perspektivy razvitiya kletochnyh tehnologij [Some prospects for the development of cellular technology]. V sborni-ke: *Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov)*. Tula; 2016. Russian.
17. Ivanov DV, Alieva DO. Kletochnye tehnologii s pozicii sistemnogo analiza i sinteza (obzor literatury) [Cellular technologies from the position of system analysis and synthesis (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 Oct 19];4 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf>. DOI: 10.12737/22332
18. Ivanov DV, Kornienko AN, Lishhuk AN, Nemytin JuV, Stankov DS, Hadarcev AA. Bezopasnost' provedenija transplantacij kletok fetal'noj pecheni ploda 2-go trimestra gestacii u bol'nyh kardiohirurgicheskogo profilja [Safety of fetal liver cell transplantation of the fetus of the 2nd trimester of gestation in patients with cardiac surgery profile]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2006;16(2):187. Russian.
19. Ivanov DV, Lishhuk AN, Saburina IN, Kornienko AN, Hadarcev AA. Perspektivy razvitiya kletochnyh tehnologij v klinicheskoy medicine [Prospects for the development of cellular technology in clinical medicine. In the collection]. V sbornike: *Medicina v XXI veke: tendencii i perspektivy IV Mezhdunarodnaja nauchnaja Internet-konferencija: materialy konferencii*; 2015. Russian.
20. Ivanov DV, Mitjushkina OA, Sedova OA, Troickij MS. Kletochnye tehnologii – v sanogeneze i patogeneze [Cell technologies — in sanogenesis and pathogenesis]. *Klinicheskaja medicina i farmakologija*. 2016;2(2):20-5. Russian.
21. Ivanov DV, Rjazanov AI, Hadarcev AA. Transplantacija gepatocitov v lechenii zabo-levanij pecheni – nastojashhee i budushhee [Transplantation of hepatocytes in the treatment of liver diseases - the present and the future]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2006;13(3):122-5. Russian.
22. Ivanov DV, Hadarcev AA. Vlijanie kletochnyh tehnologij na fizicheskoe i psihicheskoe zdorov'e vysokokvalificirovannyh sportsmenov [Influence of cellular technologies on the physical and mental health of highly skilled athletes]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(3):200-1. Russian.
23. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii – v lechenii patologii pecheni [Cell technologies - in the treatment of liver pathology]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2006;16(2):185-7. Russian.
24. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cell technology in regenerative medicine. Monograph]. Mono-grafija. Tula; 2011. Russian.
25. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii v lechenii podagry kak sistemnogo zabo-levanija [Cellular technologies in the treatment of gout as a systemic disease]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2009;8(3):573-7. Russian.
26. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii i sinergetika [Cell technology and synergy]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2009;8(3):751-4. Russian.
27. Ivanov DV, Hadarcev AA, Hadarcev VA, Sedova OA, Mitjushkina OA. Klinicheskoe is-pol'zovanie stvolovyh kletok [Clinical use of stem cells]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(4):31-3. Russian.
28. Ivanov DV, Chabanenko AV. Zakon o kletochnyh produktah: proryv ili porazhenie? [Cellular Products Act: Breakthrough or Failure?] *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2017;24(4):166-76. Russian.
29. Ivanov DV, Chabanenko AV. Nekotorye voprosy zakonodatel'nogo regulirovanija kle-tochnyh tehnologij: Rossijskij i zarubezhnyj opyt [Some issues of legislative regulation of cellular technologies: Russian and foreign experience]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010;17(2):286-9. Russian.



30. Iskandarova LR, Mutalova JG, Smakaeva JeR. Molekuly adgezii i kletочно-citokinovyj kompleks v remodelirovanii sosudov pri arterial'noj gipertonii s metabolicheskimi faktorami riska [Adhesion molecules and the cytokine cell complex in vascular remodeling in arterial hypertension with metabolic risk factors]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2008;5(73):14-20. Russian.
31. Kiselev AV, Sahnov SN, Zabolotnij AG, Kalinina NJu. Kletочnye tehnologii, kletочnaja terapija v oftal'mologii – sostojanie i perspektivy [Cellular technologies, cellular therapy in ophthalmology - state and prospects]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2018 [cited 2019 Apr 30];5 [about 5 p.]. Russian. Available from:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=28062>.
32. Kornienko EA, Zagorodnjaja TV, Ivanov DV. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksi-dantnaja sistema u bol'nyh infarktom miokarda s sahnym diabetom 2 tipa [Lipid peroxidation and antioxidant system in patients with myocardial infarction with type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 6 p.]. Russian. Available from:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf>. DOI: 10.12737/16377
33. Kornienko AN, Ivanov DV, Lishhuk AN, Nemytin JuV, Stankov DS. Profilaktika os-lozhnenij pri transplantacii kletok fetal'noj pecheni kardiohirurgicheskim bol'nym [Prevention of complications in the transplantation of fetal liver cells to cardiac patients]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2006;13(2):187-8. Russian.
34. Kryzhanovskij GN. Osnovy obshhej patofiziologii [Basics of general pathophysiology]. Moscow: OOO Medicinskoe informacion-noe agentstvo; 2011. Russian.
35. Lishhuk AN, Koltunov AN, Kornienko AN, Shahmaeva SV. Novyj podhod k hirurģi-cheskomu lecheniju priobretennyh porokov mitral'nogo klapana s soputstvujushhej fibrilljaciej predserdij u pozhilyh pacientov [New approach to the surgical treatment of acquired mitral valve defects with concomitant atrial fibrillation in elderly patients]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2012;19(1):155-7. Russian.
36. Lishhuk AN, Hromushin VA, Chestnova TV, Zherebcova VA, Naumova JeM. Kletочnye tehnologii v vosstanovitel'no-reabilitacionnyh meroprijatijah (obzor nauchnyh rabot Tul'skoj nauchnoj shkoly) [Cell technologies in rehabilitation and rehabilitation activities (review of scientific works of the Tula scientific school)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2017;24(4):261-8. Russian.
37. Lishhuk AN, Shames AB. Rezul'taty hirurgicheskoj revaskuljarizacii miokarda u zhenshin [The results of surgical myocardial revascularization in women]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2012;19(3):148-9. Russian.
38. Lobzin JuV, Es'kov VM, Morozov VN, Hadarcev AA, Potockij VV, Jashin AA, Hadarceva KA, Ivanov DV, Antonishkis Ju., Zuev VM, Darmograj VN, Karaseva JuV, Subbotina TI, Gusak JuK, Jashin SA, Morozova VI., Savin EI Diversifikacija rezul'tatov nauchnyh otkrytij v medicine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2012. Tom 3. Russian.
39. Ljamina SV, Kalish SV, Runova GS, Malyshev IJu. Vydelenie mezenhimal'nyh stvolovyh kletok iz pul'py zuba i ih harakteristika [Isolation of mesenchymal stem cells from tooth pulp and their characteristics]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2017 [cited 2019 Apr 30];5 [about 6 p.]. Russian. Available from:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=27056>.
40. Mjadel'ec OD, Lebedeva EI, Mjadel'ec NJa. Prepodavanie uchenija o stvolovyh kletkah na kafedre gistologii, citologii, i jembriologii: tkanevye i organnyj regional'nye stvolovye kletki [Teaching stem cell theory at the Department of Histology, Cytology, and Embryology: tissue and organ regional stem cells]. *Vestnik VGМУ*. 2018;17(2):76-86. Russian.
41. Olovnikov AM. Princip marginotomii v matrichnom sinteze polinukleotidov [The principle of marginotomy in the matrix synthesis of polynucleotides]. *Dokl. Akad. Nauk*. 1971;201:1496-9. Russian.
42. Orehov PJu, Konopljannikov MA, Baklaushev VP, Kal'sin VA, Aver'janov AV, Konopljannikov AG, Habazov RI, Troickij AV. Stvolovye kletki kostnogo mozga v lechenii kriticheskoj ishemii nizhnih konechnostej: biologicheskie aspekty i klinicheskoe primenenie [Bone marrow stem cells in the treatment of critical lower limb ischemia: biological aspects and clinical application]. *Geny & Kletki*. 2018;13(1):20-34. Russian.
43. Ostanin AA. Mezenhimal'nye stromal'nye kletki: immunobiologicheskie svojstva i per-spektivy klinicheskogo ispol'zovanija [Mesenchymal stromal cells: immunobiological properties and transfusions]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2013;7 (16):124-5. Russian.
44. Ostanko VL, Kalacheva TP, Kaljuzhina EV, Livshic IK, Shalovaj AA, Chernogorjuk GJe, Bespalova ID, Junusov RSh, Lukashova LV, Pomogaeva AP, Tepljakov AT, Kaljuzhin VV. Biologicheskie markery v stratifikacii riska razvitija i progressirovanija serdechno-sosudistoj patologii: nastojashhee i budushhee [Biological markers in the stratification of the risk of development and progression of cardiovascular pathology: the present and the future]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2018;17 (4):264-80. Russian.
45. Parshina AA, Cybikov NN. Immunologicheskie aspekty patogeneza ateroskleroza [Immunological aspects of the pathogenesis of atherosclerosis]. *JeNI Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2018;4:133-44. Russian.
46. Rekomendacii Evropejskogo obshhestva kardiologov i Evropejskogo obshhestva atero-skleroza po lecheniju dislipidemij [Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of

Athero-sclerosis for the treatment of dyslipidemia]. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2012. prilozhenie №1. Russian.

47. Stankov DS, Ivanov DV, Hadarcev AA, Subbotina TI. Vlijanie jendometrial'nyh kletok na hronicheskoe ishemicheskoe povrezhdenie miokarda [Influence of endometrial cells on chronic ischemic myocardial damage]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010;17(1):47-9. Russian.

48. Terehov IV, Borisova ON, Beljaeva EA, Ivanov DV. Opredelenie citokinov, kak markerov vospaleniya [Definition of cytokines as markers of inflammation]. *Klinicheskaja medicina i farmakologija*. 2017;3(3):48-52. Russian.

49. Hadarcev AA, Es'kov VM, Hadarcev VA, Ivanov DV. Kletochnye tehnologii s pozicii sinergetiki [Cellular technologies from the point of view of synergy]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(4):7-9. Russian.

50. Hadarcev AA, Ivanov DV, Naumova JeM, Hasaja DA. Jendometrial'nye stvolovye kletki menstrual'noj krvi i vozmozhnost' ih primeneniya v zamestitel'noj terapii [Endometrial menstrual blood stem cells and the possibility of their use in replacement therapy]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009;16(3):147-51. Russian.

51. Hadarcev AA, Ivanov DV, Stepanova TV, Stankov DS, Gorbakov VV. Jeffektivnost' kletochnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom S, ne otvetivshim na kurs protivovirusnoj terapii pegilirovannyimi interferonami i ribavirinom [The effectiveness of cell therapy in patients with chronic hepatitis C, who did not respond to a course of antiviral therapy with pegylated interferons and ribavirin]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2007;14(3):107. Russian.

52. Hadarcev AA, Ivanov DV, Shatalov AV, Potapov IV. Kachestvo zhizni u pacienta s podagroj posle autotransplantacii kletok kostnogo mozga (klinicheskoe nabljudenie) [Quality of life in a patient with gout after bone marrow cell autotransplantation (clinical observation)]. *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2006;3(5):73-5. Russian.

53. Hadarcev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN. Mediko-biologicheskie aspekty kletochnyh tehnologij [Biomedical aspects of cellular technology]. Belgorod; 2013. Russian.

54. Chabanenko AV, Ivanov DV, Golovin AJ, Hadarcev AA. Osobennosti pravovogo regulirovaniya otnoshenij, svjazannyh s primeneniem kletok i tkanej, v stranah Evropejskogo Sojuza. Izvestija Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta [Features of the legal regulation of relations associated with the use of cells and tissues in the European Union]. *Jekonomicheskie i juridicheskie nauki*. 2012;2:98-113. Russian.

55. Shahpazjan NK, Kobzeva IV, Astrelina TA, Jakovleva MV, Osipova EJ, Skorobogatova EV. Sistemnyj podhod k obespecheniju kachestva mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga dlja klinicheskogo primeneniya [systematic approach to ensuring the quality of mesenchymal stem cells of bone marrow for clinical use]. *Geny & Kletki*. 2011;6(2):51-4. Russian.

56. Shherbak SG, Lisovec DG, Sarana AM, Makarenko SV, Kamilova TA, Bogdanov AN, Noskov AV. Kletochnaja terapija bolezni perifericheskijh arterij [Cellular therapy of peripheral artery disease]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2018;5(87):16-24. Russian.

57. Aleksandrova MA, Poltavtseva RA, Marei MV, Sukhikh GT. Analysis of Neural Stem Cells from Human Cortical Brain Structures In Vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(1):197-208.

58. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev*. 2019;3(1):43-50.

59. Amram B, Cohen-Tayar Y, David A, Ashery-Padan R. The retinal pigmented epithelium – from basic developmental biology research to translational approaches. *Int J Dev Biol*. 2017;61(3-4-5):225-34.

60. Bigas A, Waskow C. Blood stem cells: from beginning to end. *Development*. 2016;143(19):3429-33.

61. Chantzichristos VG, Agouridis AP, Moutzouri E, Stellos K, Elisaf MS, Tselepis AD. Effect of rosuvastatin or its combination with omega-3 fatty acids on circulating CD34(+) progenitor cells and on endothelial colony formation in patients with mixed dyslipidaemia. *Atherosclerosis*. 2016;251:240-47.

62. Chen T, Wu Y, Gu W, Xu Q. Response of vascular mesenchymal stem/progenitor cells to hyperlipidemia. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(22):4079-91.

63. Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant*. 2015;4(3):339-47.

64. Gao S, Liu F. Fetal liver: an ideal niche for hematopoietic stem cell expansion. *Sci China Life Sci*. 2018;61(8):885-92.

65. Gao X, Xu C, Asada N, Frenette PS. The hematopoietic stem cell niche: from embryo to adult. *Development*. 2018;22:145(2).

66. Goliasch G, Wagner O, Exner M, Koppensteiner R, Maurer G, Schillinger M, Minar E, Mlekusch W, Hoke M. The impact of cellular adhesion molecules on mortality in patients with atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10):2074. DOI: 10.1016/s0735-1097(15)62074-5.

67. Gonzales KA, Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Dev Cell*. 2017;20:387-401.

68. Goodarzi P, Falahzadeh K, Aghayan H, Payab M, Larijani B, Alavi-Moghadam S, Tayanloo-Beik A, Adibi H, Gilany K, Arjmand B. Therapeutic abortion and ectopic pregnancy: alternative sources for fetal stem cell research and therapy in Iranasan Islamic country. *Cell TissueBank*. 2018;7.
69. Hong R, Wang Z, Sui A, Liu X, Fan C, Lipkind S, Xu Q. Gingival mesenchymal stem cells attenuate pro-inflammatory macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and modulate lipid metabolism. *Arch Oral Biol*. 2019;98:92-8.
70. Liu Y, Niu R, Li W, Lin J, Stamm C, Steinhoff G, Ma N. Therapeutic potential of menstrual blood-derived endometrial stem cells in cardiac diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2019;5.
71. Lucas D. The Bone Marrow Microenvironment for Hematopoietic Stem Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1041:5-18.
72. Mahmoudifar N, Doran PM. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2015;1340:53-64.
73. Martínez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol*. 2017;3:875-87.
74. McCurdy S, Baumer Y, Toulmin E, Lee BH, Boisvert WA. Macrophage-Specific Expression of IL-37 in Hyperlipidemic Mice Attenuates Atherosclerosis. *J Immunol*. 2017;199(10):3604-13.
75. Pischitta F, Sammal E, Parolini O, Carswell HV, Zanier ER. Placenta-Derived Cells for Acute Brain Injury. *Cell Transplant*. 2018;27(1):151-67.
76. Moll G, Ankrum JA, Kamhieh-Milz J, Bieback K, Ringdén O, Volk HD, Geissler S, Reinke P. Intra-vascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines. *Trends Mol Med*. 2019;25(2):149-63.
77. Niezgod A, Niezgod P, Nowowiejska L, Białecka A, Męcińska-Jundziłł K, Adamska U, Czajkowski R. Properties of skin stem cells and their potential clinical applications in modern dermatology. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):227-36.
78. Nommiste B, Fynes K, Tovell VE, Ramsden C, daCruz L, Coffey P. Stem cell-derived retinal pigment epithelium transplantation for treatment of retinal disease. *Prog Brain Res*. 2017;231:225-44.
79. O'Donoghue M, deLemos JA, Morrow DA. Prognostic utility of heart type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2006;114(6):550-7.
80. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Al-Hawwas M, Bobrovskaya L, Coates PT, Zhou XF. Urine-derived cells for human cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):189.
81. Thébaud B. Stem cell-based therapies in neonatology: a new hope. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):583-8.
82. Vanover M, Wang A, Farmer D. Potential clinical applications of placental stem cells for use in fetal therapy of birth defects. *Placenta*. 2017;59:107-12.
83. Xin Li, Yuan Xiao, Yuqi Cui, Tao Tan, Chandrakala A, Narasimhulu, Hong Hao, Lingjuan Liu, Jia Zhang, Guanglong He, Catherine M. Verfaillie, Minxiang Lei, Sampath Parthasarathy, Jianjie Ma, Hua Zhu, Zhengu Liu. Cell membrane damages involved in the impaired survival of bone marrow stem cells by oxidized low-density lipoprotein. *J. Cell. Mol. Med*. 2014;18(12):2445-53.
84. Zhang J, Xiong B, Qiu, Tan Q, Zhang Y, Yang J, Lü Q. Effects of adipose-derived stem cells and endothelial cells on survival and neovascularization off at tissue transplants. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(8):1074-80.

**Библиографическая ссылка:**

Иванов Д.В., Субботина Т.И., Лишук А.Н., Колтунов А.Н., Корниенко А.Н., Есион Г.А., Карпенко И.Г. Возможности клеточных технологий в коррекции дислипидемий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-2.pdf> (дата обращения: 13.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16399. \*

**Bibliographic reference:**

Ivanov DV, Subbotina TI, Lischuk AN, Koltunov AN, Kornienko AN, Esion GA, Karpenko IG. Vozmozhnosti kletocnyh tehnologij v korrekcii dislipidemij [Potential of cells technologies in correction of dyslipidemia (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 May 13];1 [about 14 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16399.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ДЕРМАЛЬНОМ РЕГЕНЕРАЦИОННОМ  
МОРФОГЕНЕЗЕ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВНУТРИКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ  
РЕГУЛЯТОРНОГО (ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОГО) ПРЕПАРАТА**

Е.О. ШЕВЕЛЕВА\*, О.А. ШЕВЕЛЕВ\*, А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ\*\*, М.Л. БЛАГОНРАВОВ\*,  
Э.В. ВЕЛИЧКО\*, Н.А. ХОДОРОВИЧ\*

\* ФГАОУВО Медицинский институт Российского университета дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 8, г. Москва, 117198, Россия

\*\* ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
МЗ РФ, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия,  
e-mail: sheveleva\_k@mail.ru, shevelev\_o@mail.ru, docaam@yandex.ru, blagonravovm@mail.ru,  
lina\_vel@rambler.ru, nkhodorovich@mail.ru

**Аннотация.** Регуляторные препараты в течение многих лет применяются в качестве противовоспалительных для улучшения восстановительных свойств некоторых тканей, в частности, в дерматологии для заживления ран и регенерации кожи. В изученных работах содержится мало информации о морфофункциональных особенностях асептического воспаления, вызванного множественными внутрикожными введениями лекарственных препаратов. *Цель исследования.* Выявление морфофункциональных изменений в здоровой коже при развитии асептического воспаления, моделируемого множественным внутрикожным мезотерапевтическим воздействием с использованием лекарственных препаратов (метод мезотерапии). *Материалы и методы исследования.* Проводилось гистологическое исследование дермы, степени фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты и магнитно-резонансной релаксометрии протонов водорода дермы, явлений оксидативного стресса на предмет определения клеточного апоптоза и развития отека. Проводились биохимическое и клиническое исследование крови. *Результаты и их обсуждение.* Множественное внутрикожное применение регуляторного (дезинтоксикационного) препарата вызывает достоверное увеличение доли полнокровных сосудов дермы и коллагеновых волокон во всех группах  $r=-0,904$ ,  $p<0,001$  уже на ранних этапах воспалительной реакции. Было показано, что нарастание отека в ткани пропорционально повышению активности апоптоза клеток кожи ( $r=-0,571$ ,  $p=0,003$ , апоптоза и кислородного взрыва  $r=0,893$ ,  $p=0,007$ ) и минимально выражено в группе с использованием регуляторного препарата, по сравнению с группой, в которой использовалась никотиновая кислота, что свидетельствует о состоятельной и полноценной регенерации дермы, что доказано морфологически. *Заключение.* В работе показано, что применение провоспалительного препарата никотиновой кислоты характеризуется преобладанием местных альтеративно-экссудативных проявлений и активацией апоптоза, тогда как использование регуляторного (детоксикационного) препарата с противовоспалительным типом действия отличается развитием полноценной и состоятельной регенерации, менее выраженными проявлениями морфологических признаков воспаления, активности апоптоза, фагоцитоза и отека ткани. Результаты полученных данных являются основой для выбора в клиническом применении лекарственных средств и варианта мезотерапии.

**Ключевые слова:** асептическое воспаление, мезотерапия, морфогенез, дерма.

**THE ROLE OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN DERMAL REGENERATIVE  
MORPHOGENESIS IN MULTIPLE INTRACULAR INJECTIONS REGULATORY (DETOX) DRUG**

Е.О. SHEVELEVA\*, О.А. SHEVELEV\*, А.А. MARJANOVSKY\*\*, М.Л. BLAGONRAVOV\*,  
Е.В. VELICHKO\*, N.A. KHODOROVICH\*

\* FSAHEI "Medical Institute of RPFU", Miklucho-Maklaya Str., 8, Moscow, 117198, Russia

\*\* FSBEI "Pirogov Russian National Research Medical University" of Ministry of Health and Social  
Development, Ostrovityanov Str. 1, Moscow, 117997, Russia

**Abstract.** For many years, regulatory drugs have been used as anti-inflammatory drugs to improve the restorative properties of certain tissues, in particular, in dermatology, for wound healing and skin regeneration. In the works studied there is little information about the morphological and functional features of aseptic inflammation caused by multiple intracutaneous injections of drugs. The research purpose is to identify morphofunctional changes in healthy skin during the development of aseptic inflammation modeled by multiple intracutaneous mesotherapeutic effects using drugs (mesotherapy method). Materials and methods. The research methods are histological methods, methods determining degree of oxidative stress, the activity of deoxyribonucleic fragmen-

tation and nuclear magnetic resonance methods. The last was used to identify the protons of tissue water in the skin. General and biochemical blood tests were used also for the solution of the task. Results and discussion. Multiple intradermal use of a regulatory (detox) drug causes a significant increase in the proportion of full blood vessels of the dermis and collagen fibers in all groups  $r = -0.904$ ,  $p < 0.001$  already in the early stages of the inflammatory response. It was shown that the increase in edema in tissue is proportional to an increase in the activity of apoptosis of skin cells ( $r = -0.571$ ,  $p = 0.003$ , apoptosis and oxygen explosion  $r = 0.893$ ,  $p = 0.007$ ) and is minimally expressed in group c using a regulatory drug, compared to group where nicotinic acid was used. This indicates a consistent and complete regeneration of the dermis, which is morphologically proven. Conclusions. This work shows that the use of a pro-inflammatory drug, nicotinic acid, is characterized by the predominance of local alternative-exudative manifestations and the activation of apoptosis. The use of a regulatory (detoxification) drug with an anti-inflammatory type of action is characterized by the development of a complete and consistent regeneration, less pronounced manifestations of morphological signs of inflammation, apoptosis activity, phagocytosis, and tissue edema. The results of the obtained data are the basis for the choice in clinical use of drugs and the option of mesotherapy.

**Keywords:** aseptic inflammation, mesotherapy, morphogenesis, derma

В настоящее время широко распространены инвазивные методы воздействия на кожные покровы, применяемые в дерматологии и косметологии. В то же время характер и особенности течения асептических воспалительных процессов в коже изучены недостаточно, что затрудняет определение развития воспалительной реакции при мезотерапевтическом воздействии на кожу и, как следствие, направление развития этого метода воздействия в целом. Способ множественного внутритрожного введения лекарственных средств в срединный слой кожи (мезодерму), широко используется во многих направлениях медицины, основной задачей которого является регуляторное и прямое воздействие на органы и ткани. Он применяется как для обкалывания «проблемных» зон, так и вводится опосредованно, в рефлекторные регионарные зоны и точки акупунктуры с целью активации восстановительных потенциалов тканей. Наибольшее практическое применение метод приобрел в области косметологии и эстетической медицины. История возникновения метода мезотерапии началась с обобщения эффектов внутритрожного воздействия препаратов на дерму, в сочетании с микротравмой, наносимой при инъекции автором метода, Мишеллем Пистором [10, 11]. Было научно доказано преимущество регенерации кожи при стимуляции клеточного метаболизма множественным лекарственным введением, а также лечение невралгии с помощью инъекции лекарственных препаратов на уровне нерва в целях обезболивания.

На сегодняшний день достаточно изученными являются механизмы и особенности течения восстановительной реакции кожи в условиях инфицирования и при дерматологических заболеваниях. В то же время, асептические процессы, лежащие в основе физиологической регенерации и протекающие в здоровой коже, мало описаны [5, 12]. Это касается и проблемы механизмов развития асептического воспаления в целом. До настоящего времени не имеется четких критериев характера течения и механизмов развития асептического воспаления, а также особенностей ранней реакции ткани кожи на локальную травму. Таким образом, исследование относительно малоизученной тканевой общепатологической реакции, лежащей в основе широко распространенного лечебного метода, представляется актуальным. Это позволило сформулировать цель и задачи работы.

**Цель исследования** – выявить морфофункциональные особенности локального асептического воспаления и восстановительных процессов в коже, моделируемого мезотерапевтическим введением лекарственных препаратов.

**Дизайн исследования.** Проведено открытое контролируемое проспективное экспериментальное исследование на лабораторных животных, которым с целью моделирования асептического воспаления в коже проводили множественные внутритрожные введения лекарственных средств.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на крысах линии *Wistar*, половозрелых самцах белой линии 16-ти недельного возраста, массой 200-300 г. Самки, молодые особи, а также животные, ранее получавшие лекарственные препараты, исключались из исследования. Лабораторные крысы, принявшие участие в эксперименте, содержались в идентичных условиях вивария, соответствующего основным стандартам (животные получали одинаковый корм, находились в одинаково просторных клетках в условиях надлежащего режима и ухода). Эксперимент проводился в соответствии с намеченным протоколом в одинаковое время суток. Ежедневно в течение проведения всего эксперимента проводилось заполнение анкеты об общем состоянии здоровья животных. Всего в эксперимент были включены 105 животных. Из 66 животных в первый год исследования 48 крыс были отнесены в опытную группу (из которых 16 вводился физ. раствор, 16 вводился раствор никотиновой кислоты и 16 был инъецирован детоксицирующим препаратом), 18 крыс составили группу контроля. На втором году проведения исследовательской работы в опытной группе было 34 особи, а в группе контроля 5 особей. Опытная группа также подразделялась на 3 аналогичных предыдущему году исследования подгруппы, с численностью крыс в каждой: 12, 11 и 11 соответственно. Животным, вошедшим в

экспериментальную группу на первом году исследования, проводили морфофункциональные тесты с оценкой морфологических, биохимических и общих гематологических показателей. Общее количество животных в группе ранних сроков биохимических исследований – 34 крысы. Общее число животных в контрольной группе составило 23 особи.

*Продолжительность исследования.* Продолжительность эксперимента составляла 2 года (с марта 2015 по март 2017 гг.). В первый год в серии экспериментов участвовало 66 животных, которым в весенний период (март) подкожно вводился препарат в течение 27 суток с периодичностью 1 раз в 3 дня. При этом контрольными точками исследования были 9-е, 18-е и 27 сутки. Оценка проведенного вмешательства осуществлялась на ранних, средних и поздних сроках исследования. Во второй год 39 крысам в весенний период (март) подкожно вводился препарат в течение 9 суток с периодичностью 1 раз в 3 дня. Контрольной точкой исследования являлись 9-е сутки. Всем животным в общей сложности проводили по 3, 6 или 9 процедур.

*Группы используемых лекарственных препаратов.* В сравнительном исследовании использовали лекарственные препараты, относящиеся к группе ранозаживляющих с восстанавливающими свойствами и широко используемые в дерматологии. Раствор 1% никотиновой кислоты известен своим противовоспалительным, регенеративным и прямым вазодилатирующим действием, применяется в терапии заживления ран. В последнее время никотиновая кислота применяется в лечении дерматозов. Регуляторные препараты, в том числе детоксикационного типа действия, применяются в дерматологии и косметологии для повышения упругости кожи; кроме того, эти препараты отличаются выраженным противовоспалительным и регенерирующим эффектом. Препараты такого типа имеют многокомпонентный состав, основные действующие начала которых представлены вытяжкой органов свиньи, растительными экстрактами, минеральными веществами, нозодами и др. компонентами (соответствует Протоколу №10, Фармакологический комитет Минздрава России, 2000). Считается, что основным патогенетическим механизмом воздействия регуляторных препаратов, направленных на детоксикацию, при локальном инъекционном применении, является активация митотического цикла кератиноцитов, улучшение микроциркуляции, венозного и лимфатического оттока [6].

*Описание экспериментального вмешательства.* Процедура множественного внутрикожного введения лекарственного препарата осуществлялась следующим способом: в наружной области левого бедра инсулиновым шприцем на глубину 1-2 мм (внутрикожно) производили последовательные введения растворов лекарственных препаратов (по 30 инъекций каждому животному). Общий объем вводимых растворов для одного животного составлял 0,7 мл. В группе крыс, которым вводился раствор никотиновой кислоты, производили разведение 0,2 мл этого препарата физиологическим раствором. Исследуемая область кожи контралатерального бедра являлась дополнительным морфологическим контролем. При окончании эксперимента производили забор кожи из зон введения препаратов для последующего проведения морфофункционального исследования. В группе контроля забор кожи у крыс производился в той же локализации.

*Методы оценки полученных результатов экспериментального вмешательства.* Для оценки морфологического состояния кожи был принят во внимание такой показатель как площадь, занимаемая морфологическими элементами: эпидермисом, сосудами, коллагеновыми волокнами, инфильтратом, отечными участками, железами. Для оценки функционального состояния кожи были проанализированы биохимические показатели перитонеальной жидкости: интенсивность хемотаксиса перитонеальных макрофагов и показатели «кислородного» взрыва; в коже – степень *фрагментации клеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ф-ДНК) и параметры продольной и поперечной релаксации тканевой воды дермальной ткани. Кроме того, проводилась оценка показателей общего и биохимического анализов крови. Морфологическое и морфометрическое исследование ткани кожи. Фрагменты кожи из зон воздействия и контрольных зон обрабатывали по общепринятым в патологоанатомической практике методам: макроскопическое исследование, фиксация в 10%-м нейтральном растворе формальдегида, проводка по спиртам восходящей концентрации, заливка в парафин, приготовление и исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон. Определение удельных объемов тканевых компонентов проводили при помощи окулярной измерительной сетки конструкции Г.Г. Автандилова по стандартным методикам. На препаратах изучали площади, занятые отечной жидкостью, волокнами, инфильтратом, сосудами, эпидермисом. Определение уровня ф-ДНК в ткани кожи. Интенсивность апоптоза оценивали по измерению показателя ДНК фрагментации в клетках кожи. Для этого брали навеску ткани кожи  $m=1$  г, помещали в 0,25% трипсин на 18 часов  $t=37^{\circ}\text{C}$  и готовили гомогенат в сахарозной среде выделения при  $t=4^{\circ}\text{C}$ , пробы центрифугировали 15 минут при  $t=13000g$ , отделяя интактный хроматин (осадок) от ф-ДНК (супернатант). Далее, пробы ресуспензировали в ТЕ-буфере и преципитировали в 12% трихлоруксусной кислоте (ТХУ) и  $t=4^{\circ}\text{C}$ . Преципитаты центрифугировали при  $g=4000g$ ; далее, в пробу с осадком добавляли 5% ТХУ, проводили гидролиз на водяной бане  $t=90^{\circ}\text{C}$ , затем отбирали супернатант и охлаждали, смешивали с дифиниламиновым реагентом в соотношении 1:2, через 18 часов по степени окраски определяли

содержание ДНК в пробе. Затем проводили спектрофотометрическое измерение оптической плотности раствора. Степень повреждения ДНК выражали в % как отношение её количества в надосадочной жидкости к суммарному количеству пробы. *Ядерно-магнитный резонанс* (ЯМР) тканевой воды дермы. Изменения тканевого отёка как одного из возможных стимуляторов апоптоза определяли с использованием ЯМР протонов водорода дермальной воды. Для этого брали навеску ткани кожи  $m=1$  г, измельчали при  $t=4^{\circ}\text{C}$ , прогревали на водяной бане  $t=40^{\circ}\text{C}$  10 минут. Проводили измерение продольной ( $T1$ ) и поперечной ( $T2$ ) релаксации протонов тканевой воды на приборе *Minipac PC 120 Bruker*, укомплектованным модульными программами *EDM* серии, позволяющей менять последовательность импульсов [4]. Статистический анализ осуществлялся с помощью программного пакета *Experiment Supervisor*. При наличии двухкомпонентных кривых показатели  $T1$  и  $T2$  раскладывались на биэкспоненты и значения  $P_a$ ,  $P_b$ , что характеризовало распределение между внеклеточной и внутриклеточной фракциями тканевой воды. Фотоэлектрокалориметрический метод определения активности перитонеальных макрофагов. Забирали перитонеальный экссудат, фильтровали, промывали средой 199, производили подсчет клеток в камере Горяева. Исследование хемотаксиса осуществляли с помощью смеси 2% р-ра  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1% р-ра  $\text{CuSO}_4$ , 1%  $\text{K}$ ,  $\text{Na}$  виннокислого и реактива Фолина. Количество клеток в брюшной полости рассчитывали по содержанию белка в мг/мл клеточной суспензии. Определяли количество активных форм кислорода по способности *нитросинего тетразолия* восстанавливаться до диформаза и определяли степень оптической плотности на 1 мг белка [1, 2]. Статистический анализ. Принципы расчета размера выборки: для расчета распределения оцениваемых значений показателей в выборке применялись методы параметрической статистики с использованием критерия Стьюдента. Проверка формы нормальности распределения осуществлялась с использованием теста *Kolmogorov-Smirnov*, показатели их величины оценивались с помощью непараметрических статистических методов с применением рангового и знакового критерия *Vilkokson*. Вычисление значимости качественных различий получали с помощью критерия  $\chi$ -квадрат. Различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ . Методы статистического анализа данных: Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ *SPSS 8.0*. Результаты исследования. Всего в эксперименте было использовано 105 крыс. В опытной группе, общей численностью 82 животных, получены результаты морфофункциональных исследований кожи и перитонеальной жидкости, общий и биохимический анализы крови. В опытной группе 2-го года эксперимента (34 крысы) получены данные биохимического исследования кожи. В группе контроля (23 особи) проанализированы результаты морфофункциональных исследований кожи и перитонеальной жидкости, общий и биохимические анализы крови. При гистологическом исследовании в коже во всех изучаемых группах животных обнаруживались явления острой и подострой воспалительной реакции в виде полнокровия дермальных сосудов, отека, клеточной инфильтрации и явлений фибропластического процесса. Наименьшие морфологические изменения были выражены в группе, получавшей физиологический раствор, и характеризовались незначительным отеком, инфильтрацией по ходу микрососудов, в рабочей группе наблюдались наибольшие изменения. Уже на ранних стадиях эксперимента выраженными были явления субэпидермальной и периваскулярной инфильтрации в виде увеличения доли клеточных инфильтратов, секреторных желез и сосудов, превышающих значения в контрольной группе. При микроскопическом исследовании наблюдалось краевое стояние лейкоцитов по ходу мелких сосудов, скопление полиморфноядерных лейкоцитов. Состав клеточной инфильтрации вполне соответствовал модели мезотерапевтического воздействия – острые реакции наслаивались на предыдущие инъекции, что проявлялось в наличии в препарате очагов полиморфноядерных лейкоцитов совместно с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Однако, в испытуемых группах были выявлены существенные различия, указывающие на усиление провоспалительной активности при применении никотиновой кислоты – увеличение удельной доли, занимаемой эпидермисом, клеточным инфильтратом, отечными и разрыхленными участками, в то время как при воздействии регуляторным препаратом, преимущественно детоксикационного типа действия (АГТП), удельная доля коллагеновых волокон и сосудов была наибольшей в опытной группе исследования, с никотиновой кислотой (НК) и физиологическим раствором (физраствор), соответственно,  $M=50,04\% \pm 1,96\%$  и  $M=0,6\% \pm 0,12\%$ , (рис. 1, 2).

Коллагеновые волокна при введении противовоспалительного препарата гистологически характеризовались четкой слоистой и плотно упакованной структурой, соответствующей полноценной архитектонике поверхностных слоев дермы [8]. В то же время применение никотиновой кислоты в течение всего эксперимента сопровождалось наличием рыхло расположенных волокон, преобладанием клеточного инфильтрата, что указывает на персистирование воспалительной реакции в течение всего эксперимента ( $M=5,64\% \pm 0,24\%$  никотиновой кислоты и  $M=1,12\% \pm 0,68\%$  для дезинтоксикационного препарата, АГТП) (рис. 3).

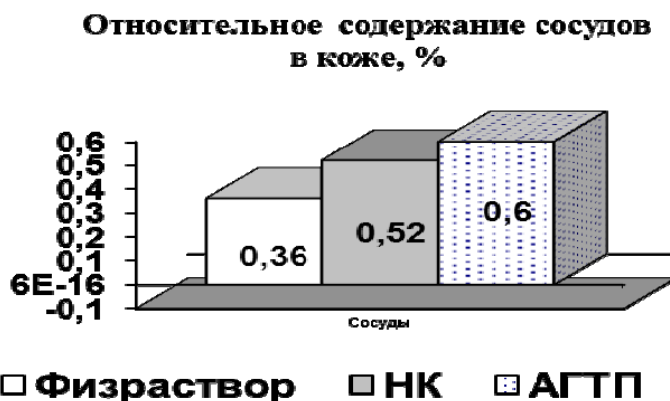


Рис. 1. Процентное содержание морфологических элементов в коже НК – никотиновая кислота, АГТП – регулирующий препарат



Рис. 2. Процентное содержание морфологических элементов в коже НК – никотиновая кислота, АГТП – регулирующий препарат

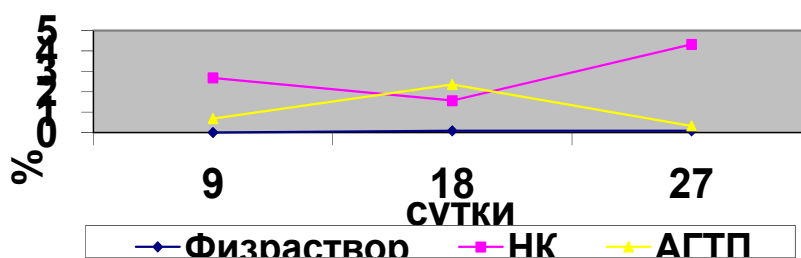


Рис. 3. Объём воспалительных инфильтратов в (%) на разных сроках эксперимента НК – никотиновая кислота, АГТП – регулирующий препарат

Было показано, что процент ф-ДНК клеток кожи в группе с введением никотиновой кислоты был значительно выше этого значения в группе с подкожным введением антигомтоксического препарата (табл. 1).

Результаты корреляционного анализа значений ф-ДНК и показателей инфильтрации указывают на прямую зависимость степени выраженности апоптоза и индукции кислородного взрыва ( $r=0,893$ ,  $p=0,007$ ) [7]. Чем активнее дермальная воспалительная реакция, тем более выражен апоптоз клеток кожи. При воздействии регуляторного противовоспалительного препарата происходит снижение уровня апоптоза клеток кожи уже на ранних сроках исследования ( $r=0,303$ ,  $p=0,141$ ), вероятно, обусловленное противовоспалительным действием препарата, однако он выше значения этого показателя в контрольной группе, что может указывать на усиление сигнальных путей инициации цитокинового механизма активации иммунного ответа, запускающего пролиферацию и полноценную регенерацию кожи. Этот результат согласуется с данными, описанными в литературе [9]. Результаты показателей ЯМР релаксации  $H^+$



по группам указывает так же на то, регуляционный препарат достоверно способствует снижению задержки воды в коже и уменьшению отека, увеличению показателей продольной и поперечной релаксации молекул воды ( $T1$  и  $T2$ ,  $Pa$ ). Показатели  $T1$ ,  $T2$  для противовоспалительного препарата указывают и на повышение подвижности молекул воды, ее расструктурирование, увеличение доли свободной фракции тканевой воды, уменьшение гидрированного слоя, что близко к значениям, полученным для контрольной группы исследования по сравнению с группой, получавшей никотиновую кислоту, что также подтверждает ранее выдвинутые гипотезы (табл. 2).

Таблица 1

**Показатели ДНК-фрагментации в клетках кожи**

Группа		ф-ДНК в клетках кожи, % (биохимический показатель апоптоза)
Физ. раствор	<i>N</i>	12
	<i>M</i>	11,16
	<i>m</i>	0,67
Никотиновая кислота	<i>N</i>	10
	<i>M</i>	38,28
	<i>m</i>	2,01
Регуляторный препарат (АГТП)	<i>N</i>	10
	<i>M</i>	27,97
	<i>m</i>	1,75

Примечание: *N* – размер выборки, *M* – среднее значение показателей, *m* – ошибка средней при достоверности разницы показателей ( $p \leq 0,005$ )

Таблица 2

**Показатели ЯМР-релаксации  $H^+$  по группам исследования (значение  $P$  критерия достоверности)**

Показатель	1 Контроль ( $n=11$ )	2 никотиновая кислота ( $n=6$ )	3 АГТП ( $n=8$ )	$P1/2$	$P1/3$	$P2/3$
$T1$ , мсек (продольная релаксация)	450,6±12,2	390,8±19,1	446,6±18,1	0,027	0,857	0,050
$T2$ , мсек (поперечная релаксация)	47,4±0,9	38,9±1,4	44,6±1,5	0,001	0,135	0,017
$Pa$ , % (внеклет. вода)	71,3±1,4	67,6±2,8	70,7±1,5	0,275	0,790	0,357
$Pb$ , % (внутриклет. вода)	28,8±1,4	32,4±2,8	29,3±1,5	0,275	0,790	0,357

Исследуемый регуляторный противовоспалительный препарат достоверно не влияет на показатели оксидативного стресса, полученные в ходе исследования, а также на показатели клинического и биохимического анализов крови. Во всех опытных группах и группе сравнения не было выявлено общей реакции организма. Однако применение корреляционного анализа при сравнении показателей для активных форм кислорода и ф-ДНК указывает на то, что активация апоптоза клеток кожи прямо пропорциональна интенсивности кислородного взрыва в перитонеальных макрофагах (показатели оксидативного стресса) ( $r=0,893$ ,  $p=0,007$ ). Это позволяет сделать дополнительный вывод о возможном усилении клеточной гибели при активации локальной воспалительной реакции в дерме, преимущественно связанной с действием никотиновой кислоты (рис. 4).

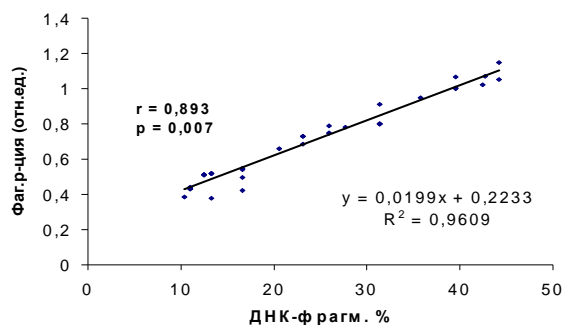


Рис. 4. Взаимосвязь маркеров воспаления (фагоцитарная реакция) и апоптоза (ДНК-фрагментация)

*Нежелательные явления.* Нежелательные явления в ходе эксперимента отсутствовали. На общее состояние животных ход эксперимента не повлиял.

**Результаты и их обсуждение.** Моделирование асептического воспаления в коже с применением множественного внутрикожного воздействия способствует развитию комплекса местных морфофункциональных изменений, выраженность и направленность которых связана с выбором метода и типом вводимого лекарственного препарата. Воспалительная реакция в коже, вызванная инъекциями регуляторного (детоксикационного) препарата, завершается полноценной и состоятельной регенерацией. Отсутствие системных проявлений доказывает безопасность и хорошую переносимость данного способа введения с применением лекарственных препаратов противовоспалительного действия [3]. Применение регуляционного препарата, вводимого с помощью метода множественного внутрикожного воздействия, вызывает достоверное увеличение доли полнокровных сосудов дермы и коллагеновых волокон с явлениями их состоятельной регенерации по сравнению с никотиновой кислотой уже на ранних этапах проведения исследования, что позволяет прогнозировать направленность течения воспалительной реакции в дерме при применении противовоспалительных препаратов. Внутрикожное введение никотиновой кислоты сопровождается развитием местных реакций, характеризующихся преобладанием в коже альтеративно-экссудативных проявлений и активацией апоптоза, персистенцией воспаления на протяжении всего хода эксперимента, в то время как применение регуляционного препарата приводит к развитию ограниченной по своим проявлениям воспалительной реакции. Множественное внутрикожное введение препарата для детоксикации обеспечивает развитие полноценной и состоятельной регенерации, проявляющейся четко организованным фибропластическим процессом, соответствующим нормальной архитектонике поверхностных слоев дермы, причём состоятельность процессов регенерации находится в обратной зависимости от проявлений морфологических признаков воспаления, показателей интенсивности апоптоза, фагоцитоза и отёка ткани. Активация локального асептического воспаления при введении никотиновой кислоты достоверно не вызывает усиления «кислородного» взрыва в макрофагах, активности хемотаксиса, свидетельствующих об усилении фагоцитоза, однако увеличение значения показателей ф-ДНК дермы (явления клеточного апоптоза) напрямую коррелирует с выраженностью фагоцитарной реакции. Установлена прямая корреляционная связь между признаками апоптоза и показателями отёка тканей по данным ЯМР-релаксации протонов тканевой воды, а также связь показателей инфильтрации и выраженности апоптоза по данным морфологического исследования. Таким образом, можно сделать предположение об усилении провоспалительной активности при проведении исследования с никотиновой кислотой и уменьшении отека, обнаружению компактно упакованных волокон коллагена, явлениях состоятельной регенерации дермы при введении детоксикационного препарата противовоспалительного типа действия. Эти данные согласуются с данными морфологического исследования. И, наконец, следует отметить, что асептический воспалительный процесс, индуцированный многократными внутрикожными инъекциями с применением обеих групп препаратов, не инициирует развития системного ответа организма, что указывает на развитие только локального, местного характера воспалительной реакции и хорошую переносимость лечебного воздействия. Данный аспект подтверждается отсутствием изменений со стороны общего и биохимического анализов крови испытуемых, несмотря на имеющуюся тенденцию к формированию системного ответа.

**Заключение.** Представленные доказательства активации периферической васкуляризации дермы без явлений локальной и общей воспалительной активности позволяют использовать регенеративные свойства лекарственных препаратов с целью безопасного восстановления дермы уже на ранних этапах проведения инъекционного воздействия. Полученный асептический воспалительный процесс, моделируемый исследованием, лежит в основе полноценной и состоятельной регенерации

кожи, являющийся основой терапевтического эффекта мезотерапии. Периферическое воздействие, оказываемое на все мишени регуляции гистиона дермальной ткани, связанное с улучшением метаболизма клеток исследуемой области с участием оксидантных систем и апоптоза, являются приоритетным направлением поиска новых совершенных методов воздействия и новых лекарственных препаратов противовоспалительного действия. Свойства детоксикационного препарата с регулирующим типом действия, исследуемого в работе, позволяют расширить комплекс изучаемых регулирующих влияний, направленный на улучшение основных качеств кожи. Также, для более глубокого изучения тканевой периферической регуляции дермы целесообразным является продолжение изучения тканевых регуляторных биологически активных веществ, роли мутагенных и канцерогенных факторов, связанных с применением методов репарации. Актуальным и приоритетным направлением является продолжение исследования факторов роста клеток, сосудов, нервных окончаний, связанных воедино с регуляцией основного тканевого обменного процесса.

### Литература

1. Гаврильчак А.В. Ультраструктурная характеристика перитонеальных макрофагов, стимулированных коллагеном // Соединительная ткань в норме и при патологии. 1980. Т.1. С. 30–32.
2. Комаревцев В.Н., Комаревцева И.А., Орлова Е.А. Биохимические механизмы апоптоза при заболеваниях почек // Укр.мед. альманах. 2001. Т. 4, №5. С. 188–193.
3. Марьяновский А.А., Шевелева Е.О. Новые возможности в лечении рубцовых деформаций: антигомтоксическая терапия // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 3 С. 513–517
4. Патент РФ на изобретение №2193864/ 05.03.90. / Комаревцева И.А. [и др.]. Бюл. №14. Способ определения водно-солевого баланса организма *in vitro*
5. Румянцева Е.Е. Заживление ран: современные представления, возможности регуляции процесса // Косметика и медицина. 2006. №4. С. 56.
6. Ткаченко В. Сидоренко А.М., Волков А.В. Значение комплексных биологических препаратов фирмы «Heel» в лечении больных язвенной болезнью // Биологическая медицина 1997. №2. С. 34–36.
7. Шевелева Е.О., Комаревцева И.А., Орлова Е.А. Апоптоз и некоторые особенности воспалительной реакции на коже при мезотерапевтическом введении препаратов // Вестник РУДН, Медицина. 2006. №1. С. 33.
8. Latini C., Onesti M., Spalvieri C. Treatment of pathological hypertrophic scars with antihomotoxic therapy // Biomedical therapy. 1999. №12(3). P. 679–682.
9. Paus R., Rosenbach T., Haas N. Patterns of cell death: the significance of apoptosis for dermatology // Exp Dermatol. 1993. №2(1). P. 3–11.
10. Pistor M. What is mesotherapy? // Chir Dent Fr. 1976. №46(288). P. 59
11. Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery // Nat Rev Drug Discov. 2004. №3(2). P. 115–124 DOI: 10.1038/nrd1304.
12. Uren R., Commens C., Howman-Giles R. Intradermal injections: a potential health hazard? // Med J Aust. 1994. V.1, №161(3). P. 226.

### References

1. Gavilchyak AV. Ultrastructurnaya charakteristica peritonealnich macrophagov stimulirovannih kollagenom [Ultrastructural characterization of peritoneal macrophages stimulated by collagen]. Soeditelnaya tkan v norme i patologii. 1980;1:30-2. Russian.
2. Komarevtsev VN, Komarevtseva IA, Orlova EA Biokhimicheskie mekhanizmy apoptoza pri zabolevaniyakh pochek [Biochemical mechanisms of apoptosis in kidney diseases]. Ukr.med. al'manakh. 2001;4(5):188-93. Russian.
3. Marjanovskiy AA, Sheveleva EO. Novye vozmozhnosti v lechenii rubcovykh deformacij: antigomotoksicheskaja terapija [New possibilities in cicatricial deformities treatment: antihomotoxic therapy]. Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya. 2011;3:513-7. Russian.
4. Komarevtzeva IA. Patent UKR № 46 88829/ 05.03.90. Byul. N 14. Spособ opredeleniya vodno-solevogo balansa organizma in vitro [Method for determining the water-salt balance of the body in vitro]. Russian.
5. Rummyantseva EE. Zazhivlenie ran: sovremennyye predstavleniya, vozmozhnosti regulyatsii protsesssa [Wound healing: modern ideas, possibilities of regulation of the process]. Kosmetika i meditsina. 2006;(4):56. Russian.
6. Tkachenko V, Sidorenko AM, Volkov AV. Znachenie kompleksnykh biologicheskikh preparatov firmy «Heel» v lechenii bol'nykh yazvennoi bolezniyu [The value of complex biological preparations of the firm "Heel" in the treatment of patients with peptic ulcer]. Biologicheskaya meditsina 1997;2,34-6. Russian.

7. Sheveleva EO, Komarevtseva IA, Orlova EA. Apoptoz i nekotorye osobennosti vospalitel'noi reaktsii na kozhe pri mezoterapevticheskom vvedenii preparatov [Apoptosis and some features of the inflammatory reaction on the skin during mesotherapeutic drug administration]. Vestnik RUDN, Meditsina 2006;1:33. Russian.
8. Latini C., Onesti M., Spalvieri C. Treatment of pathological hypertrophic scars with antihomotoxic therapy. Biomedical therapy. 1999; 12(3):679-82.
9. Paus R, Rosenbach T, Haas N. Patterns of cell death: the significance of apoptosis for dermatology. Exp Dermatol. 1993;2(1):3-11.
10. Pistor M. What is mesotherapy? Chir Dent Fr. 1976;46(288):59
11. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(2):115-24 DOI: 10.1038/nrd1304.
12. Uren R, Commens C, Howman-Giles R. Intradermal injections: a potential health hazard? Med J Aust. 1994;161(3):226.

---

**Библиографическая ссылка:**

Шевелева Е.О., Шевелев О.А., Марьяновский А.А., Благодоров М.Л., Величко Э.В., Ходорович Н.А. Роль противовоспалительной терапии в дермальном регенерационном морфогенезе при множественных внутрикожных инъекциях регуляторного (детоксикационного) препарата // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-3.pdf> (дата обращения: 22.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16396.\*

**Bibliographic reference:**

Sheveleva EO, Shevelev OA, Marjanovsky AA, Blagonravov ML, Velichko EV, Khodorovich NA. Rol' protivovospalitel'noj terapii v dermal'nom regeneracionnom morfogeneze pri mnozhestvennyh vnutrikoznyh in#ekcijah reguljatornogo (dezintoksikacionnogo) preparata [The role of anti-inflammatory therapy in dermal regenerative morphogenesis in multiple intracutaneous injections regulatory (detox) drug]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 22];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16396.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ОСНОВНЫЕ БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»  
ЗА 5 ЛЕТ (2013-2017 г.г.)**

Е.В. ДРОНОВА, С.Ю. СВЕТЛОВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия*

**Аннотация.** В статье проведен анализ показателей оценки деятельности журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет. Рассмотрев наиболее важные показатели журнала «Вестник новых медицинских технологий» отмечается положительный рост большинства показателей. Это свидетельствует о том, что журнал не уступает другим изданиям, входящих в «Ядро РИНЦ». Были проанализированы следующие показатели: рейтинг *Science Index*, число цитирований журнала за год, число цитирований журнала за год без самоцитирования, пятилетний импакт-фактор журнала в РИНЦ с учетом цитирования переводной версии журнала, двухлетний импакт-фактор журнала в РИНЦ, двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников, двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ, Индекс Хирша за 10 лет, число статей в журнале за год, пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам.

**Ключевые слова:** библиометрическая активность, импакт-фактор РИНЦ, ядро РИНЦ, коэффициент самоцитирования, индекса Херфиндаля-Хиршмана.

**THE MAIN BIBLIOMETRIC INDICATORS OF THE JOURNAL  
"BULLETIN OF NEWS MEDICAL TECHNOLOGIES" FOR 5 YEARS  
(2013-2017 years)**

E.V. DRONOVA, S.YU. SVETLOVA

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

**Abstract.** The article presents an analysis of the indicators for evaluating the activities of the “Bulletin of New Medical Technologies” for 5 years. The most important indicators of this journal indicate a positive growth in most indicators. This confirms that the journal is not inferior to other publications included in the “Russian Scientific Citation Index Core”. The following indicators were analyzed: *Science Index* rating, the number of journal citations per year, the number of journal citations per year without self-quoting, the five-year impact factor of the journal at the RSCI taking into account the citation of the translated version of the journal, the two-year impact factor of the journal at the RSCI, the two-year impact factor of the RISC taking into account citations from all sources, the two-year impact factor on the RSCI core, the Hirsch Index for 10 years, the number of journal articles per year, the five-year Herfindahl index on citing journals.

**Keywords:** bibliometric activity, Russian Scientific Citation Index (RSCI) impact factor, RSCI core, self-citation coefficient, Herfindahl-Hirschman index.

**Введение.** Всего в Российской Федерации выпускается более 14 632 журналов. Из них в *Science Index* индексируется 3 560 журналов. По тематике «Медицина и здравоохранение» выходит более 7 000 журналов, из них в *Science Index* индексируется 517 журналов. С целью учета различий в практике цитирования для различных направлений – журнал приписывается к конкретному тематическому направлению на основе рубрикатора *OECD*. Мультидисциплинарные журналы представлены отдельной группой.

Для каждого направления рассчитывается:

- среднее число ссылок в списках цитируемой литературы на статьи в журналах РИНЦ;
- средняя доля ссылок из публикации текущего года на статьи в журнале за последние 5 лет по отношению ко всем ссылкам на данный журнал (за все годы).

За основу расчетов показателя берется *пятилетний импакт-фактор журнала в РИНЦ* с учетом цитирования переводной версии журнала (при ее наличии) и с учетом самоцитирования. Методика расчета импакт-фактора РИНЦ подробно описана в [2].

Рассчитанные значения 5-летнего импакт-фактора журнала нормируются с учетом среднего числа ссылок в списках цитируемой литературы, а также доли ссылок, попадающих на пятилетний период, используемый при расчете импакт-фактора. В качестве нормирующих коэффициентов используются средние параметры журналов в тематических направлениях, рассчитанные на предыдущем этапе. Такая нор-

мировка позволяет учесть следующие основные факторы, приводящие к различию показателей цитирования в различных научных направлениях:

- различие в длине списка цитируемой литературы;
- различие в структуре списка цитируемой литературы (в частности, доли цитирования статей в журналах по отношению ко всем другим типам научных публикаций);
- различие в доле цитирования зарубежных журналов (не входящих в РИНЦ и не участвующих в рейтинге);
- различие в хронологическом распределении цитируемых статей.

В результате такого нормирования появляется возможность более корректно проводить кросс-дисциплинарное сравнение и ранжирование журналов. Полученное скорректированное значение импакт-фактора журнала затем делится на *индекс Херфиндаля* по цитирующим журналам, нормированный на его возможное минимальное значение в данном направлении. *Индекс Херфиндаля* рассчитывается как сумма квадратов процентных долей журналов, цитирующих данный, по отношению к общему количеству цитирований. При расчете учитываются ссылки из текущего года на предыдущие 5 лет, в том числе самоцитирования. Чем больше количество цитирующих журналов и чем равномернее распределены по ним ссылки на данный журнал, тем меньше величина этого показателя. Максимальное значение равно 10000 и достигается, когда все ссылки сделаны из одного журнала [3, 5].

Нормировка с учетом индекса Херфиндаля увеличивает показатели журналов, широко известных в научном сообществе, и, наоборот, понижает рейтинг журналов с высоким уровнем самоцитирования или журналов, использующих взаимное цитирование для искусственного повышения своих показателей. Нормировка на минимальное значение индекса Херфиндаля в рамках тематического направления позволяет несколько скорректировать различия в количестве журналов и степени их взаимного цитирования в разных научных направлениях. В качестве минимального берется среднее значение по 5 журналам с наименьшими значениями индекса Херфиндаля в данном научном направлении.

Показатель «*Рейтинг Science Index*» – интегральный показатель журнала в системе *Science Index* используется при построении рейтинга российских научных журналов [1,4]. База данных РИНЦ постоянно растет и пополняется как новыми журналами, так и новыми выпусками уже обрабатываемых журналов, в том числе архивными. Чтобы учесть эти обновления, показатели журналов периодически пересчитываются и, соответственно, могут меняться с течением времени.

**Результаты и их обсуждение.** Журнал *Вестник новых медицинских технологий* (ВНМТ) относится к разделу «Медицина и здравоохранение» и выпускается с 1994 г. Редакцией постоянно ведется работа по улучшению показателей журнала.

Для журнала ВНМТ составлен график динамики показателя «*Рейтинг Science Index*» (рис. 1).

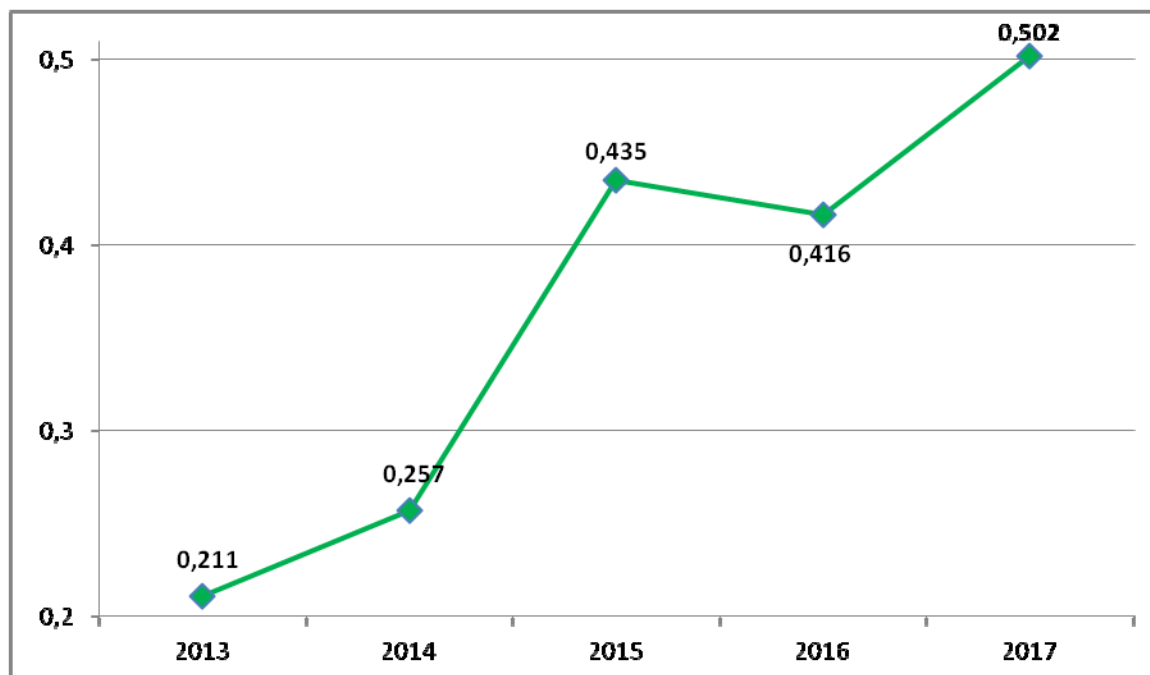


Рис. 1. Динамика показателя «Рейтинг *Science Index*»

В соответствии с рис. 1 в период с 2013 по 2017 г. виден рост показателя «Рейтинг *Science Index*» с 0,211 в 2013 г. до 0,502 – 2017 г.

Однако, этот показатель меняется по годам и для остальных журналов, и является лишь двухсотым в разделе «Медицина и здравоохранение», что сопряжено с высоким *индексом Херфиндаля* (рис. 2), который находится на 398 месте, хотя и не достигает критической отметки в 1000. Это связано, в основном, с местом издания того или иного журнала. В Москве сохраняется основное, традиционно высокое сосредоточение научных журналов по медицинской тематике, там же имеется значимое преобладание научных работников, профессорско-преподавательского состава – авторов статей, работающих в много численных образовательных и научных учреждениях г. Москвы и области. Журналы из других регионов у этих авторов редко используются для цитирования.

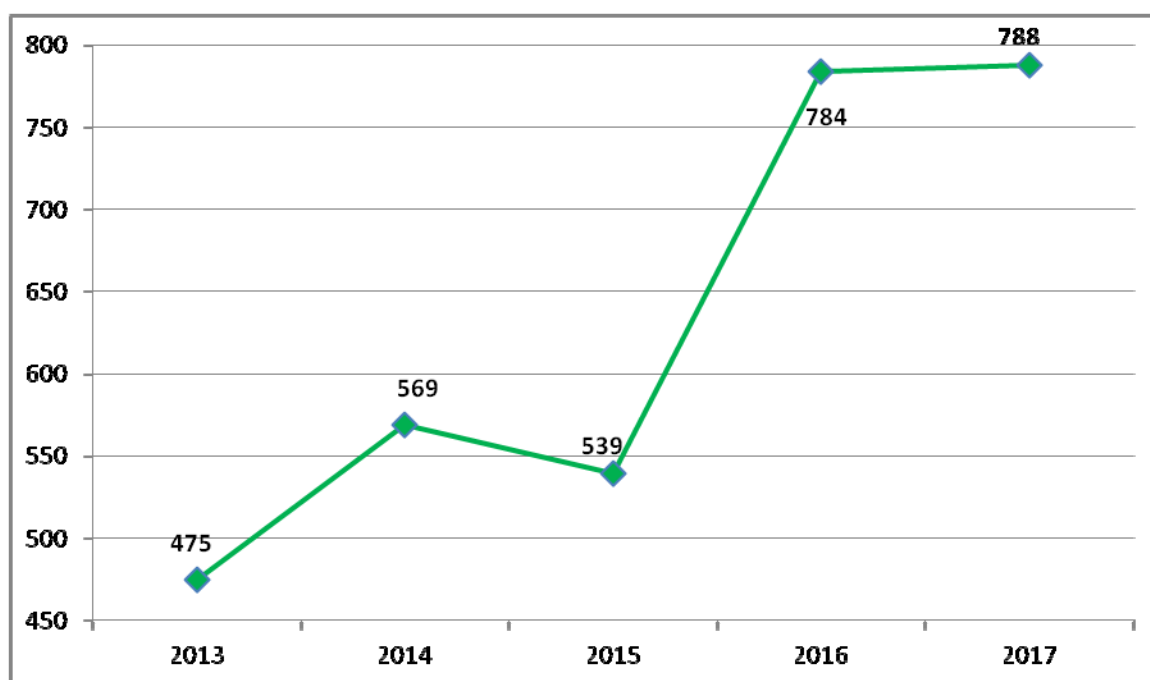


Рис. 2. Пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам

Однако, анализ других показателей свидетельствует о их существенном преобладании над аналогичными показателями других журналов, не выходя из первой двадцатки рейтингов.

Так, отмечен рост показателя «Число цитирований журнала за год» с 795 в 2013 г. до 1801 – 2017 г. (рис. 3), что соответствует 11 рейтинговому месту и рост показателя «Число цитирований журнала за год без самоцитирования» с 709 в 2013 г. до 1640 – 2017 г. (рис. 4), что соответствует 10 позиции в рейтинге.

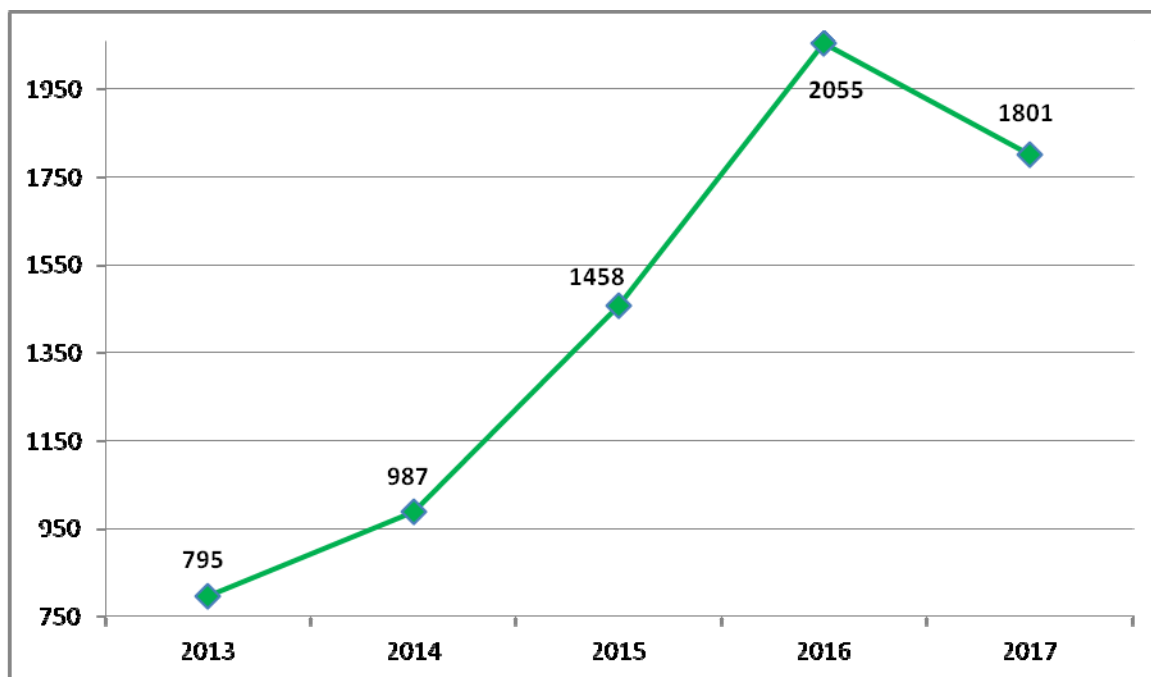


Рис. 3. Число цитирований журнала за год

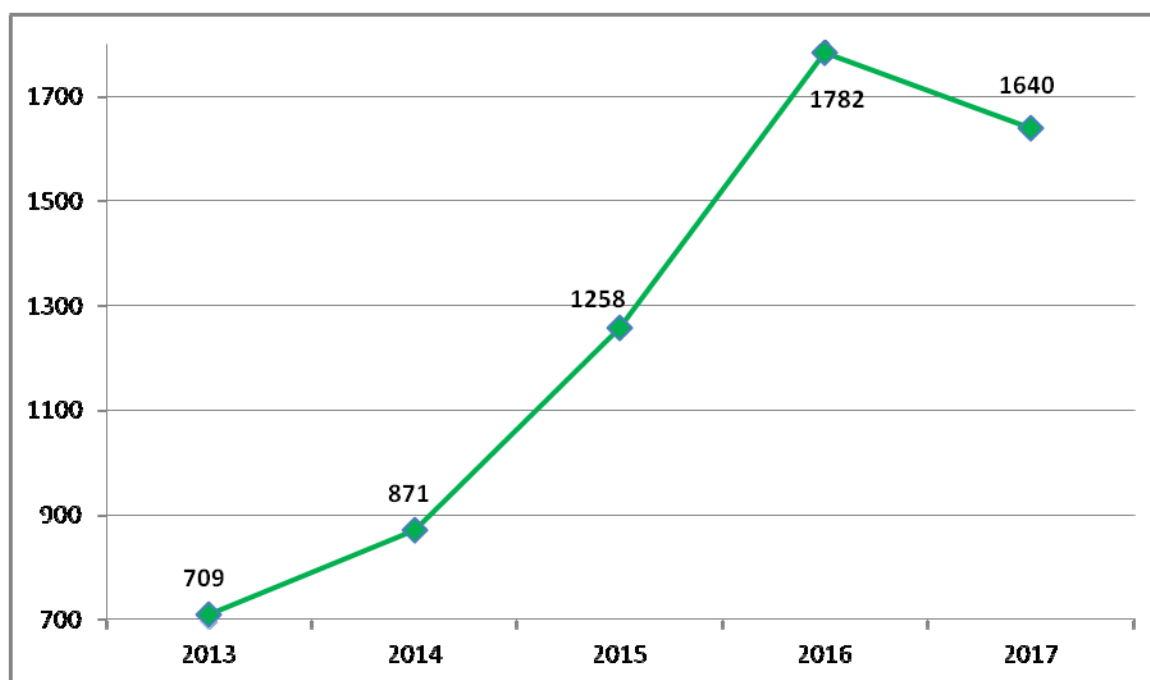


Рис. 4. Число цитирований журнала за год без самоцитирования

Немаловажным показателем является импакт-фактор журнала в РИНЦ, который рассчитывается за 5 лет и за 2 года по нескольким показателям:

- импакт-фактор РИНЦ;
- импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования;
- импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников;
- импакт-фактор по ядру РИНЦ;
- импакт-фактор по ядру РИНЦ без самоцитирования.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ журнала ВНМТ в свою очередь имеет тенденцию роста с 0,184 в 2013 г. до 0,727 – 2017 г. (рис. 5). Двухлетний импакт-фактор РИНЦ журнала в 2013 г. составлял 0,211, а в 2017 г. – 1,487 (рис. 6).



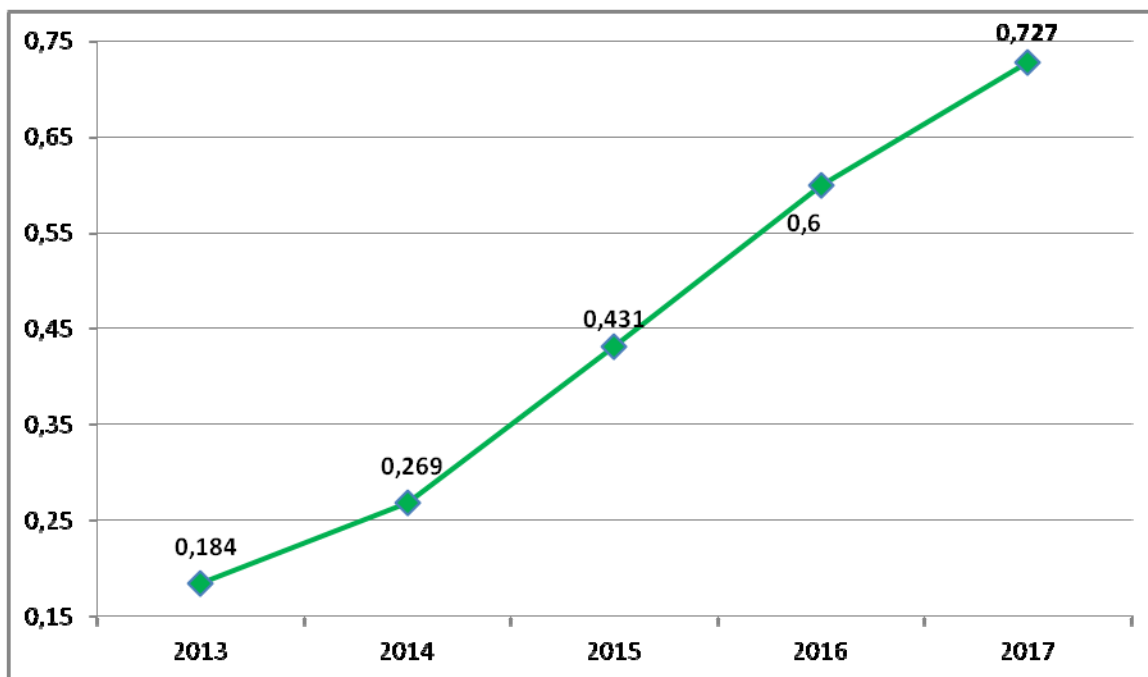


Рис. 5. Пятилетний импакт-фактор журнала в РИНЦ с учетом цитирования переводной версии журнала (при ее наличии)

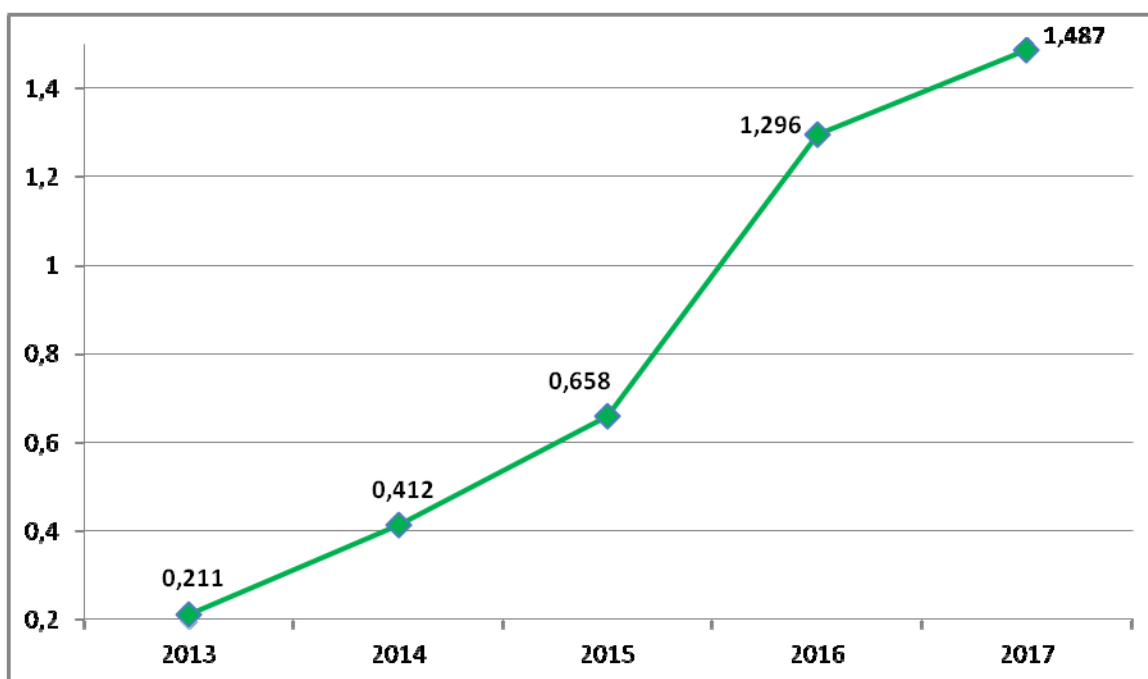


Рис. 6. Двухлетний импакт-фактор журнала в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников составляет в 2013 г. – 0,256 и 2,034 в 2017 г. (рис. 7), занимая 12 место в рейтинге. Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ составляет: 2013 г. – 0,022, 2017 г. – 0,094 (рис. 8).

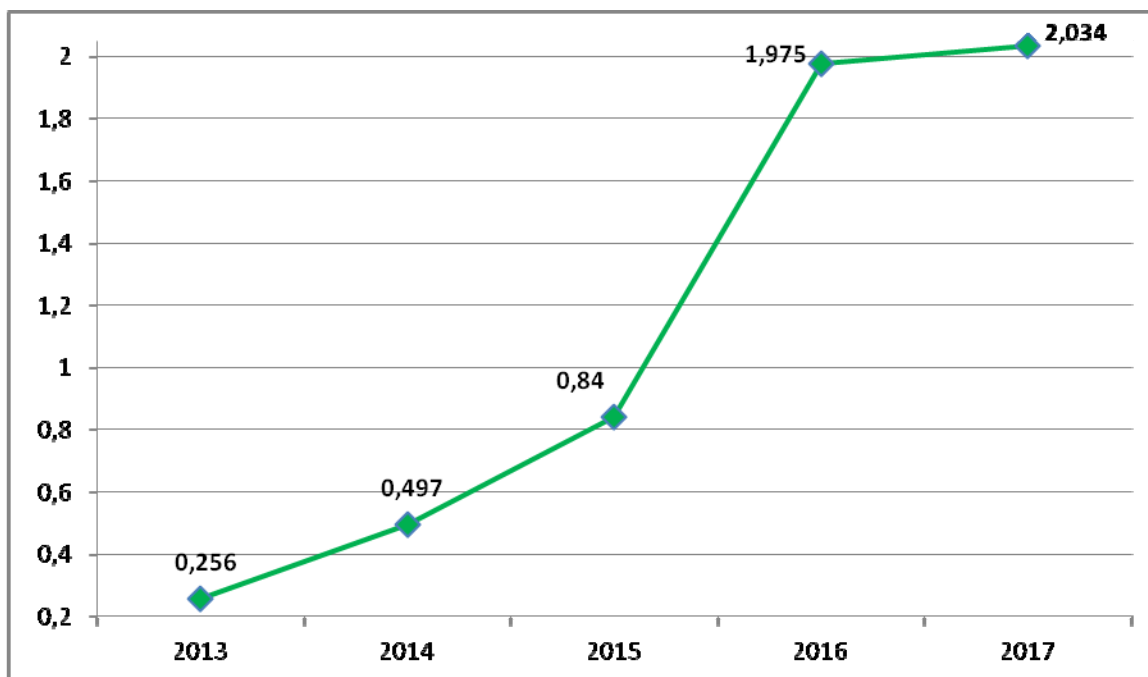


Рис. 7. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников

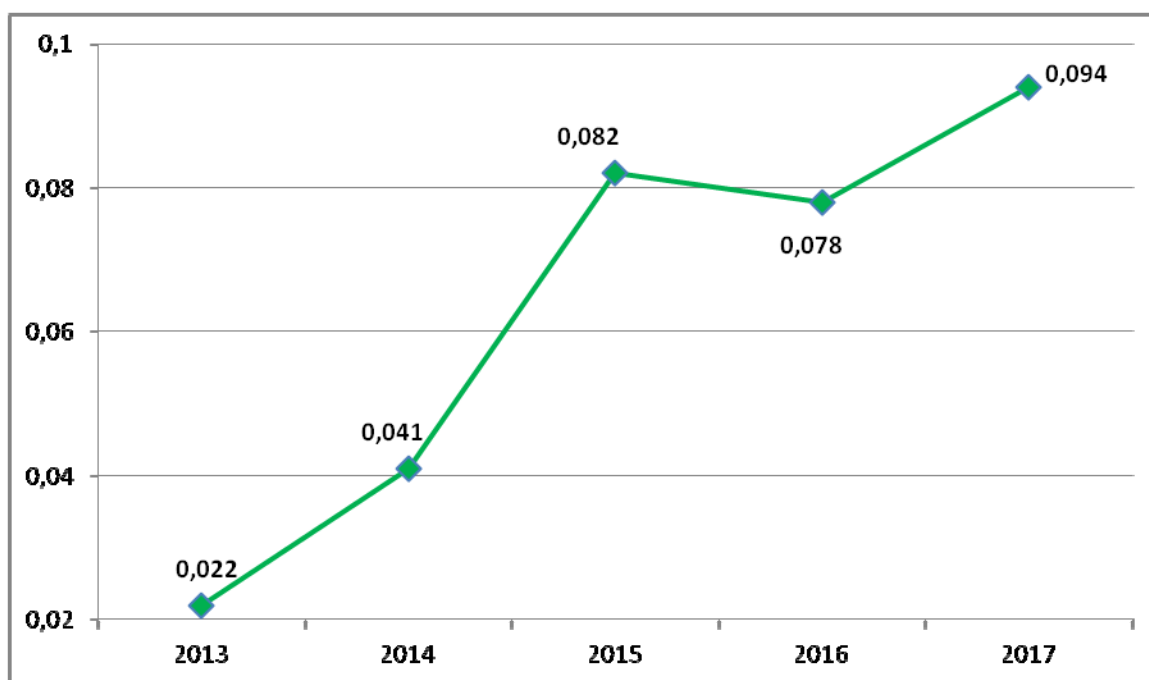


Рис. 8. Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ

Нахождение импакт-фактора журнала на 246 месте по рейтингу в разделе – по ядру РИНЦ (рис. 8) имеет ту же причину, что и высокий индекс Херфиндаля. Это подтверждает 2-х летний импакт-фактор ВНМТ – 1,487, занимающий в 2017 г. 6 место среди всех журналов (а в 2013 г. – 259-е место) (рис. 6).

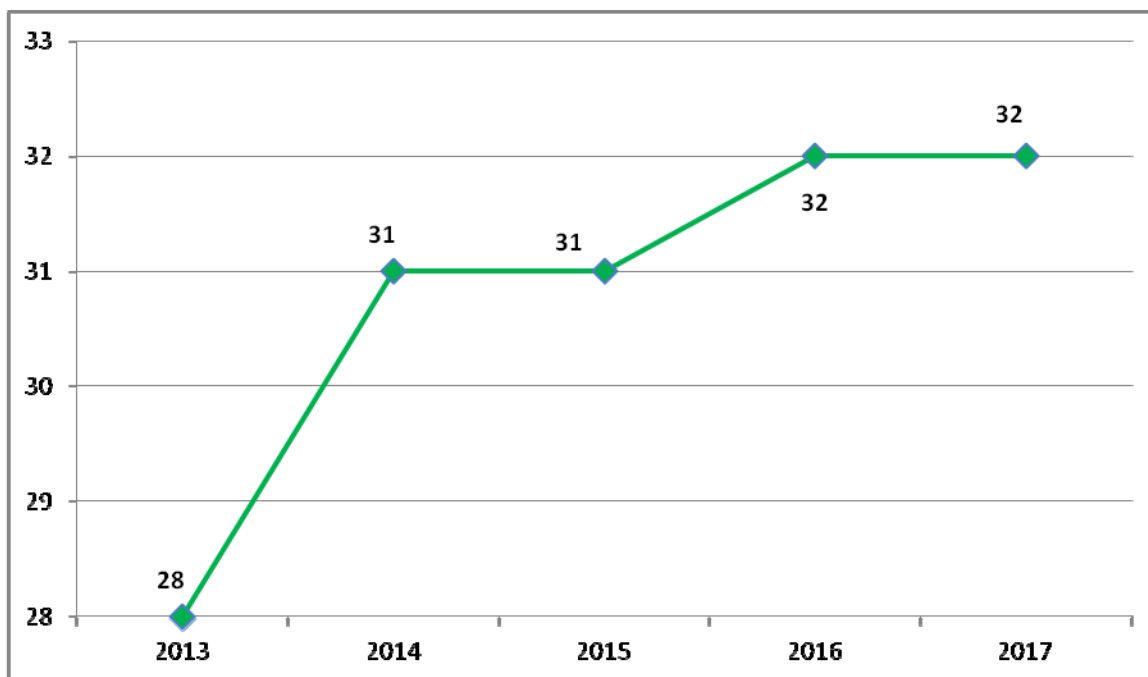


Рис. 9. Индекс Хирша за 10 лет

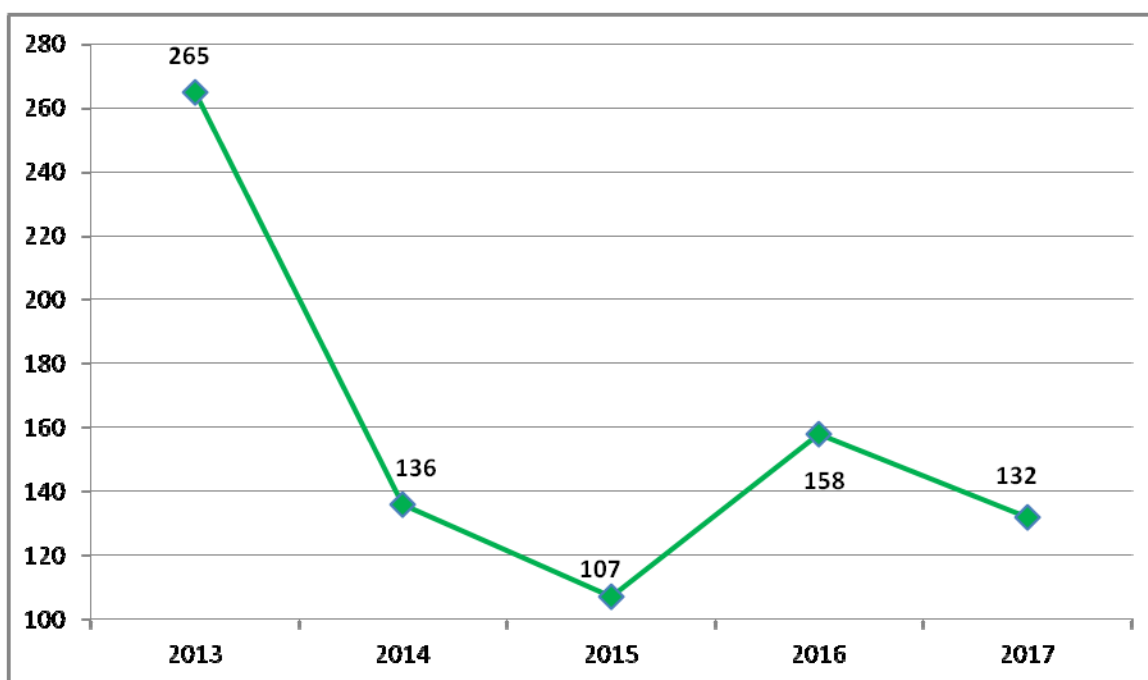


Рис. 10. Число статей в журнале за год

Показатель «Индекс Хирша за 10 лет» для журнала ВМНТ за рассматриваемый период имеет положительную динамику роста с 28 в 2013 г. до 32 – 2017 г. (рис. 9). Показатель «число статей в журнале за год» в анализируемый период уменьшается: 2013 г. – 265 статьи, 2017 г. – 132. Уменьшение связано с ужесточением требований к подаваемым работам и более строгим рассмотрением содержания внутренними рецензентами (рис. 10).

Показатель «пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам» в указанный период имеет тенденцию роста: 2013 г. – 475, 2017 г. – 788.

**Заключение.** Рассмотрев наиболее важные показатели журнала ВМНТ мы можем отметить положительный рост большинства показателей. Это свидетельствует о том, что журнал не уступает другим изданиям, входящим в «Ядро РИНЦ».

### Литература

1. Дронова Е.В., Светлова С.Ю. Сравнительный анализ показателей журналов «Вестник новых медицинских технологий», «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» и «Вестник российской академии медицинских наук» за 5 лет (2013-2017 г.) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 344–347
2. Методика расчета импакт-фактора в РИНЦ. URL: [https://elibrary.ru/help\\_title\\_if.asp](https://elibrary.ru/help_title_if.asp) (дата обращения 05.02.2019)
3. Методика расчета интегрального показателя научного журнала в рейтинге science index. URL: [http://elibrary.ru/help\\_title\\_rating.asp](http://elibrary.ru/help_title_rating.asp) (дата обращения 05.02.2019)
4. Методика расчета интегрального показателя научного журнала в рейтинге science index. URL: [http://elibrary.ru/help\\_title\\_rating.asp](http://elibrary.ru/help_title_rating.asp) (дата обращения 05.02.2019)
5. Хадарцев А.А., Дронова Е.В., Хромушин В.А., Светлова С.Ю. Динамика библиографических показателей журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет (2012-2016 г.) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 87–90.

### References

1. Dronova EV, Svetlova SJu. Sravnitel'nyj analiz pokazatelej zhurnalov «Vestnik novyh medicinskih tehnologij», «Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie» i «Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk» za 5 let (2013-2017 g.) [Comparative analysis of indicators of the journals "Bulletin of new medical technologies", "Bulletin of new medical technologies. Electronic publication" and "Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences" for 5 years (2013-2017)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;4:344-7. Russian.
2. Metodika rascheta impakt-faktora v RINC [The method of calculating the impact factor in the RSCI]. Russian. Available from: [https://elibrary.ru/help\\_title\\_if.asp](https://elibrary.ru/help_title_if.asp)
3. Metodika rascheta integral'nogo pokazatelja nauchnogo zhurnala v rejtinge science index [The method of calculating the integral index of the scientific journal in the science index ranking]. Russian. Available from: [http://elibrary.ru/help\\_title\\_rating.asp](http://elibrary.ru/help_title_rating.asp)
4. Metodika rascheta integral'nogo pokazatelja nauchnogo zhurnala v rejtinge science index [The method of calculating the integral index of the scientific journal in the science index ranking]. Russian. Available from: [http://elibrary.ru/help\\_title\\_rating.asp](http://elibrary.ru/help_title_rating.asp)
5. Hadarcev AA, Dronova EV, Hromushin VA, Svetlova SJu. Dinamika bibliograficheskikh pokazatelej zhurnala «Vestnik novyh medicinskih tehnologij» za 5 let (2012-2016 g.) [Dynamics of bibliographic indicators of the journal "Bulletin of new medical technologies" for 5 years (2012-2016)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;1:87-90. Russian.

---

#### Библиографическая ссылка:

Дронова Е.В., Светлова С.Ю. Основные библиометрические показатели журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет (2013-2017 г.г.) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-4.pdf> (дата обращения: 24.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16413. \*

#### Bibliographic reference:

Dronova EV, Svetlova SYu. Osnovnye bibliometricheskie pokazateli zhurnala «Vestnik novyh medicinskih tehnologij» za 5 let (2013-2017 g.g.) [The main bibliometric indicators of the journal "Bulletin of news medical technologies" for 5 years (2013-2017 years)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 May 24];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16413.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ  
ИНТАКТНЫХ КРЫС ЛИНИИ SD**

В.А. АНИКИНА\*, Н.Л. ЛАГУНОВА\*\*, Т.И. СУББОТИНА\*\*

\*ФГБОУ ВО «Пушчинский государственный естественно-научный институт»,  
пр. Науки, д. 3, г. Пушчино, Московская обл., 142290, Россия, e-mail: viktoriya.anikina@list.ru  
\*\*ФГБОУ ВО Тульский государственный университет,  
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: dragon.natashka@rambler.ru

**Аннотация.** В данной статье рассматривается проблема патогенеза инсульта и предлагается экспериментальная модель доклинических испытаний лекарственных препаратов. Предлагается совмещение в нейропротекторной терапии фармакологического прерывания как первичных быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, так и отсроченных механизмов гибели нейронов из-за оксидативного стресса. В данной работе проведена фокальная ишемия головного мозга крыс линии SD посредством окклюзии средней мозговой артерии. Изучены нейропротекторные свойства препаратов (*Ms 9a-1*, *L1*, севанол) по определению объема зоны инфаркта. *Ms 9a-1* и *L1* – пептиды-анальгетики для облегчения болевых состояний, обусловленных участием *TRPA1* рецепторов в патологических процессах. Севанол – вещество класса полифенольных соединений, проявляет ингибирующую активность в отношении ионных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*. Препарат *Ms1* вместо нейропротекторного показывал обратный эффект, увеличивая зону инфаркта на 23% от контроля. При использовании *L1* было зафиксировано статистически достоверное сокращение зоны поражения на 20%, а введение севанола сокращало зону инфаркта мозга на 37%. Антиоксидантные свойства экспериментальных нейропротекторов определены в сравнении с рутином в реакции их взаимодействия со стабильным свободным радикалом *2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом* (ДФПГ). Наивысшая антиоксидантная активность зарегистрирована у севанола (90%). Эффективная концентрация севанола при взаимодействии с раствором ДФПГ составила 0,01 мг/мл. Антиоксидантная активность оставалась неизменной при увеличении дозы препарата в 2,5 раза, что немаловажно с точки зрения терапевтической безопасности.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, инфаркт, окклюзия, нейропротекторы, *Ms 9a-1*, *L1*, севанол, рутин, ДФПГ, антиоксидантная активность.

**STUDYING THE EFFECTS OF EXPERIMENTAL DRUGS ON THE BRAIN OF INTACT  
RATS SD LINE**

V.A. ANIKINA\*, N.L. LAGUNOVA\*\*, T.I. SUBBOTINA\*\*

\*FSBEI HE "Pushchino State Institute of Natural Sciences",  
Nauki Ave., 3, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia, e-mail: viktoriya.anikina@list.ru  
\*\*FSBEI of HE "Tula State University",  
Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: dragon.natashka@rambler.ru

**Abstract.** This article discusses the problem of stroke pathogenesis and presents an experimental model of pre-clinical trials of drugs. The authors propose a combination of pharmacological interruption of both the primary fast reactions of the glutamate-calcium cascade and the delayed mechanisms of neuronal death due to oxidative stress in neuro-protective therapy. In this study, a focal cerebral ischemia by occlusion of middle cerebral artery in *Sprague-Dawley* rats was carried out. The neuro-protective properties of drugs (*Ms 9a-1*, *L1*, *sevanol*) were studied to determine infarct size. *Ms 9a-1* and *L1* are the peptides-analgesics to relieve painful syndromes caused by *TRPA1* receptors participation in pathological processes. The *Sevanol* is a substance of polyphenolic compounds class shows an inhibitory activity against ion channels *ASIC3* and *ASIC1a*. The drug *Ms1* instead of neuro-protective showed the opposite effect, increasing the infarction zone by 23% of the control. The reduction of the affected area by 20% was recorded statistically reliably with the use of *L1*; and the introduction of *Sevanol* reduced the brain infarction zone by 37%. The antioxidant properties of experimental neuro-protectors were determined in comparison with rutin in the reaction of their interaction with the stable free radical *2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH). The *Sevanol* possesses the highest antioxidant activity (90%). Effective concentration of *Sevanol* engaging with the DPPH solution amounted to 0,01 mg/mL. Antioxidant activity remained unchanged with an increase in the dose of the drug by 2.5 times, which is important from the point of view of therapeutic safety.

**Keywords:** cerebral ischemia, stroke, occlusion, neuro-protectors, *Ms 9a-1*, *L1*, the Sevanol, rutin, *DPPH*, antioxidant activity.

Сосудистые заболевания *головного мозга* (ГМ) являются важной медико-социальной проблемой в развитых и развивающихся странах из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для людей, как старшего и пожилого, так и молодого возраста [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения уже более 15-ти лет инсульт стоит вторым в причинах смерти населения земного шара. В общей сложности с ишемической болезнью сердца, занимающей первое место, инсульт уносит до 15 млн жизней в год [5].

Для борьбы с инсультом необходимо изучать его патогенез. Одним из главных условий является создание экспериментальных моделей, помогающих в разработке новых терапевтических стратегий и доклинических испытаниях лекарственных препаратов. При этом важной проблемой остается приближенность модели к реальной клинической ситуации [3].

Поражение ГМ оценивают с помощью различных методик, наиболее часто упоминаемыми в литературе являются: оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в тесте «открытое поле», оценка неврологического дефицита (тест – хождение по балке, тест с вытягиванием лапы, шкала Гарсия, Бедерсон тест и др.), электрофизиологические методы (электроэнцефалография, реовазография, эхоэнцефалография, ультразвуковое исследование и др.) [4]. Большинство из приведенных методов трудоемки, требуют значительных финансовых затрат и характеризуются низкой повторяемостью. На современном этапе эффективно развивается морфологическая оценка объема *зоны инфаркта* (ЗИ) ГМ крыс [10].

Для исследования патогенеза инсульта и возможностей его предотвращения используют ряд лекарственных препаратов разной этиологии: тромболитики, антикоагулянты и нейропротекторы. Использование тромболитиков и антикоагулянтов, а также гиполипидемических средств, связано с жестким отбором пациентов и риском возникновения осложнений (кровотечение, трансформация ишемического инсульта в геморрагический) [6,12], поэтому сейчас ведется активный поиск нейропротекторных препаратов, оказывающих минимальное количество побочных эффектов, удлиняющих период «терапевтического окна» и уменьшающих очаг поражения ГМ.

Новые нейропротекторные препараты направлены на остановку каскада патобиохимических процессов, происходящих в ответ на ишемию ГМ (глутаматная эксайтотоксичность, ацидоз, оксидативный стресс и др.). Активно разрабатываются блокаторы кальциевых, натриевых, *ASIC (Acid-Sensing Ion Channel)* и *TRPA (Transient Receptor Potential Ankyrin)* каналов, *NMDA (N-метил-D-аспартам)*, *AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты)* рецепторов, а также ведется поиск новых веществ-антиоксидантов и способов стимуляции выработки собственных *антиоксидантов* (АО) [11]. Совмещение в нейропротекторной терапии фармакологического прерывания как первичных быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, так и отсроченных механизмов гибели нейронов из-за оксидативного стресса представляется актуальной задачей.

**Цель работы** – оценить поражение ГМ крыс линии *SD* при использовании экспериментальных препаратов, являющихся агонистами *ASIC* и *TRPA* каналов и исследовать возможные *антиоксидантные свойства* (АОС) этих нейропротекторов.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проводили на самцах белых половозрелых крыс линии *SD (Sprague Dawley)*, массой 320-370 г, на базе лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН под методическим руководством к.б.н Дьяченко И.А. Животные были получены из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пущино. В экспериментах следовали требованиям утвержденного протокола исследования и стандартным операционным процедурам лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН.

В исследовании использовали следующие вещества: *Ms 9a-1*, *L1* и *севанол*, у которых предположительно могли быть обнаружены нейропротекторные свойства.

*Ms 9a-1* (далее *Ms-1*) – биологически активный пептид из яда морской анемоны *Metridium senile* (рис. 1).

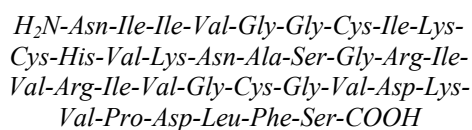


Рис. 1. Структура пептида *Ms-1*

Данный пептид может быть использован как анальгетик для облегчения болевых состояний, обусловленных участием *TRPA1* рецепторов в патологических процессах, таких как: хроническая боль, ком-

плексный местный болевой синдром, невропатическая боль, послеоперационная боль, боль от ревматоидного артрита, висцеральная боль, онкологическая боль, повышенная чувствительность к боли, невралгия, мигрень, диабетическая невропатия, ВИЧ-индуцированная невропатия, повреждения нерва, ишемия, нейродегенерация, инсульт и постинсультные боли, рассеянный склероз и др. [7].

*L1* – пептид, прошедший доклинические испытания в лаборатории ИБХ РАН, г.Москва. Согласно исследованиям на ооцитах с экспрессией генов *TRPA1*, проявляет высокую селективность, ингибируя рецептор. Данные препараты могут исследоваться как нейропротекторы, учитывая мощную стрессовую роль боли, способствующую развитию патологических состояний [8].

*Севанол* – 9,10-диизоцитриловый эфир эпифилловой кислоты, вещество класса полифенольных соединений – лигнанов с фенилдигидронафталиновым скелетом (рис. 2). Для этого класса соединений были обнаружены противораковая, антиоксидантная, противовирусная и противогрибковая функции. Данный препарат был выделен из экстракта чабреца (*Thymus armeniacus*). *Севанол* проявляет ингибирующую активность в отношении ионных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*. Каналы локализованы в нейронах ГМ и ответственны за восприятие снижения *pH* в тканях, которое может происходить при накоплении молочной кислоты в связи с усилением анаэробного гликолиза и за развитие гиперчувствительности к механическим стимулам в нейронах периферической НС. В эксперименте с культурой кортикальных нейронов мыши и человека было показано, что активация *ASICs* каналов при действии раствора с низким *pH* приводила к нейрональному повреждению. В моделях ишемии мозга у грызунов введение блокатора *ASIC1a* уменьшало силу инфаркта более чем на 60% [9].

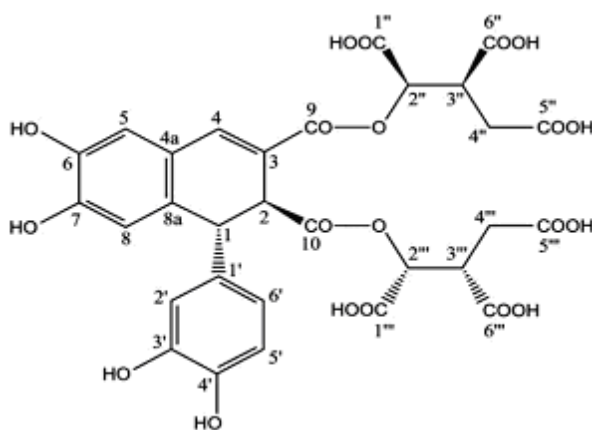


Рис. 2. Структура севанола

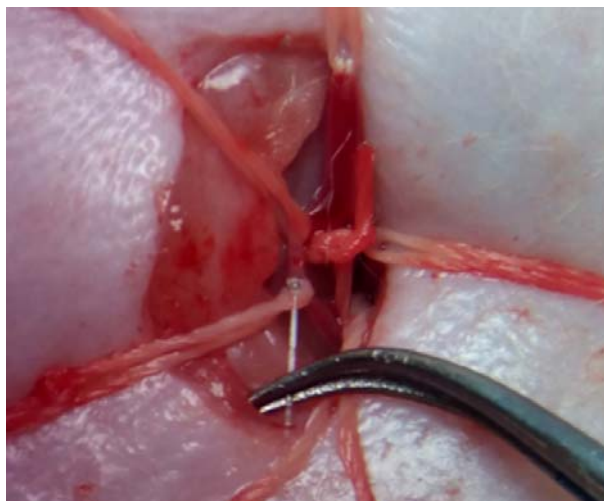


Рис. 3. Введение окклюдера в наружную сонную артерию

Фокальную ишемию ГМ моделировали посредством постоянной внутрисосудистой окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) по методу *Koizumi* в модификации *Longa E.Z.* и *Belaev*, данная методика широко применяется в экспериментальной биологии в исходном либо модифицированном виде [1].

Перед началом хирургической операции животных погружали в наркоз введением внутримышечно «Золетила» (20 мкл на 100г веса животного) в соотношении 1:2 с «Рометаром». На протяжении всей операции регистрировали локальный мозговой кровоток в области височной кости, при помощи флоуметра *PeriFlux System 5000* (Швеция). В момент ОСМА наблюдали резкое понижение кровотока, которое свидетельствует об успешном проведении операции. При неудачном исходе операции животных выводили из эксперимента и подвергали эвтаназии.

Волосной покров с передней части шеи удаляли, выполняли продольный разрез по срединной линии шеи длиной 2 см. Затем под микроскопом (*OLYMPUS SZ-40*, Япония) выделяли с правой стороны: *общий ствол сонной артерии (ОСА)*, *наружную сонную артерию (НСА)* и *внутреннюю сонную артерию (ВСА)*. Брали все три артерии на свободные лигатуры. Участок НСА брали на две лигатуры недалеко (около 2 мм) от бифуркации. В качестве лигатуры использовали нерассасывающийся шовный материал. На НСА между двух лигатур делали небольшой надрез и вставляли в него окклюдер (рис. 3) опаленным концом вперед (диаметр закругленного кончика составлял  $0,30 \pm 0,05$  мм).

Окклюдер проводили через бифуркацию во ВСА и осторожно проталкивали, ориентируясь по метке, до момента легкого сопротивления. При этом происходила закупорка СМА (рис. 4), которую фиксировали по падению мозгового кровотока на доплерограмме.

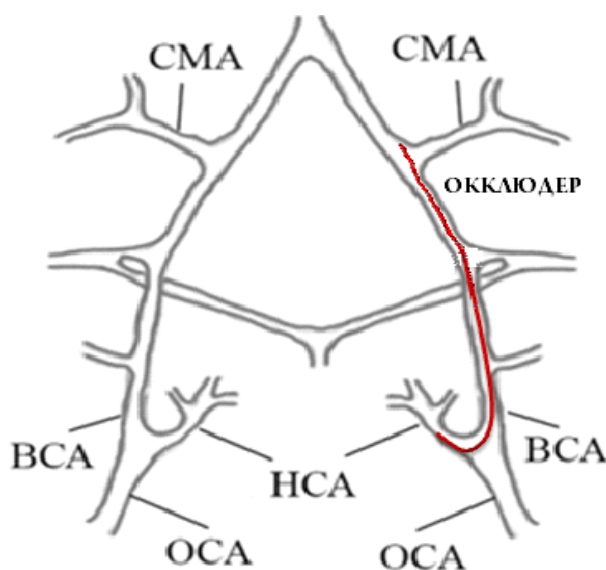


Рис. 4. Механизм ОСМА. ОСА – общая сонная артерия, ВСА и НСА – внутренняя и наружная сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, закрыта окклюдером

После успешного проведения операции затягивали лигатуры по обе стороны НСА. Через 60 минут после наступления ОСМА [1], через установленный в яремную вену полиэтиленовый катетер вводили физиологический раствор или раствор исследуемого вещества в дозе 1 мл/кг. После 6-ти часовой ОСМА, животных подвергали эвтаназии с помощью установки для усыпления углекислым газом.

Для извлечения ГМ ножницами перерезали позвоночник в области атланта-затылочного сочленения и с помощью костных кусачек Люэра осторожно разрушали черепную коробку и отсекали мозжечок. ГМ отмывали в физиологическом растворе в стерильной чашке Петри, после чего нарезали медицинским скальпелем на 5 фронтальных срезов по 2 мм толщиной. Срезы инкубировали в течение 15 минут в 1% растворе *2,3,5- трифенилтетразолия хлористого (ТТХ) (рН 7,4)* и затем фиксировали 5 минут в 10% формалине. Инкубирование срезов ГМ в р-ре ТТХ позволило определять ЗИ как неокрашенную [10]. ТТХ является метаболическим красителем, и процесс окраски связан с тем, что в здоровой ткани он взаимодействует с компонентами митохондриальной дыхательной цепи и восстанавливается до формазана, окрашивающего неповрежденную ткань в красный цвет, зона некроза при этом остается белой (неокрашенной) (рис. 5).



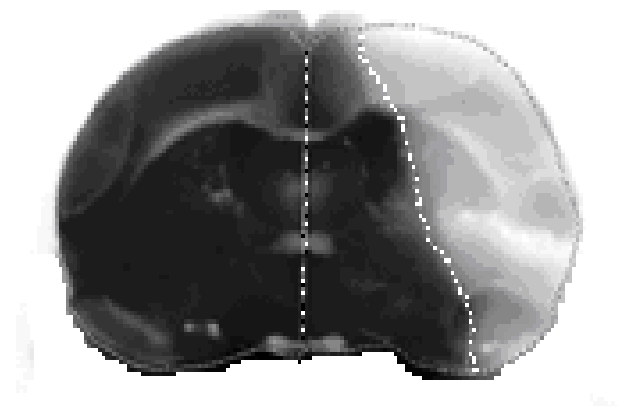


Рис. 5. Срез ГМ после окрашивания ТТХ

Окрашенные срезы раскладывали на белом листе бумаги и сканировали на сканере *HPLaserJet 3055*, после чего изображения импортировали в программу *IrfanView* (версия 4.50) и затем с использованием программы *Reconstruct*, позволяющей на основании серии фотографий срезов препаратов моделировать трехмерную структуру объекта, определяли объем ЗИ и полушарий ГМ крыс.

Определение *антиоксидантной активности* (АОА) препаратов проводили с использованием фотометрии свободного радикала – *1,1-дифенил-2-пикрилгидразила* (ДФПГ) (*Aldrich*). ДФПГ – синтетический азотсодержащий радикал, не димеризуется, устойчив по отношению к кислороду; в растворах фотохимически стабилен [2]. Принцип метода основан на реакции ДФПГ с веществом-антиоксидантом (АН) по схеме:  $ДФПГ^* + АН \rightarrow ДФПГ-Н + А^*$ .

Водно-спиртовой раствор ДФПГ имеет фиолетовое окрашивание, при взаимодействии с АО, способным отдавать протон, происходит восстановление этого радикала, в результате чего наблюдается постепенное исчезновение фиолетовой окраски. Эти свойства позволяют использовать ДФПГ для количественной оценки АОС экспериментальных препаратов.

В работе использовали водно-спиртовой (растворитель – 70% этанол) раствор ДФПГ с концентрацией  $6,5 \times 10^{-5} M$ . Светопоглощение растворов ДФПГ и ДФПГ+экспериментальный препарат определяли в спектральном режиме на СФ-104 (Аквилон, Москва). Максимум поглощения раствора ДФПГ составил  $0,68 \pm 0,02$  опт.ед. при длине волны 525 нм. Результаты представляли как относительную антиоксидантную активность (%).

Экспериментальные данные обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых рядов, расчёты результатов проводили в пакете компьютерной программы *MS Excel 2010* и *Sigma Plot 10*.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенных операций нами были отмечены причины, не позволяющие добиться полной ОСМА: анатомически узкий вход в полость черепа; недостаточно глубокое введение окклюдера; несоответствие диаметра СМА и окклюдера; перфорация стенки артерии при введении окклюдера; аномалии развития сосудов (высокая или низкая бифуркация ОСА); разрыв СМА.

Тяжесть церебральной ишемии определяется размерами и локализацией пораженных зон, а также вторичными дисрегуляторными расстройствами, прежде всего прогрессирующим постишемическим отеком. Отек мозга представляет опасность из-за того, что нарушается кровоснабжение, дыхательная функция, повышается внутричерепное давление, наблюдается потеря ориентации, могут отмечаться сбои в работе сердца. Поэтому анализируемыми показателями явились объем зоны инфаркта и *степень отека* (СО) пораженной гемисферы у экспериментальных животных (рис. 6). Для избегания возможного завышения объема некротической ткани вследствие отека, определяли скорректированный объем ЗИ, который рассчитывали в процентах относительно здорового полушария согласно [13]. СО находили как отношение разницы суммарного объема пораженных гемисфер на 5 срезах ГМ и суммарного объема интактных гемисфер к суммарному объему интактных гемисфер, и выражали в процентах.

Объем ЗИ мозга в контрольной группе составил  $22,8 \pm 0,5\%$  от объема пораженной гемисферы. Препарат *MsI* вместо нейропротекторного показывал обратный эффект, увеличивая зону инфаркта на 23% от контроля. При использовании *L1* было зафиксировано статистически достоверное сокращение зоны поражения почти на 20%, а введение севанола сокращало ЗИ мозга на 37%. Таким образом, объем ЗИ при использовании в качестве нейропротекторной терапии севанола и *MsI* отличается практически в 2 раза.

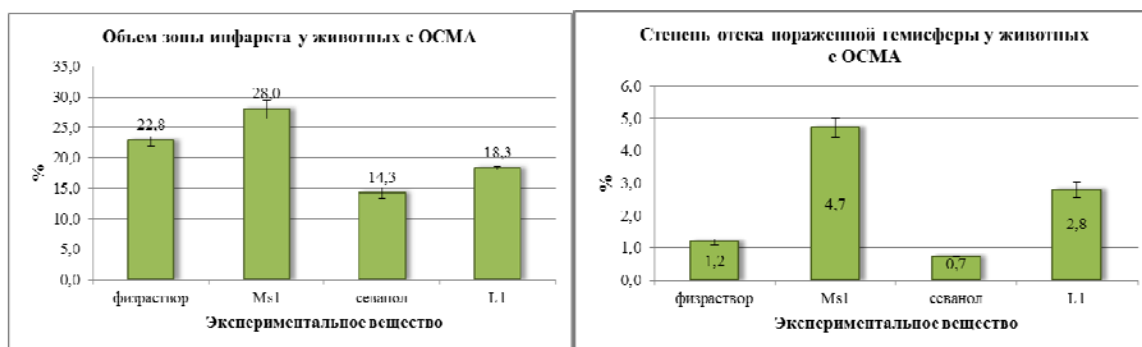


Рис. 6. Объем ЗИ и СО пораженной гемисферы (в %) у животных с ОСМА. Данные представлены в виде ср. значение  $\pm$  доверительный интервал ( $n$  равно 28)

Постишемический отек ГМ является следствием накопления лактата, оказывающего цитотоксическое действие, вызывающего «разрыхление» клеточных мембран, изменение их физико-химических свойств, что вызывает повышение проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. После 6-часовой ОСМА во всех группах животных СО была небольшой (не более 5%). В контрольной группе пораженная гемисфера была увеличена на  $1,2 \pm 0,1\%$ . При использовании препаратов *Ms1* и *L1* наблюдали увеличение СО относительно контрольной группы в 4 и 2,5 раза соответственно. При использовании в качестве нейропротектора препарата севанол отмечали статистически достоверное снижение отека с  $1,2 \pm 0,1$  до  $0,70 \pm 0,03\%$ , что может объясняться как ингибированием протонных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*, так и инактивацией свободных радикалов, действие которых приводит к увеличению зоны поражения за счет некроза нейроцитов ГМ вследствие активации глутамат-кальциевой эксайтотоксичности. Поэтому следующей задачей стало оценить АОС экспериментальных нейропротекторов.

В качестве вещества сравнения для определения АОА был выбран рутин, являющийся модельным АО [2]. Динамика изменения АОА веществ за 10 мин приведена на рис. 7.

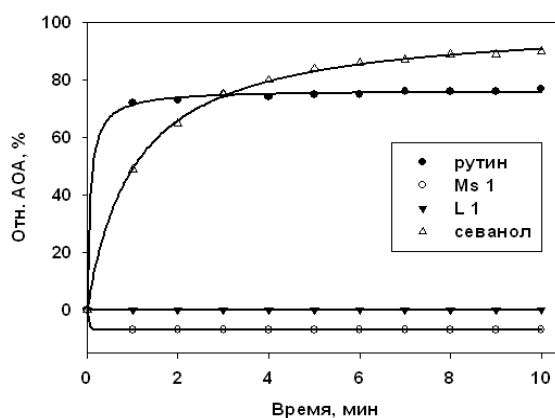


Рис. 7. Изменение АОА экспериментальных веществ за 10 мин ( $n=15$ ). Ошибка среднего составила 3-5%

Относительная АОА рутина достигала максимума на 1 минуте и составляла в среднем 75%, оставаясь в дальнейшем неизменной. При взаимодействии севанола с ДФПГ антиоксидантный эффект отсрочен. АОА севанола на 1 мин была на треть ниже по сравнению с рутином, но к 3-ей минуте показания обоих веществ сравнялись и составили 75%, а на 10-ой минуте АОА севанола была выше на 13%. Наличие АОС у севанола может обеспечить защиту ГМ от действия свободных радикалов, что подтверждают результаты по определению ЗИ (на 37% меньше) и СО мозга (на 42% меньше). АОА *L1* не была обнаружена, тогда как у пептида *Ms1* АОА имела отрицательное значение, в кювете наблюдали изменение окраски раствора ДФПГ до темно-фиолетового. Это может свидетельствовать об образовании дополнительных свободных радикалов. Возможно, именно это при использовании *Ms1* приводило к увеличению ЗИ и СО мозга экспериментальных животных, т.к. накопление свободных радикалов ведет к повреждению митохондрий, прогрессирующему снижению энергии и накоплению АМФ, которые активируют протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран.

Для определения эффективной дозы нейропротектора севанол исследовали АОА препаратов в диапазоне концентраций  $0,1-2,5 \times 10^{-5}$  г/мл в кювете за 1 минуту экспозиции (рис. 8).

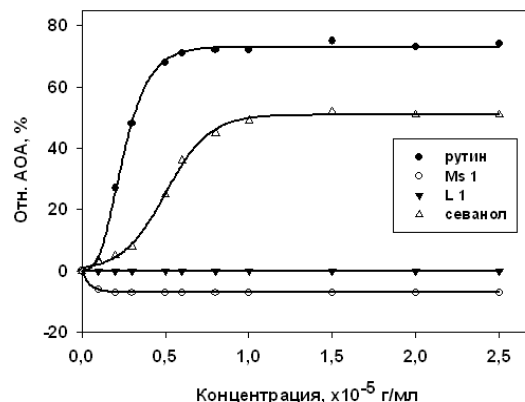


Рис. 8. Зависимость АОА от концентрации экспериментальных веществ за 1 мин ( $n=15$ ).  
 Ошибка среднего составила 4-6%

Изменение концентрации препаратов *L1* и *Ms1* не изменило основных тенденций их взаимодействия с модельным радикалом ДФПГ: *L1* не обладает АОС, *Ms1* проявлял прооксидантные свойства во всем диапазоне концентраций. Регрессионный анализ показал, что полученные зависимости АОА от концентрации рутина и севанола имеют сигмоидальный вид и аппроксимируются с высокими коэффициентами смешанной корреляции ( $R^2 > 0,999$ ) трехпараметрическим уравнением Хилла. Кривые дозозависимости для севанола и рутина как модельного АО отличаются по  $ED_{50}$ ,  $E_{max}$  и коэффициенту Хилла. Коэффициент Хилла больше 1 у обоих веществ ( $2,4 \pm 0,1$  и  $1,80 \pm 0,07$  соответственно), что говорит о положительном кооперативном эффекте их взаимодействия с радикалами.

Эффективной концентрацией препарата с АОС считается концентрация, необходимая для проявления им 50% АОА. Для севанола эффективная концентрация составила  $1 \times 10^{-5}$  г/мл (0,01 мг/мл) и соответствовала его максимальной АОА за минуту экспозиции, оставаясь неизменной при увеличении дозы препарата в 2,5 раза, что немаловажно с точки зрения терапевтической безопасности. Согласно протоколу эксперимента, концентрация вещества при введении из расчета на  $22 \pm 3$  мл крови самца крысы составляла  $2 \times 10^{-5}$  г/мл (0,02 мг/мл). Т.к. севанол в этой концентрации проявлял максимальные АОС, этим и можно объяснить положительную тенденцию уменьшения ишемического поражения ГМ при применении этого препарата сочетанным ингибированием протонных каналов *ASIC3* и *ASIC1a* и антиоксидантным эффектом.

*Авторы выражают признательность сотрудникам Лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН г. Пущино и лично её руководителю, д.б.н., профессору Мурашеву Аркадию Николаевичу, за помощь в проведении настоящего исследования*

#### Литература

1. Бакулин Д.А. Оклюзия средней мозговой артерии у крыс линии Wistar с экспериментальным сахарным диабетом: выбор оптимальной продолжительности ишемии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №11. С. 1040–1043.
2. Бриленок Н.С., Вершинин В.И., Бахарева М.В. Оценка антиоксидантной активности полифенолов по методу FRAP в присутствии комплексантов // Аналитика и контроль. 2016. Т.20, №3. С. 209–217.
3. Васильев И.А., Ступак В.В., Черных В.А., Зайдман А.М. Экспериментальные модели сосудистых поражений головного мозга (обзор литературы) // Успехи современного естествознания. 2015. № 1 (часть 3). С. 366–369.
4. Дайнеко А.С., Шмонин А.А., Шумеева А.В. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. СПбМУ. 2014. Т.3, №1(49). С. 68–78.
5. Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта // Вестник РАМН. 2013. №1. С. 21–29.
6. Мишкин И.А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как факторы риска при ишемическом и геморрагическом инсульте у молодых пациентов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-11.pdf> (дата обращения: 27.11.2017). DOI:10.12737/article\_5a1f9d166a0732.22668830.

7. Мошарова И.В., Козлов С.А., Мурашёв А.Н., Андреев Я.А., Королькова Ю.В., Гришин Е.В., Логашина Ю.А. Анальгетический пептид из морской анемоны: пат. Российская Федерация, ИБХ РАН, №2614759; заявл. 12.02.2016; опубл. 29.03.17. 19 с.
8. Никогосян С.М., Морозов А.Н., Вечеркина Ж.В., Плешакова Д.О., Корецкая И.В. Анализ возникновения послеоперационного болевого синдрома при лечении острых осложненных форм кариозных поражений (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-4.pdf> (дата обращения: 17.05.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16036.
9. Осмаков Д.И., Андреев Я.А., Козлов С.А. Кислоточувствительные рецепторы и их модуляторы // Успехи биологической химии. 2014. Т.54. С. 231–266.
10. Трофименко А.И., Каде А.Х., Занин С.А. Визуализация очага ишемии головного мозга у крысы тетразолиевым методом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №5. С. 99.
11. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А., Кусакин А.Ю. Современный взгляд на патогенез и интенсивную терапию острой церебральной ишемии // Архивь внутренней медицины. 2012. №3(5). С. 29–33.
12. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антиромботической терапии / Под ред. Суслиной З.А. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.
13. Brait V.H., Jackman K.A., Walduck A.K. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T-lymphocytes, and Nox2-derived superoxide // J Cereb Blood Flow Metab. 2010. V.30, №7. P. 1306–1317.

#### References

1. Bakulin DA. Okkluzija srednej mozgovoj arterii u krys linii Wistar s jeksperimental'nym saharnym diabetom: vybor optimal'noj prodolzhitel'nosti ishemii [Occlusion of the middle cerebral artery in Wistar rats with experimental diabetes mellitus: the choice of the optimal duration of ischemia]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2016;11:1040-3. Russian.
2. Brilenok NS, Vershinin VI, Bahareva MV. Ocenka antioksidantnoj aktivnosti polifenolov po metodu FRAP v prisutstvii kompleksantov [Evaluation of the antioxidant activity of polyphenols by the FRAP method in the presence of complexants]. Analitika i kontrol'. 2016;20(3):209-17. Russian.
3. Vasil'ev IA, Stupak VV, Chernyh VA, Zajdman AM. Jeksperimental'nye modeli sosudi-styh porazhenij golovnogogo mozga (obzor literatury) [Experimental models of vascular lesions of the brain (literature review)]. Uspеhi sovremennogo estestvoznanija. 2015;1(3):366-9. Russian.
4. Dajneko AS, Shmonin AA, Shumeeva AV. Metody ocenki nevrologicheskogo deficita u krys posle 30-minutnoj fokal'noj ishemii mozga na rannih i pozdnyh strokakh postishemicheskogo perioda. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция [Methods for assessing neurological deficit in rats after a 30-minute focal cerebral ischemia in the early and late periods of the post-ischemic period]. SPbMU. 2014;3(49):68-78. Russian.
5. Ziganshina LE, Abakumova TR. Cerebrolizin v lechenii ostrogo ishemicheskogo insulta [Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke]. Vestnik RAMN. 2013;1:21-9. Russian.
6. Mishkin IA. Dislipidemija i arterial'naja gipertenzija kak faktory riska pri ishemicheskom i gemorragicheskom insulte u molodyh pacientov [Dyslipidemia and arterial hypertension as risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke in young patients]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 27];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-11.pdf>. DOI:10.12737/article\_5a1f9d166a0732.22668830.
7. Mosharova IV, Kozlov SA, Murashjov AN, Andreev JaA, Korol'kova JuV, Grishin EV, Logashina JA. Anal'geticheskij peptid iz morskoj anemony [Analgesic peptide from sea anemone]: pat. Rossijskaja Federacija, IBH РАН, №2614759; zajavl. 12.02.2016; opubl. 29.03.17. 19c. Russian.
8. Nikogosjan SM, Morozov AN, Veчеркина ZhV, Pleshakova DO, Koreckaja IV. Analiz vozникovenija posleope-racionnogo boleвого sindroma pri lechenii ostryh oslozhnennyh form kari-oznyh porazhenij (obzor literatury) [Analysis of the occurrence of postoperative pain syndrome in the treatment of acute complicated forms of caries lesions (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 May 17];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16036.
9. Osmakov DI, Andreev JaA, Kozlov SA. Kislotochuvstvitel'nye receptory i ih modu-ljatory [Acid-sensitive receptors and their modulators]. Uspеhi biologicheskoy himii. 2014;54:231-66. Russian.
10. Trofimenko AI, Kade AH, Zanin SA. Vizualizacija ochaga ishemii golovnogogo mozga u krysytetrazoлиевым методом [Visualization of the brain ischemia focus in the rat by the tetrazolium method]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2013;5:99. Russian.

11. Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA, Kusakin AJu. Sovremennyy vzgljad na patogenez i intensivnuju terapiju ostroj cerebral'noj ishemii [Modern view on the pathogenesis and intensive therapy of acute cerebral ischemia]. Arhiv vnutrennej mediciny. 2012;3(5):29-33. Russian.

12. Fonjakin AV, Geraskina LA. Profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii [Prevention of ischemic stroke. Recommendations for antithrombotic therapy]. Pod red. Suslinoj ZA. Moscow: IMA-PRESS; 2014. Russian.

13. Brait VH, Jackman KA, Walduck AK. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T-lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30(7):1306-17.

---

**Библиографическая ссылка:**

Аникина В.А., Лагунова Н.Л., Субботина Т.И. Изучение влияния экспериментальных препаратов на головной мозг интактных крыс линии *sd* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-5.pdf> (дата обращения: 03.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16421.\*

**Bibliographic reference:**

Anikina VA, Lagunova NL, Subbotina TI. Izuchenie vlijanija jeksperimental'nyh preparatov na golovnoj mozg intaktnyh krys linii *sd* [Studying the effects of experimental drugs on the brain of intact rats *sd* line]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 03];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16421.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ МЫШЕЙ  
C57BL/6 В КОНТРОЛЕ И ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**

Г.Г. АМИНОВА

*ФГБНУ НИИ морфологии человека, ул. Цюрупы, д. 3, г. Москва, 117418, Россия,  
e-mail: Lab-funkanat@yandex.ru*

**Аннотация.** Гистологическими и статистическими методами исследовалось влияние длительного космического полета на цитоархитектонику слизистой оболочки тощей кишки. Мыши C57/BL6 были разделены на группы. 1-я группа – контрольная; 2-я группа провела месяц в космосе. 3-я – группа исследовалась через 7 дней после полета. Установлено, что после пребывания в космосе наиболее выраженные изменения происходят в ворсинках кишки. В них и в области крипт значительно сокращается число клеток. В ворсинках в 2 раза уменьшается содержание лимфоцитов. Уменьшается число бластов и больших лимфоцитов. В 1,5 раза сокращается количество плазматических клеток. Снижается содержание нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. При этом возрастает число фибробластов и фиброцитов, что свидетельствует о процессах склерозирования в органе. Аналогичные изменения происходят в области крипт. Через 7 суток после завершения полета полного восстановления лимфоидной ткани кишки не происходит. В ворсинках и в области крипт остается сниженным число средних и малых лимфоцитов, плазматических клеток. Количество нейтрофильных лейкоцитов увеличивается. Присутствие эозинофильных лейкоцитов сокращается. В ворсинках продолжает увеличиваться число клеток стромы

**Ключевые слова.** Тощая кишка, клетки, космический полет, восстановление.

**THE CYTOARCHITECTONICS OF MUCOUS MEMBRANE OF JEJUNUM OF  
MICE C57BL/ 6 IN CONTROL AND AFTER SPACE FLIGHT**

G.G. AMINOVA

*Institute of Human Morphology, Tsiurupy Str., 3, Moscow, 117418, Russia*

**Abstract.** The author studied the effect of prolonged space flight on the cytoarchitectonics of the jejunal mucous membrane by the histological and statistical methods. The C57 / BL6 mice were divided into groups: the 1 st group is control group; the 2 nd group spent a month in space; the 3rd group was examined 7 days after the flight. The study found that after being in space, the most pronounced changes occur in the villi of the intestine. In them and in the field of crypts, the number of cells is significantly reduced. The content of lymphocytes decreases by 2 times in the villi. The number of blasts and large lymphocytes decreases. The number of plasma cells is reduced by 1.5 times. The content of neutrophilic and eosinophilic leukocytes decreases. This increases the number of fibroblasts and fibroblasts, which indicates the processes of hardening in the body. Similar changes occur in the crypts. 7 days after the end of the flight, complete restoration of the lymphoid tissue of the intestine doesn't occur. reduced number of medium and small lymphocytes, plasma cells remain in the villi and in the area of the crypts. The number of neutrophil leukocytes increases. The presence of eosinophilic leukocytes is reduced. The number of stromal cells continues to increase in the villi.

**Keywords:** jejunum, cells, space flight, restoration.

**Введение.** Литературные данные свидетельствуют, что на пребывание человека и животных в условиях околоземной орбиты реагируют все системы организма. Установлено, после завершения полета его резистентность некоторое время остается сниженной [3, 4], что связано с изменениями в системе иммунитета [7]. Поскольку в состав слизистой оболочки тощей кишки входит лимфоидная ткань, ответственная за местный иммунитет, выяснение ее реакции на пребывание в космосе и восстановление после полета представляется весьма актуальной задачей.

**Цель исследования** – изучение влияния длительного космического полета на цитоархитектонику слизистой оболочки тощей кишки мышей, исследование восстановления клеточного состава после приземления животных.

**Материалы и методы исследования.** Исследовались три группы мышей-самцов C57/BL6 в возрасте 4-5 месяцев. 1-я группа (6 мышей), – контрольная групп. 2-я – полетная группа (5 мышей) в течение месяца находилась в условиях космического полета на биоспутнике «Бион-М1». Третья группа (6 животных) исследовались на 7 день после приземления (группа восстановления) [5]. Контрольная группа питались стандартным сухим гранулированным кормом. Полетная группа получала пастообраз-

ный корм, приготовленный из стандартного комбикорма, с добавлением воды (76-78%) и казеина. Из эксперимента животных выводили через 12 часов после приземления методом цервикальной дислокации, одобренной комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Фрагменты тощей кишки мышей фиксировали в 10% нейтральном формалине, после обезвоживания заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали азур II-эозином, гематоксилином-эозином. Клеточный состав собственной пластинки слизистой оболочки кишки исследовался в ворсинках и между криптами. Клетки с помощью 25-узловой сетки подсчитывались под микроскопом *Leica* ДМ 2500 (Швейцария) при увеличении окуляра – 10 и объектива -100. Учитывали абсолютное и относительное (в %) содержание клеток на стандартной площади гистологического среза, равной 880 мкм<sup>2</sup>. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения «*Statistica 6.0*» и «*Excel*». Достоверность результатов оценивалась при  $p \leq 0,05$ . Работа с мышами проводилась в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также приказом № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 13.11.1984 г.

**Результаты и их обсуждение.** У контрольной группы животных в собственной пластинке ворсинок кишки присутствуют все виды клеток лимфоидного ряда и гранулоциты. Малые лимфоциты составляют около трети от всех присутствующих клеток (16,67±1,79 клетки или 31,43±2,72%). В три раза реже встречаются средние лимфоциты. Значительная доля приходится на плазматические клетки (12,74%), основная часть которых представлена плазмочитами (10,47±0,96 клетки или 20,60±1,91%). Малодифференцированные клетки (большие лимфоциты, бласты), а также гранулоциты являются редкими элементами. Митотически делящиеся клетки отсутствуют. В собственной пластине ворсинок в значительном количестве обнаруживаются клетки в состоянии деструкции. (3,27±0,29 или 6,48±0,67%). Макрофаги составляют 0,89±0,30%.

Между криптами, по сравнению с ворсинками, плотность распределения клеток значительно ниже (37,67±1,8 клетки). Малые лимфоциты составляют около половины клеточного состава (16,87±0,98 клетки, 44,80 ±2,65%) Средние лимфоциты – 5,25±0,71%. Еще реже встречаются большие лимфоциты (1,66±1,18%, 0,67±0,20 клетки). Бласты и митотически делящиеся клетки не обнаружены. Среди плазматических клеток преобладают (в 4 раза) плазмочиты – 4,60±1,18% (1,60±0,39 клетки),

После месячного пребывания мышей в условиях космического полета цитоархитектоника собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки существенно меняется. В области ворсинок заметно сокращается общее число клеток (38,47±1,07). Это происходит за счет уменьшения числа клеток лимфоидного ряда (малые лимфоциты – 9,33±1,48, 23,88±3,56%; средние – 2,33±0,35; 6,17±1,00%; большие – 0,80±0,21, 2,07±0,59%), а также плазматических клеток (плазмочитов в 1,56 раза, (плазмобластов – в 7 раз). Кроме того, просматривается тенденция к уменьшению числа нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов и клеток в состоянии деструкции. Почти исчезают макрофаги. На этом фоне на первый план выходят клетки стромы (15,00±0,79 или 39,49±2,40%).

В области крипт прослеживаются сходные процессы. Содержание клеток лимфоидного ряда сокращается (малые лимфоциты – 14,00±0,84, 30,32±1,55%; средние лимфоциты – 1,67±0,42, 3,54±0,85%; большие лимфоциты – 0,20±0,10, 0,44±0,23%), но появляются редкие бласты – (0,07±0,60, 0,14±0,13%). Полетные условия приводят к исчезновению плазмобластов, а количество плазмочитов сокращается в 2 раза (1,20±0,27 или 2,63±0,62%), снижается и содержание эозинофильных лейкоцитов (0,33±0,15 или 0,70±0,32%). Что касается нейтрофильных лейкоцитов, то наблюдается тенденция к нарастанию их числа (1,80±0,40, 3,89±0,85%), Увеличивается и количество разрушающихся клеток (1,93±0,22 или 4,19±0,45%). Как и в ворсинках, в области крипт обнаруживается большое число клеток стромы (24,67±0,50, 54,13±1,58%).

Третья группа животных исследовалась спустя 7 суток после приземления аппарата. За этот период полного восстановления цитоархитектоники собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки не происходит. Общее количество клеток в области ворсинок, по сравнению с полетной группой, не меняется (36,20±0,85). Обращает на себя внимание содержание большого количества клеток стромы (18,27±0,85, 50,51±2,25%). В 2 раза реже встречаются малые лимфоциты (9,80±0,74 клетки, 26,95±1,85%). Средние и большие лимфоциты встречаются в небольшом количестве (соответственно, 1,33±0,24 клетки 3,67±,67% и 0,33±0,15 клетки, 0,9±0,41%). В период восстановления животных продолжается сокращение числа плазмочитов (1,47±0,39, 4,08±0,6%) и плазмобластов (0,27±0,15, 0,81±0,46%). Практически исчезают эозинофильные лейкоциты, уменьшается число разрушающихся клеток (1,87±0,26, 5,22±0,75%), но при этом происходит рост числа нейтрофильных лейкоцитов (2,53±0,44, 6,91±1,18%) и макрофагов (0,27±0,11 клетки, 0,75±0,33%).

В области крипт, на 7-е сутки после приземления общее число клеток на площади 880 мкм<sup>2</sup> соответствовало исходным показателям (36,00±1,77). При этом половина клеток является стромальными. Малые лимфоциты составляют 31,93±2,32% (11,60±1,18 клетки), средние лимфоциты – 1,60±0,47%

( $0,60 \pm 0,18$  клетки). Большие лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, встречаются крайне редко (плазмциты  $2,51 \pm 0,58\%$ ; плазмобласты –  $0,17 \pm 0,16\%$ ). Практически исчезают эозинофильные лейкоциты, тогда как количество нейтрофильных лейкоцитов, как и в ворсинках, заметно увеличивается ( $2,53 \pm 0,49$ ,  $7,22 \pm 1,39\%$ ). Процессы деструкции клеток несколько ослабевают ( $1,33 \pm 0,28$ ,  $3,76 \pm 0,86\%$ ).

Исследование влияния длительного орбитального полета на цитоархитектонику собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки мышей *C57/BL6* (с учетом особенностей принимаемого корма) позволило выявить существенную перестройку клеточного состава, наиболее выраженную в ворсинках органа. Прежде всего, обращает на себя внимание существенное сокращение числа клеток лимфоидного ряда, что соответствует имеющимся литературным данным по другим органам [2], а значительное сокращение числа малодифференцированных форм клеток, как и средних лимфоцитов, подтверждает данные о подавлении blastогенной активности лимфоцитов после космического полета [7]. Одной из причин снижения *IgA* в крови людей после длительного космического полета [3], может служить исчезновение большого числа плазматических клеток в стенке кишки, вырабатывающих этот глобулин. Тем более, что лимфоидная ткань в стенке кишки широко представлена [1]. Ослабление местного и общего иммунитета [3,4,7], согласно литературным данным [6], способствует усилению вирулентности экзогенной и аутогенной микрофлоры, с чем, видимо, связано нарастание числа нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов в слизистой оболочке кишки в период восстановления. Увеличенное содержание клеток фибробластического ряда свидетельствует о развитии склеротических процессов, как в период полета, так и после приземления животных.

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали серьезные влияние космических полетов на лимфоидную ткань слизистой оболочки тощей кишки, особенно в области ее ворсинок. Восстановление которой не происходит спустя 7 дней после приземления животных. Значительное сокращение содержания клеток лимфоидного ряда в стенке кишки может быть одним из факторов, снижающих иммунитет после длительного пребывания в условиях космоса.

#### Литература

1. Амнова Г.Г. Морфологическая характеристика защитных структур слизистой оболочки некоторых органов человека // Морфология. 2013. Т. 143, № 2. С. 58–63.
2. Ерофеева Л.М., Ильин Е.А., Шенкман Б.С. Морфология тимуса мышей после длительного космического полета // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52, №1. С. 43–47.
3. Константинова И.В. Система иммунитета в экстремальных условиях. Проблемы космической биологии / Под ред. Р.В. Петрова. М.: Изд-во Наука, 1988. Т. 59. 288 с.
4. Пономарев С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Берендеева Т.А. Состояние системы врожденного иммунитета у человека в условиях 5-суточной "сухой" иммерсии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2011. Т. 45, №3. С. 17–23.
5. Экспериментальные исследования на мышах по программе полета биоспутника "Бион-М1" / Андреев-Андреевский А.А., Шенкман Б.С., Попова А.С., Долгов А.Н. [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48, №1. С. 14–27.
6. Increased susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infection under hindlimb-unloading conditions / Aviles Y., Belay T., Fountain K. [et al.] // J. Appl. Physiol. 2003. V.95, №1. P. 73–80.
7. Taylor C.R., Dardano Y.R. Human cellular immune responsiveness following space flight // Aviat. Space and Environ. Med. 1982. V. 54, №1. P. 55–59.

#### References

1. Amnova GG. Morfologicheskaja harakteristika zashhitnyh struktur slizistoj obolochki nekotoryh organov cheloveka [Morphological characteristics of the protective structures of the mucous membrane of some human organs]. Morfologija. 2013;143(2):58-63. Russian.
2. Erofeeva LM, Il'in EA, Shenkman BS. Morfologija timusa myshej posle dlitel'nogo kosmicheskogo poleta [The morphology of the mouse thymus after a long space flight]. Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2018;52(1):43-7. Russian.
3. Konstantinova IV. Sistema immuniteta v jekstremal'nyh uslovijah. Problemy kosmicheskij biologii [The system of immunity in extreme conditions. Problems of space biology]. Pod red. RV. Petrova. Moscow: Izd-vo Nauka; 1988. Russian.
4. Ponomarev SA, Rykova MP, Antropova EN, Berendejeva TA. Sostojanie sistemy vrozhdennoho immuniteta u cheloveka v uslovijah 5-sutochnoj "suhoj" immersii [The state of the system of innate immunity in humans under conditions of 5-day "dry" immersion]. Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2011;45(3):17-23. Russian.



5. Andreev-Andrievskij AA, Shenkman BS, Popova AS, Dolgov AN, et al. Jeksperimental'nye issledovanija na myshah po programme poleta biosputnika "Bion-M1" [Experimental studies on mice using the Bion-M1 biosatellite flight program]. Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2014;48(1):14-27. Russian.

6. Aviles Y, Belay T, Fountain K, et al. Increased susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infection under hindlimb-unloading conditions. J. Appl. Physiol. 2003;95(1):73-80.

7. Taylor CR, Dardano YR. Human cellular immune responsiveness following space flight. Aviat. Space and Environ. Med. 1982;54(1):55-9.

---

**Библиографическая ссылка:**

Аминова Г.Г. Цитоархитектоника слизистой оболочки тощей кишки мышей *C57bl/6* в контроле и после космического полета // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-6.pdf> (дата обращения: 05.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16369.\*

**Bibliographic reference:**

Aminova GG. Citoarhitektonika slizistoj obolochki toshhej kishki myshej *S57bl/6* v kontrole i posle kosmicheskogo poleta [The cytoarchitectonics of mucous membrane of jejunum of mice *c57bl/6* in control and after space flight]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 05];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16369.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

УДК: 615.847

**ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОТРОПНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ПОВЫШЕНИИ  
АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СПОРТСМЕНОВ  
(обзор литературы)**

Т.В. КОНЧУГОВА, Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ, Л.Г. АГАСАРОВ

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»  
Минздрава России, ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия*

**Аннотация.** В статье обосновывается применение методов нейротропной электротерапии (электросна, электротранквилизации, мезодиэнцефальной модуляции и др.) с целью повышения резервных возможностей важнейших адаптивных систем организма спортсменов. Проведенные ранее экспериментально-клинические исследования свидетельствуют о вегетокорректирующем, гормонорегулирующем, стресс-лимитирующем действии импульсных токов при трансцеребральной локализации воздействия. Также известны факты, доказывающие их седативный и обезболивающий эффекты. Механизм физиологического и лечебного действия трансцеребральной импульсной электротерапии формируется на основании комплекса физических и биофизических сдвигов, базирующихся на законах распространения электрического тока и его первичного взаимодействия с различными тканями.

**Ключевые слова:** нейротропная электротерапия, мезодиэнцефальная модуляция, электротранквилизация, вегетокорректирующее, стресс-лимитирующее действие

**PROSPECTS OF NEUROTROPIC ELECTROTHERAPY IN INCREASING THE ADAPTIVE  
CAPACITIES OF ATHLETES (literature review)**

T.V. KONCHUGOVA, D.B. KULCHITSKAYA, L.G. AGASAROV

*National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia,  
New Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia*

**Abstract.** The article explains an application the neurotropic electrotherapy methods (electrosleep, electrotranquilization, mesodiencephalic modulation and etc.) for the purpose of increasing reserve possibilities of the most important adaptive system or organism of athletes. Previously conducted experimental and clinical studies indicate a vegeto-correcting, hormone-regulating, stress-limiting effect of impulse currents during transcerebral localization of effects. There are also facts that prove their sedative and analgesic effects. The mechanism of the physiological and therapeutic action of trans-cerebral pulsed electrotherapy is formed on the basis of a complex of physical and biophysical shifts based on the laws of propagation of electric current and its primary interaction with various tissues.

**Keywords:** neurotropic electrotherapy, mesodiencephalic modulation, electrotranquilization, vegetative correction, the stress-limiting effect

**Введение.** Диапазон функциональных изменений важнейших физиологических систем организма спортсмена в процессе тренировки – яркий пример огромных резервов адаптационных процессов человека. Анализ практики подготовки спортсменов высокого класса показывает, что наиболее характерным направлением, по которому развиваются методы спортивной тренировки и которое, в основном, обусловило прогресс спортивных достижений в последнее десятилетие, является резкий рост интенсивности физических нагрузок и суммарных объемов тренировочной работы. Систематическая напряженная тренировочная работа, часто выполняемая на протяжении длительного времени на фоне недовосстановления функциональных возможностей организма, может привести к переходу физиологического утомления в последующие стадии переутомления, перетренированности и перенапряжения [1, 28, 34].

Доказано, что повышение работоспособности и тренированности спортсменов при современных спортивных нагрузках без срыва адаптационных процессов возможно только при проведении параллельно с тренировками комплекса восстановительных мероприятий. Основой повышения работоспособности и тренированности спортсменов являются процессы долговременной адаптации, которые находятся под непосредственным регулирующим влиянием вегетативной и нейро-гуморальной систем. Интегральное влияние гипоталамуса обеспечивает целостную реакцию организма, в том числе и реакцию иммунной системы, на любые стрессорные раздражители, вариантом которых является спортивная деятельность [21].

Физические факторы, благодаря физиологичности своего действия и отсутствию побочных эффектов при их применении, стали достаточно широко использоваться в спортивной медицине, однако чаще всего они представлены локальными воздействиями стимулирующего характера на утомленные или травмированные мышцы. Поэтому разработка немедикаментозных технологий восстановительной медицины, направленных на повышение адаптивных и резервных возможностей организма спортсмена с целью полноценного восстановления их работоспособности остается одним из приоритетных направлений спортивной медицины [31].

В настоящее время в практике физиотерапии появились новые высокоэффективные технологии (импульсное низкочастотное электростатическое поле, ударно-волновая терапия, сочетанные электроультразвуковые воздействия), обеспечивающие усиление крово- и лимфообращения и активизацию обменных процессов, улучшение процессов передачи нервного возбуждения в мионевральных синапсах, снижение повышенной возбудимости периферических нервов и мышечного гипертонуса [25]. Научно обоснованы методики, повышающие резервные возможности важнейших адаптивных систем организма: сердечно-сосудистой, иммунной, центральной и вегетативной нервной системы (методы нейротропной физиотерапии, бальнеотерапии). Проведено большое количество научных исследований, доказавших коррегирующее влияние целого ряда физических факторов (лазерная терапия, криовоздействия на стопы, ультрафиолетовое облучение и др.) на состояние клеточного, гуморального иммунитета и факторы неспецифической иммунной реактивности. Показано, что у лиц, работа которых связана со значительным психо-эмоциональным перенапряжением, высокоэффективны комплексные немедикаментозные технологии с включением гидропроцедур, массажа и физиотерапевтических воздействий по общим или сегментарным методикам [16, 30-33].

Все вышеизложенное определяет актуальность разработки новых физиотерапевтических технологий для повышения физической работоспособности и функциональных резервов спортсменов при интенсивных тренировочных нагрузках и для повышения результативности при ответственных стартах в соревновательный период.

Большие возможности в плане повышения адаптивных возможностей спортсменов имеют методы нейротропной электротерапии: электросон, электротранквилизация, *мезодиэнцефальная модуляция* (МДМ), трансцеребральная интерференцтерапия. Несмотря на разнообразие физических характеристик применяемых трансцеребрально токов (различные формы импульсов, частот), методических приемов (лобно-затылочное, глазнично-сосцевидное расположение электродов), установлены в той или иной мере общие для этих физиотерапевтических методов физиологические и лечебные эффекты [5, 6, 8, 11, 17].

Импульсные токи, согласно ионной и коллоидной теориям, могут вызывать различной степени возбуждение тканей. Такие токи, проходя через биологические ткани с разными емкостными свойствами, существенно изменяют биофизические свойства живой ткани, вызывая явления электрической поляризации, в основе которой лежит изменение ионной проницаемости у клеточных мембран, оказывают влияние на состояние дискретности коллоидов протоплазмы клеток. При этом импульсные токи обладают большим возбуждающим действием на биологические субстраты при незначительном раздражающем действии под электродами [9].

В настоящее время доказано, что при глазнично-сосцевидной и лобно-затылочной локализации воздействия ток проникает в полость черепа, распространяясь по сосудам и ликворным пространствам, оказывая непосредственное влияние на структуры мозга. Его плотность наиболее велика в области основания мозга, меньше всего она в коре больших полушарий. Следовательно, при такой локализации наибольшему влиянию импульсного тока подвергаются мезодиэнцефальные образования, расположенные вблизи основания мозга, а именно таламус, гипоталамус, гипофиз, ретикулярная формация ствола мозга, лимбическая система. В результате значительно изменяется их функциональное состояние, улучшаются корково-подкорковые взаимоотношения, улучшается вегетативное обеспечение различных функций организма. Немалую роль в этом играет блокада восходящих активизирующих влияний ретикулярной формации на кору больших полушарий [4, 13, 15, 23, 24, 26, 29, 35].

Способность импульсных токов при трансцеребральном воздействии оказывать влияние на деятельность сердца и систему кровообращения в целом в настоящее время не вызывает сомнений. При воздействии на центральную нервную систему импульсные токи вызывают эффект, близкий к бета-адреноблокаторам: урежение числа сердечных сокращений, снижение сердечного выброса, но в отличие от медикаментозных средств не имеет ограничений при обструктивной болезни легких.

Доказано, что импульсные токи оказывают влияние на оптимизацию целого ряда метаболических реакций, особенно участвующих в энергообеспечении сердечных сокращений, что имеет важное значение в условиях дефицита обеспечения энергией в поврежденной ткани, например, при инфаркте миокарда. Ранняя коррекция энергетических и гликолитических процессов в периинфарктной зоне, может рассматриваться благоприятным условием не только устранения миокардиального дефекта, но и для полноценного формирования рубца [14].

При трансцеребральном воздействии импульсными токами осуществляется перестройка центральной и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, обеспечивающая снижение потребности сердечной мышцы в кислороде, т.е. способствует экономизации работы сердца. Это может иметь значение в условиях гипоксии миокарда при снижении коронарных и миокардиальных резервов. Наряду с активизацией процессов внутрисердечной гемодинамики при импульсной электротерапии доказана роль импульсных токов в регуляции центральной и регионарной гемодинамики, упруго-эластичных свойств сосудов, их пропускной способности и функционирования резервного кровообращения.

Обеспечение гемодинамических реакций под влиянием импульсных токов осуществляется через гуморальные системы регуляции. Так, применение прямоугольного тока способствует значительному угнетению нейро-гуморальных компонентов симпатической гиперреактивности в виде снижения повышенного содержания норадреналина, *адренокортикотропного гормона* (АКТГ), кортизола в плазме крови и норадреналина в суточной моче, на фоне стимуляции выделения простагландинов. Эти гуморальные механизмы обеспечивают гипотензивный эффект у больных лабильной артериальной гипертонией, т.к. они имеют патогенетическую значимость у этой категории больных [10, 20, 22].

В настоящее время доказано, что при воздействии на центральную нервную систему в основном за счет непосредственного влияния на высшие эндокринные центры, импульсные токи могут существенно изменять гормональный и иммунный статус больных. Под влиянием этих токов отмечена стимуляция глюкокортикоидной функции коры надпочечников, находящаяся под контролем АКТГ. Это доказывается усилением выделения стероидных гормонов в биологически и фармакологически активной форме – гидрокортизола и кортизола, а под влиянием импульсных токов преимущественно в связанной с белками форме. Стероидный путь является определяющим в механизме влияния различных импульсных токов на состояние иммунных систем организма, т.к. в настоящее время достаточно хорошо изучено и доказано иммуносупрессивное влияние стероидов на состояние гуморального иммунитета, антителообразования и лимфоцитопоза. Коррекция иммунного дисбаланса при трансцеребральном применении импульсных токов имеет значение при вторичных иммунодефицитных состояниях, а стимуляция иммунологической реактивности – для профилактических целей [12].

Импульсные токи низкой частоты при трансцеребральном применении оказывают влияние на центральные механизмы различных процессов обмена в организме. Возможность регуляции гормонального обеспечения организма с помощью импульсных токов позволяет рассматривать нейротропную импульсную электротерапию как метод немедикаментозной гормонокоррекции.

Доказана роль импульсных токов в формировании седативного эффекта на уровне переднего и заднего гипоталамуса, изменение функционального состояния которого обеспечивает адекватную реализацию вегетативных и соматических функций эмоций. Снижение функциональной гиперреактивности гипоталамуса фронтальных отделов мозга, ретикулярной формации с ее обширными связями под влиянием импульсных токов способствует обеспечению полноценной эмоциональной деятельности человека и функций важнейших систем жизнеобеспечения [3, 27].

Определенное значение в формировании седативного эффекта имеет угнетение синтеза и выделения катехоламинов и их предшественников в мозге и синапсах, что способствует предупреждению развития тревожного эмоционально-мотивационного синдрома при стрессе и эмоциональном перенапряжении.

В основе седативного эффекта импульсных токов лежит улучшение функционального состояния центральной нервной системы, корково-подкорковых взаимоотношений. При воздействии импульсными токами отмечается усиление процессов торможения за счет увеличения их силы и длительности, что подтверждается данными электроэнцефалографии и проявляется в восстановлении нарушенного  $\alpha$ -ритма, улучшении его пространственного распределения, улучшении реактивности мозга на внешние раздражители. Кроме того, происходит перестройка межцентральных отношений и многочисленных взаимосвязей всех уровней головного мозга, вследствие чего первичные афферентные сигналы блокируются полностью и не поступают в кору больших полушарий или поступают значительно ослабленными. Таким образом, импульсные токи низкой частоты блокируют в различной степени переработку и поступление отрицательной сверхсильной эмоциогенной афферентной информации [7].

Обезболивающее действие импульсной нейротропной терапии обеспечивается разнообразными механизмами. Так, один из механизмов обезболивания базируется на том, что развивающийся седативный эффект повышает болевой порог и изменяет эмоциональную окраску восприятия боли. Импульсные токи, оказывая влияние на ретикулярную формацию продолговатого и среднего мозга, а также гипофиз и лимбическую систему, обеспечивает опiatный механизм обезболивания. Более поздний обезболивающий эффект импульсных токов основывается на уменьшении явлений ишемии и гипоксии [2, 18, 19, 30].

**Заключение.** Механизм физиологического действия нейротропной электротерапии формируется на основании комплекса физических и биофизических сдвигов, базирующихся на законах распространения электрического тока и первичного взаимодействия его с различными тканями.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что импульсные токи способствуют улучшению окислительно-восстановительных процессов, а применение рационального соотношения

аэробных и анаэробных компонентов позволяет использовать различные импульсные токи при функциональных нарушениях обменных процессов (переутомление, перетренированность), и при патологических состояниях. При этом под влиянием импульсных токов происходит улучшение процессов дезактивации при интоксикациях различного генеза.

Улучшение центрального и регионарного кровообращения, микроциркуляции, а также различных видов обменных и трофических процессов под влиянием трансцеребральной импульсной электротерапии создают благоприятные условия для ускорения процессов регенерации. Доказательством этому служат данные об ускорении рационального рубцевания или ограничение зоны поражения при инфаркте миокарда, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или трофических язв. Преимуществом применения трансцеребральной локализации является то, что не имеется ограничений, связанных с состоянием язвенного дефекта, что часто отмечается при локальном воздействии физических факторов.

Таким образом, доказанная возможность регулирования различных физиологических функций организма с помощью трансцеребрального применения импульсных токов свидетельствует о возможности их использования в спортивной медицине для повышения резервных возможностей всех адаптивных систем организма спортсменов.

### Литература

1. Агасаров Л.Г., Борисова О.Н., Киреев С.С. Некоторые возможности комбинированной физиотерапии (обзор литературы). В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 19–35.
2. Айрапетов Л.Н., Зайчик А.Н., Трухманов Н.С., Лебедев В.П., Кацнельсон Я.С. Об изменении уровня бета-эндорфина в мозге и спинномозговой жидкости при транскраниальной электроанальгезии // Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. 1985. Т. 71, №1. С. 56–64
3. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017).
4. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чукеева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.
5. Камарова А.А., Старикова Е.К. Повышение работоспособности спортсменов-тхэквондистов медико – биологическими средствами. В сборнике: Профессиональная подготовка современного специалиста в условиях преддипломной практики. Материалы региональной научно-практической конференции студентов, преподавателей, методистов практики, 2015. С. 203–206.
6. Корягина Ю.В., Тер-Акопов Г.Н., Нопин С.В., Роголева Л.Г., Костюк Е.В. Применение трансцеребральной электростимуляции, эндомассажа и магнитного поля для срочного восстановления и посттравматической реабилитации спортсменов // Теория и практика физической культуры. 2019. № 1. С. 20–22.
7. Лебедев В.П., Ковалевский А.В., Газеева И.В., Гайсина А.В., Дерпгольц С.В., Борд Э.И. Влияние неинвазивной трансцеребральной электростимуляции на утомление и связанные с ним психофизиологические показатели состояния человека // Физиол. человека. 2001. № 27 (2). С. 15–28.
8. Лебедев В.П., Малыгин А.В. Способ трансцеребральной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления патент на изобретение RUS 2159639 05.01.2000
9. Лукомский И.В., Улащик В.С. Общая физиотерапия. М.: Книжный дом, 2008. 512 с.
10. Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Поспелова Г.И., Долгова Н.А. Качество жизни у больных артериальной гипертензией при применении импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34, №4. С. 67–72.
11. Милостной Ю. П. Особенности гемодинамики и эмоционального состояния у дзюдоистов после интенсивной нагрузки и их коррекция с использованием трансцеребральной электростимуляции. Курск: Курская сельхоз. академия им. И.И. Иванова, 2007.
12. Мусаев А.В., Балакишиева Ф.К. Трансцеребральная физиотерапия ишемических заболеваний головного мозга // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012. №6. С. 3–11
13. Наумова Э.М., Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Панышина М.В. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf> (дата обращения 10.06.2016). DOI: 10.12737/20082.

14. Павлов В.А. Влияние транскраниальной электростимуляции опиоидных систем на течение постинфарктного периода. В кн. Лечение инфаркта миокарда. М., 1989. С. 76–78.
15. Панышина М.В., Хадарцева К.А., Купеев Р.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина при психоэмоциональном стрессе у женщин с дисменореей // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3. № 4. С. 36–38.
16. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С., Зубовский Д.К. Спортивная физиотерапия: изд-е 2 перер. доп. СПб.: Человек, 2013. 304 с.
17. Роголева Л.Г. Влияние транскраниальной электростимуляции на функциональное состояние спортсменов, занимающихся борьбой и силовыми видами спорта: дисс. к.м.н. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2015.
18. Роголева Л.Г. Оптимизация функционального состояния спортсменов, занимающихся борьбой и силовыми видами спорта, методом транскраниальной электростимуляции // Проблемы совершенствования физической культуры, спорта и олимпизма. 2015. № 1. С. 107–115.
19. Роголева Л.Г., Корягина Ю.В., Замчий Т.П. Оптимизация восстановительных процессов у борцов и спортсменов силовых видов спорта методом транскраниальной электростимуляции. В сборнике: Олимпийский спорт и спорт для всех, 2015. С. 550–553.
20. Смирнова И.Н. Никонова Л.М. Васильева Н.В., Алайцева С.В., Достовалова О.В. Способ лечения больных гипертонической болезнью в сочетании с хроническим психо-эмоциональным напряжением. Патент №2447909, опублик. 20.04.2012 в Бюл. №11.
21. Солодков А.С., Бухарин В.А., Левшин И.В. Коррекция работоспособности и здоровья спортсменов высокой квалификации. Здоровье как национальное достояние. СПб.: Нац. гос. ун-т физ. культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, 2010. С. 264–295.
22. Терехов И.В., Фудин Н.А., Иванов Д.В., Борисова О.Н. Коррекция симптоматики артериальной гипертензии у спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-9.pdf> (дата обращения 16.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16262.
23. Токарев А.Р., Несмеянов А.А., Фудин Н.А. Комплексное воздействие транскраниальной электростимуляции и мексидола у тяжелоатлетов. В сборнике: междисциплинарные исследования сборник научных статей к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2018. С. 5-11.
24. Токарев А.Р., Токарева С.В., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с трансцеребральным электрофорезом серотонина в лечении профессионального стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf> (дата обращения: 27.09.2018).
25. Токарев А.Р., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. К проблеме немедикаментозной коррекции спортивного стресса // Терапевт. 2018. № 11. С. 41–46.
26. Троянов Р.Н. Физиологические эффекты применения транскраниальной электростимуляции и биоуправления в коррекции вегетативного статуса спортсменов: дисс. к.м.н. Москва: Волгоградский государственный медицинский университет, 2005.
27. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. М.: Книжный дом, 2008. 640 с.
28. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте / Под рук. С.П. Миронова. М.: Издательство «Известия», 2011. 460 с.
29. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве. Тула, 2013.
30. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения 06.12.2017). DOI: 10.12737/article\_5a321542cc0556.58821996.
31. Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в спорте (обзорная статья) // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. №6. С. 47–54
32. Шигина Е.А., Корягина Ю.В. Возможности применения метода транскраниальной электростимуляции в тренировочном процессе лыжников-гонщиков. В сборнике: Организационно-методические аспекты подготовки спортсменов материалы V научно-практической конференции преподавателей и аспирантов, посвященной 60-летию факультета спорта, 2017. С. 155–158.
33. Шигина Е.А., Кудря О.Н. Влияние транскраниальной электростимуляции на психическое состояние лыжников-гонщиков // Проблемы совершенствования физической культуры, спорта и олимпизма. 2018. № 1. С. 158–163.

34. Шигина Е.А., Кудря О.Н. Современные средства восстановления спортсменов. В сборнике: Актуальные проблемы адаптивной физической культуры и спорта. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 2018. С. 128–133.

35. Юмашев А.В. Фундаментальные основы и практические результаты профилактики и лечения дистресса с помощью мезодиэнцефальной модуляции // Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2017. Т. 6, №4. С. 376–379.

### References

1. Agasarov LG, Borisova ON, Kireev SS. Nekotorye vozmozhnosti kombinirovannoj fizioterapii (obzor literatury). V sbornike: Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [Some possibilities of combined physiotherapy (literature review). In the collection: Prospects of high school science to the 25th anniversary of high school medical education and science of the Tula region (collection of works)]. Tula; 2016. Russian.

2. Ajrapetov LN, Zajchik AN, Truhmanov NS, Lebedev VP, Kacnel'son JaS. Ob izmenenii urovnja beta-jendorfina v mozge i spinnomozgovoju zhidkosti pri transkranal'noj jelektroanal'gezii [Changes in the level of beta-endorphin in the brain and cerebrospinal fluid during transcranial electroanalgesia]. Fiziologičeskij žurnal SSSR im. I.M.Sečenova. 1985;71(1):56-64. Russian.

3. Gladkih PG, Tokarev AR, KupeeV VG. Transkranal'naja jelektrostimuljacija v sochetanii s aminalonom pri psihojemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [Transcranial electrostimulation in combination with aminalone under psychoemotional stress (short message)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.

4. Gusak JuK, Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Hadarcev AA., Hapkina AV, Chukseeva JuV. Stimulirovanija sintoksicheskih i katatoksicheskih programm adaptacii pri dejstvii na gipotalamus estestvennyh sintoksinov i katatoksinov [Stimulation of syntoxic and catatoxic adaptation programs for the action of natural syntoxins and catatoxins on the hypothalamus]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2002;1:56-60. Russian.

5. Kamarova AA, Starikova EK. Povyshenie rabotosposobnosti sportsmenov-thjektivdistov mediko – biologičeskimi sredstvami [Improving the performance of sportsmen-taekwondo players with medicobiological means. In the collection]. V sbornike: Professional'naja podgotovka sovremennogo specialista v uslovijah preddiplomnoj praktiki Materialy regional'noj nauchno-praktičeskoj konferencii studentov, prepodavatelej, metodistov praktiki; 2015. Russian.

6. Korjagina JuV, Ter-Akopov GN, Nopin SV, Roguleva LG, Kostjuk EV. Primenenie trans-kranial'noj jelektrostimuljacji, jendomassazha i magnitnogo polja dlja srochnogo vosstanovlenija i posttravmatičeskoj reabilitacii sportsmenov [The use of transcranial electrostimulation, endomassage and magnetic field for urgent restoration and post-traumatic rehabilitation of athletes]. Teorija i praktika fizičeskoj kul'tury. 2019;1:20-2. Russian.

7. Lebedev VP, Kovalevskij AV, Gazeeva IV, Gajsina AV, Derpgol'c SV, Bord JeI. Vlijanie neinvazivnoj transkranal'noj jelektrostimuljacji na utomlenie i svjazannye s nim psihofiziologičeskie pokazateli sostojanija čeloveka [Effect of non-invasive transcranial electrostimulation on fatigue and the associated psycho-physiological indicators of the human condition]. Fiziol. čeloveka. 2001;27 (2):15-28. Russian.

8. Lebedev VP, Malygin AV. Sposob transkranal'noj jelektrostimuljacji jendorfinnyh mehanizmov mozga i ustrojstvo dlja ego osušhestvlenija [The method of transcranial electrostimulation of the endorphinic mechanisms of the brain and the device for its implementation] patent na izobrenie Russian Federation patent RU 2159639 05.01.2000. Russian.

9. Lukomskij IV, Ulašhik VS. Obshhaja fizioterapija [General physiotherapy]. Moscow: Knizhnyj dom; 2008. Russian.

10. Markova EN, Nikolaev JuA, Mitrofanov IM, Poljakov VJ, Pospelova GI, Dolgova NA. Kachestvo žizni u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri primenenii impul'snoj jelektrote-rapii i hlorigidnyh natrievykh vann [Quality of life in patients with arterial hypertension with the use of pulsed electrotherapy and sodium chloride baths]. Bjulleten' SO RAMN. 2014;34(4):67-72. Russian.

11. Milostnoj JuP. Osobennosti gemodinamiki i jemocional'nogo sostojanija u dzjudoistov posle intensivnoj nagruzki i ih korrekcija s ispol'zovaniem transkranal'noj jelektrostimulja-cii [Features of hemodynamics and emotional state in judo after intensive exercise and their correction using transcranial electrostimulation]. Kursk: Kurskaja sel'hoz. akademija im. I.I. Ivanova; 2007. Russian.

12. Musaev AV, Balakishieva FK. Transcerebral'naja fizioterapija ishemičeskih zabolevanij golovnogo mozga [Transcerebral Physiotherapy for Ischemic Brain Diseases]. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija. 2012;6:3-11. Russian.

13. Naumova JeM, Hadarceva KA, Beljaeva EA, Pan'shina MV. Kriterii sochetannogo primeneniya medikamentoznyh i ne medikamentoznyh metodov lechenija v klinicheskoj praktike Tul'skoj i Surgutskoj nauchnyh shkol (obzor literatury) [Criteria for the combined use of medical and non-medical methods of treatment in clinical practice of the Tula and Surgut scientific schools (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Jun 10];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>. DOI: 10.12737/20082.

14. Pavlov VA. Vlijanie transkranal'noj jelektrostimuljacii opioidnyh sistem na techenie postinfarktogo perioda [Effect of transcranial electrostimulation of opioid systems on the course of the post-infarction period. In the book. Treatment of myocardial infarction]. V kn. Lechenie infarkta miokarda. Moscow; 1989. Russian.

15. Pan'shina MV, Hadarceva KA, KupeeV RV. Transkranal'naja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotonin pri psihojemocional'nom stresse u zhenshhin s dismenoreej [Transcranial electrostimulation and serotonin laser phoresis during psychoemotional stress in women with dysmenorrhea]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2017;3(4):36-8. Russian.

16. Ponomarenko GN, Ulashhik VS, Zubovskij DK. Sportivnaja fizioterapija [Sports physiotherapy]: izd-e 2 perer. dop. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2013. Russian.

17. Roguleva LG. Vlijanie transkranal'noj jelektrostimuljacii na funkcional'noe sostojanie sportsmenov, zanimajushhihsja bor'boj i silovymi vidami sporta [Effect of transcranial electrostimulation on the functional state of athletes involved in wrestling and strength sports] [dissertation]. Tomsk (Tomsk region): Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2015. Russian.

18. Roguleva LG. Optimizacija funkcional'nogo sostojanija sportsmenov, zanimajushhihsja bor'boj i silovymi vidami sporta, metodom transkranal'noj jelektrostimuljacii [Optimization of the functional state of athletes involved in wrestling and strength sports, by the method of transcranial electrostimulation]. Problemy sovershenstvovanija fizicheskoj kul'tury, sporta i olimpizma. 2015;1:107-15. Russian.

19. Roguleva LG, Korjagina JuV, Zamchij TP. Optimizacija vosstanovitel'nyh processov u borcov i sportsmenov silovyh vidov sporta metodom transkranal'noj jelektrostimuljacii [Optimization of recovery processes in wrestlers and athletes of power sports by the method of transcranial electrostimulation]. V sbornike: Olimpijskij sport i sport dlja vseh; 2015. Russian.

20. Smirnova IN, Nikonova LM, Vasil'eva NV, Alajceva SV, Dostovalova OV. Spo-sob lechenija bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'ju v sochetanii s hronicheskim psiho-jemocional'nym naprjazheniem [A method of treating patients with hypertension in combination with chronic psycho-emotional stress]. Patent Russian Federaton №2447909, opubl. 20.04.2012 v Bjul. №11. Russian.

21. Solodkov AS, Buharin VA, Levshin IV. Korrekcija rabotosposobnosti i zdorov'ja sport-smenov vysokoj kvalifikacii [Correction of health and health of high-skilled sports shifts]. Zdorov'e kak nacional'noe dostojanie. Sankt-Peterburg: Nac. gos. un-t fiz. kul'tury, sporta i zdorov'ja im. P.F. Lesgafta; 2010. Russian.

22. Terehov IV, Fudin NA, Ivanov DV, Borisova ON. Korrekcija simptomatiki arterial'noj gipertenzii u sportsmenov [Correction of symptoms of arterial hypertension in athletes]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Oct 16];5 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16262.

23. Tokarev AR, Nesmejanov AA, Fudin NA. Kompleksnoe vozdejstvie transkranal'noj jelektrostimuljacii i meksidola u tjazheloatletov [The combined effect of transcranial electrostimulation and mexidol in weightlifters. In the collection]. V sbornike: mezhdisciplinarnye issledova-nija sbornik nauchnyh statej k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti . Tula; 2018. Russian.

24. Tokarev AR, Tokareva SV, Simonenkov AP, Kamenev LI. Transkranal'naja jelektrostimuljacija v sochetanii s transcerebral'nym jelektroforezom serotonin v lechenii professional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation in combination with serotonin transcerebral electrophoresis in the treatment of occupational stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Sep 27];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf>.

25. Tokarev AR, Fudin NA, Hadarcev AA. K probleme nemedikamentoznoj korrekcii sportivnogo stressa [To the problem of non-pharmacological correction of sports stress]. Terapevt. 2018;11:41-6. Russian.

26. Trojanov RN. Fiziologicheskie jeffekty primeneniya transkranal'noj jelektrostimuljacii i bioupravlenija v korrekcii vegetativnogo statusa sportsmenov [Physiological effects of transcranial electrostimulation and biocontrol in the correction of the athletes' vegetative status][dissertation]. Moscow: Volgogradskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2005. Russian.

27. Ulashhik VS. Fizioterapija. Universal'naja medicinskaja jenciklopedija [Physiotherapy. Universal medical encyclopedia]. Moscow: Knizhnyj dom; 2008. Russian.

28. Fudin NA, Hadarcev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tehnologii v sporte [Medical and biological technology in sports]. Pod ruk. SP. Mironova. Moscow: Izdatel'stvo «Izvestija»; 2011. Russian.

29. Hadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, Hadarceva KA, Karaseva JuV, Hromushin VA, Granatovich NN, Gusak JuK, Chukseeva JuV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno-



vosstanovitel'nyh tehnologij v akusherstve [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics]. Tula; 2013. Russian.

30. Hromushin VA, Gladkih PG, Kupeeov VG. Transkraniial'naja jelektrostimuljacija i aminalon v lechenii psihojemocional'nogo stressa u nauchnyh rabotnikov [Transcranial electrostimulation and aminalon in the treatment of psycho-emotional stress among scientists]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 06];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article\_5a321542cc0556.58821996.

31. Cyganova TN. Jefferektivnost' interval'noj gipoksicheskoj trenirovki v sporte (obzornaja stat'ja) [The effectiveness of interval hypoxic training in sport (review article)]. Lechebnaja fizkul'tura i sportivnaja medicina. 2015;6:47-54. Russian.

32. Shigina EA, Korjagina JuV. Vozmozhnosti primenenija metoda transkraniial'noj jelektrostimuljaciji v trenirovochnom processe lyzhnikov-gonshhikov [The possibilities of applying the method of transcranial electrostimulation in the training process of skiers-racers. In the collection]. V sbornike: Organizacionno-metodicheskie aspekty podgotovki sportsmenov materialy V nauchno-prakticheskoj konferencii prepodavatelej i aspirantov, posvjashhennoj 60-letiju fakul'teta sporta; 2017. Russian.

33. Shigina EA, Kudrja ON. Vlijanie transkraniial'noj jelektrostimuljaciji na psihicheskoe so-stojanie lyzhnikov-gonshhikov [The impact of transcranial electrostimulation on the mental state of skiers-racers]. Problemy sovershenstvovanija fizicheskoj kul'tury, sporta i olimpizma. 2018;1:158-63. Russian.

34. Shigina EA, Kudrja ON. Sovremennye sredstva vosstanovlenija sportsmenov. V sborni-ke: Aktual'nye problemy adaptivnoj fizicheskoj kul'tury i sporta [Modern means of restoring athletes. In collection]. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem; 2018. Russian.

35. Jumashov AV. Fundamental'nye osnovy i prakticheskie rezul'taty profilaktiki i lechenija distressa s pomoshh'ju mezodijencefal'noj moduljaciji [Fundamental principles and practical results of the prevention and treatment of distress using mesodiencephalic modulation]. Azimut nauchnyh issledovanij: pedagogika i psihologija. 2017;6(4):376-9. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Агасаров Л.Г. Перспективы нейротропной электротерапии в повышении адаптивных возможностей спортсменов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-7.pdf> (дата обращения: 06.06.2019). \*

**Bibliographic reference:**

Konchugova TV, Kulchitskaya DB, Agasarov LG. Perspektivy nejrotropnoj jelektroterapii v povyshenii adaptivnyh vozmozhnostej sportsmenov (obzor literatury) [Prospects of neurotropic electrotherapy in increasing the adaptive capacities of athletes (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 06];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-7.pdf>.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФОРМАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ**

А.М. ЗЕМСКОВ\*, В.Е. НОВИКОВ\*\*, И.А. ПОЛЕТАЕВА\*

\*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

\*\*ФГБОУ ВО СГМУ, Крупской улица, д. 28, г. Смоленск, 214019, Россия

**Аннотация.** В статье приведены данные обследования пациентов с заболеваниями различного генеза: локальные инфекции – гнойный (бактериальный), серозный (вирусный) менингиты и средние отиты у детей; неспецифические воспалительные заболевания легких – острая, хроническая пневмония, хронический бронхит, бронхиальная астма, болезни пищеварительного тракта – язва желудка, двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, циррозы печени, холецистит, вирусный гепатит В, носительство *HBS* антигена; диффузные заболевания соединительной ткани – ревматизм, хроническая ревматическая болезнь, ревматоидный артрит; цереброваскулярные заболевания – гипертоническая болезнь 1,2,3 степени, гипертонический криз, острая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, ишемический и геморрагический инсульты; хламидиозы – офтальмо-, урогенитальный синдром Рейтера. Больные были распределены на рандомизированные по полу, возрасту, тяжести болезням, диагнозам группы, по 25-30 человек в каждой, подвергнуты традиционному для каждой нозоформы клинико-лабораторному и стандартному для всех пациентов иммунологическому обследованию. С помощью математического анализа результатов лабораторного обследования пациентов с различными заболеваниями, сигнальных параметров было проведено распределение их в формулы, для диагностики и адресного лечения иммунологических расстройств фармакологическими препаратами. В свою очередь, полученные данные лабораторного обследования больных в остром периоде заболеваний различного генеза, были формализованы в типовые формулы расстройств иммунной системы. Таким образом, формализация результатов иммунологического обследования большого количества больных, страдающих заболеваниями различного генеза, в типовые формулы расстройств иммунной системы, позволили уточнить патогенез, тяжесть, этиологию, локализацию заболеваний и отобрать для профильной иммунокоррекции эффективные препараты.

**Ключевые слова:** локальная инфекция, сигнальные параметры, иммунологические расстройства, иммунологическое обследование, фармакологические препараты.

**DIAGNOSTIC MATHEMATICAL FORMALIZATION OF THE DATA  
OF IMMUNOLOGICAL EXAMINATION OF PATIENTS**

A.M. ZEMSKOV\*, V.E. NOVIKOV\*\*, I.A. POLETAEVA\*

\*FGBOU VO VGMU named after N.N. Burdenko, Student Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

\*\*FGBOU VO NSMU, Krupskaya Str., 28, Smolensk, 214019, Russia

**Abstract.** The article presents the data of examination of patients with diseases of various origins: local infections – purulent (bacterial), serous (viral) meningitis and otitis media in children; nonspecific inflammatory diseases of the lungs-acute, chronic pneumonia, chronic bronchitis, bronchial asthma, diseases of the digestive tract-gastric ulcer, duodenal ulcer, ulcerative colitis, cirrhosis, cholecystitis, viral hepatitis B, carriage of HBS antigen; diffuse connective tissue diseases-rheumatism, chronic rheumatic disease, rheumatoid arthritis; cerebrovascular diseases – hypertension 1, 2, 3 degrees, hypertensive crisis, acute encephalopathy, transient ischemic attack, ischemic and hemorrhagic strokes; chlamydia – ophthalmic-, urogenital syndrome Reuters. The patients were divided into randomized by sex, age, severity of disease, the diagnoses of the group, 25-30 people in each, subjected to traditional nosological forms for each clinical and laboratory and standard for all patients immunological examination. By means of mathematical analysis, the results of laboratory examination of patients with various diseases, the signal parameters were distributed into formulas for the diagnosis and targeted treatment of immunological disorders with pharmacological agents. In turn, the obtained data of laboratory examination of patients in the acute period of diseases of different genesis were formalized into standard formulas of immune system disorders. Thus, the formalization of the results of immunological examination of a large number of patients suffering from diseases of various origins, in the typical formulas of immune system disorders, allowed to clarify the pathogenesis, severity, etiology, localization of diseases and to select for profile immune correction effective drugs.

**Keywords:** local infection, signal parameters, immunological disorders, immunological examination, pharmacological preparations.

Одной из особенностей развития современной медицины является выявление участия иммунологических расстройств в патогенезе широкого спектра заболеваний, что имеет диагностическое и лечебно-прогностическое значение [1-3]. При этом традиционная методология лабораторной оценки иммунного статуса (популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, фагоцитоза, про-, противовоспалительных цитокинов и др.) по сути является неспецифической, хотя тестируемые реакции являются предельной конкретными [4-6].

**Цель исследования** – выявление с помощью математического анализа итогов лабораторного обследования пациентов с различными заболеваниями, сигнальных параметров, формализация их в формулы, для диагностики и адресного лечения иммунологических расстройств у больных фармакологическими препаратами [7, 8].

**Материалы и методы исследования.** Клиническими моделями патологических процессов были. Локальные инфекции – гнойный (бактериальный), серозный (вирусный) менингиты и средние отиты у детей [9]; *неспецифические воспалительные заболевания легких* (НВЗЛ) – острая, хроническая пневмония, хронический бронхит, бронхиальная астма [7, 10], болезни пищеварительного тракта – язва желудка, 12-перстной кишки, неспецифический язвенный колит, циррозы печени, холецистит, вирусный гепатит В, носительство *HBS* антигена [11]; диффузные заболевания соединительной ткани – ревматизм, хроническая ревматическая болезнь, ревматоидный артрит [8]; цереброваскулярные заболевания – гипертоническая болезнь 1, 2, 3 степени, гипертонический криз, острая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, ишемический и геморрагический инсульты [12]; хламидиозы – офтальмо-, урогенитальный синдром Рейтера [13].

Около 900 больных с 33 заболеваниями различного генеза были распределены на рандомизированные по полу, возрасту, тяжести болезням, диагнозам группы, по 25-30 человек в каждой, подвергнуты традиционному для каждой нозоформы клинико-лабораторному и стандартному для всех пациентов иммунологическому обследованию. На проточном цитофлуориметре *HAVIOSBeckmanCoulter*, с помощью моноклональных антител *CYTO-STATetraCHROM* идентифицировали клоны и субклоны лимфоцитов; методом проточной цитометрии характеризовали поглотительную способность фагоцитов. Оценку кислородзависимого метаболизма нейтрофилов осуществляли тестом с нитросиним тетразолием, – содержания циркулирующих иммунных комплексов – спектрофотометрически по *Haskova* с полиэтиленгликолем, – иммунных глобулинов основных классов – турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе *Chospitec*, Голландия, – цитокинов – иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур».

Перед статистическим анализом выявляли нормальность распределения лабораторных показателей по критерию Колмогорова-Смирнова [14, 15] и коэффициенту вариации [16, 17] и с учетом этого выбирали статистические критерии достоверности различий – параметрический, Стьюдента [18] или непараметрический, Вилкоксона-Манна-Уитни [19].

Для нивелирования возможных ошибок определяли и исключали из анализа выскакивающие значения лабораторных параметров из цифровых рядов по Йетсу [20].

Качественные вариации иммунного статуса характеризовали: путем расчета степени иммунологических расстройств отдельных показателей по формуле:

$$\left( \frac{\text{показатель} \cdot \text{больного}}{\text{показатель} \cdot \text{здорового}} - 1 \right) \times 100\%$$

при изменении величин параметров до 33%, выставляется I, незначимая, степень, от 34 до 66% — значимая II степень, выше 66% — выраженная III степень иммунных расстройств, которая при получении знака «—» характеризовалась как *иммунологическая недостаточность* (СИН), а со знаком «+» — *гиперфункция иммунной системы* (ГИС).

Далее из общего числа изученных параметров больных традиционными методами, определяли показатели достоверно отличные от заданного уровня. Из них с помощью коэффициента диагностической ценности (*Kj*), рассчитываемого по формуле [21]:

$$Kj = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2},$$

где  $\delta_1$  и  $\delta_2$  – средние квадратичные отклонения,  $M_1$  – средние арифметические величины показателей здоровых лиц,  $M_2$  – у пациентов из опытной группы, выявляли сигнальные показатели с следующей трактовкой – чем меньше по модулю рассчитанная величина *Kj*, тем выше уровень отличий данного параметра от нормативного параметра. По первым 3 тестам согласно вышеприведенной методике определения степени изменения параметров *формировали формулу расстройств иммунной системы* (ФРИС), состоящую из 3 ключевых параметров, с указанием вектора ( $\vec{r}$ ) и степени их вариаций (1,2,3) от уровня нормы.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные лабораторного обследования больных в остром

периоде заболеваний различного генеза были формализованы в типовые формулы расстройств иммунной системы и обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Сигнальные иммунологические параметры ФРИС больных с различными заболеваниями

Заболевания	Сигнальные тесты ФРИС
Локальные инфекции детей	
Гнойный (бактериальный) средний отит	$ЦИК^+_3 IgM^+_2 НК^+_3$
Гнойный (бактериальный) менингит	$Tx^-_2 IgA^+_2 T_2$
Серозный (вирусный) средний отит	$B^-_2 T\check{u}^-_2 IgA^-_2$
Серозный (вирусный) менингит	$T_2 IgG^+_2 НК^+_2$
Неспецифические воспалительные заболевания легких (НВЗЛ)	
Острая пневмония	$T_2 Ig M_2 IgA^-_2$
Хроническая пневмония	$T_2 B_2 ЦИК^+_2$
Хронический бронхит	$T_2 MCM^+_2 IgA^-_2$
Бронхиальная астма	$T_2 Tx^-_2 T\check{u}^-_2$
Заболевания пищеварительного тракта	
Язва желудка	$T_2 IgG_2 B^-_2$
Язва 12 перстной кишки	$Tx^-_2 T\check{u}^-_2 IgA^-_2$
Неспецифический язвенный колит	$IgG^-_2 ЦИК^-_2 B^-_2$
Циррозы печени	$IgG^+_3 T_2 IgA^+_2$
Холецистит	$\Phi I^+_2 \Phi \check{C}^+_2 B^-_2$
Вирусный гепатит В	$T_2 T\check{u}^+_2 ЦИК^+_3$
Носительство НBS антигена	$Ma^+_2 B^+_2 IgA^+_2$
Аутоиммунные и аллергические заболевания сосудов	
Облитерирующий атеросклероз	$T_3 НК^+_2 ИЛ8^+_3$
Тромбангиит	$T\check{u}^-_3 IgG^+_3 B^+_3$
Дермальный ангиит	$Tx^-_2 T\check{u}^-_2 НСТак^-_3$
Субдермальный ангиит	$IgA^+_3 ЦИК^+_3 ИЛ6^+_3$
Диффузные заболевания соединительной ткани	
Ревматизм	$IgG^+_2 IgM^+_2 T_3$
Хроническая ревматическая болезнь сердца	$Tx^-_2 IgM^+_3 ЦИК^+_2$
Ревматоидный артрит	$T\check{u}^+_2 IgG^+_2 IgA^+_2$
Церебро-васкулярные заболевания	
Гипертоническая болезнь 1 стадии	$НСТак^-_2 IgA^+_2 T\check{u}^+_2$
Гипертоническая болезнь 2 стадии	$IgA^+_2 НСТсн^-_2 T\check{u}^+_3$
Гипертоническая болезнь 3 стадии	$НСТак^-_3 НК^-_3 ЦИК^+_2$
Гипертонический криз	$НСТсн^-_3 НК^+_2 Tx^-_3$
Острая гипертоническая энцефалопатия	$НК^+_3 B^+_2 IgG^+_2$
Транзиторная ишемическая атака	$MCM^+_2 IgG^+_2 ЦИК^+_2$
Ишемический инсульт	$НК^+_3 T_3 B_3$
Геморрагический инсульт	$НК^+_3 ИЛ8^+_3 Tx^+_2$
Хламидиоз	
Офтальмохламидиоз	$T_2 Tx^-_2 B_2$
Урогенитальный хламидиоз	$IgM^+_3 НСТак^-_3 T_2$
Синдром Рейтера	$НК^+_3 ЦИК^+_3 \PhiНО^+_3$

Как следует из данных типовых ФРИС, у детей с локальными бактериальными и вирусными средними отитами состав сигнальных иммунологических тестов принципиально отличался. В первом случае у больных регистрировалось: накопление аутоагрессивных циркулирующих иммунных комплексов, иммунных глобулинов *M*, натуральных киллеров. Во втором – недостаточность *B*-клеток, *T*-цитотоксических супрессоров, иммунных глобулинов класса *A*. Применительно к этиологически разным менингитам у детей с учетом порядка расположения, вектора и степени вариаций отличий опорных параметров наблюдались вариации по трем слагаемым из трех: недостаточность *T*-хелперов на фоне накопления *IgA*, дефицита *T*-клеток и – дефицит *T*-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия по классу *G* с избытком натуральных киллеров.

Полученные данные свидетельствуют, что с помощью приведенного метода анализа параметров лабораторного статуса больных реализуется диагностика иммунопатологии в зависимости от вида и этиологии гнойно-воспалительных заболеваний.

У лиц, страдающих 4 вариантами НВЗЛ была установлена другая закономерность. Состав типовых ФРИС характеризовался наличием дефицита *T*-лимфоцитов второй степени у всех больных в сочетании с гипоиммуноглобулинемией по классам *M* и *A* (при острой пневмонии), недостаточностью содержания *B*-клеток и избытком ЦИК (при хронической пневмонии), накоплением молекул средней массы и падением уровня *IgA* (при хроническом бронхите), снижением числа регуляторных субпопуляций *T*-клеток (при смешанной форме бронхиальной астмы). Таким образом у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких диагностические отличия сигнальных тестов наблюдались по двум слагаемым из трех.

Согласно данным табл. 1, при 7 заболеваниях пищеварительного тракта в числе диагностически значимых показателей ФРИС в различных комбинациях значились – *T-B*-клетки, регуляторные субпопуляции *T*-лимфоцитов, иммунные глобулины классов *A* и *G*, циркулирующие иммунные комплексы, поглотительная способность фагоцитов. При этом наборы показателей у пациентов с различными нозоформами заболеваний были индивидуальными. Лишь дефицит *T*-клеток второй степени встречался у пациентов с язвой желудка и вирусным гепатитом *B* (в 10%), а недостаточность *B*-лимфоцитов – при язвенной болезни желудка, толстого кишечника, холецистите (в 14%).

Патогенетически дифференцированные заболевания сосудов обусловили высокую индивидуальность состава формул расстройств иммунной системы. Так, при облитерирующем атеросклерозе ведущими тестами оказались – недостаточность *T*-клеток, стимуляция уровня натуральных киллеров и провоспалительного интерлейкина 8. При тромбангите – уменьшение числа Тц, избыток *IgG* и *B* клеток, третьей степени. При дермальном и субдермальном ангиите, соответственно дисбаланс регуляторных *T*-субпопуляций, подавление метаболизма нейтрофилов и – активация образования *Ig A*, ЦИК, провоспалительного ИЛ 6.

Столь же персонализированными оказались ФРИС у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани. При этом прослеживались две закономерности – участие в всех формулах двух гуморальных и одного клеточного и – различный набор в каждом случае вышеуказанных параметров. При ревматизме опорными тестами были иммунные глобулины классов *G*, *M* и *T*-лимфоциты; при хронической ревматической болезни сердца – *T*-хелперы, *Ig M*, циркулирующие иммунные комплексы; при ревматоидном артрите – *T* цитотоксические лимфоциты, иммунные глобулины *G* и *A*.

Более сложная закономерность была установлена у пациентов с 8 вариантами цереброваскулярных заболеваний с возрастающей тяжестью от гипертонии 1-2-3 стадии до транзиторной ишемической атаки и инсультов. Ведущими тестами у больных были *T-B*-клетки, регуляторные субпопуляции, натуральные киллеры, ЦИК, МСМ, иммунные глобулины, интерлейкины и метаболическая активность фагоцитов. Повторы у разных больных встречались по НК – в 13 и ЦИК – в 8%.

У пациентов, страдающих хламидиозами различной локализации, была документирована вариабельность состава ФРИС. При офтальмохламидиозе у больных наблюдалось преимущественное снижение *T* клеток, *T*-хелперов, *B*-лимфоцитов средней выраженности; при урогенитальном хламидиозе – гипериммуноглобулинемия по классу *M*, на фоне подавления метаболизма нейтрофилов и уровня *T*-клеток 2-3 степени; при синдроме Рейтера – избыточное предельное содержание НК, ЦИК, провоспалительного фактора – некроза опухолей альфа.

Таким образом формализация рутинных, неспецифических лабораторных параметров иммунного статуса в ФРИС выявляет сигнальные тесты, позволяющие уточнить патогенез, этиологию, тяжесть, локализацию, бактериальных, вирусных, хламидиозных инфекций, неспецифических воспалительных заболеваний легких, пищеварительного тракта, сосудов, диффузных поражений соединительной ткани и цереброваскулярных заболеваний.

Кроме указанного диагностического значения выявление ключевых иммунологических показателей у больных при конкретных заболеваниях позволяет выбрать профильные корректоры на основе совпадения их мишеней с слагаемыми ФРИС у больного. Например, поскольку у пациента с острой пневмонией сигнальными тестами являются –  $T_2IgM_2IgA_2$  им показано назначение препаратов, способных стимулировать содержание *T*-лимфоцитов и иммунных глобулинов классов *M* и *A*. Для этого следует обратиться к данным табл. 2.

Распределение действия модуляторов на отдельные показатели иммунной системы

Препарат	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD19+	Ig	ЦИК	МСМ	CD11в	ПФ	МФ	ЦТ
Аутогемотерапия	+				+	+				+		
Витамины	+	+	+	+		+						
Виферон	+		+			+				+		+
Гемодез	+	+	+		+	+						
Гипоксен	+	+			+	+				+	+	+
Гепон	+	+	+			+	+			+	+	+
Глютоксим	+					+					+	+
Даларгин		+			+	+						+
Декарис/леваamisол	+		+		+	+	+					
Деринат	+	+	+			+			+		+	+
Диуцифон		+			+	+	+			+	+	
Донорский γ-глобулин	+	+				+	+			+	+	
Изопринозин	+					+		+		+	+	+
Имудон						+				+	+	+
Имуномакс	+	+							+	+	+	+
Имунофан	+	+	+	+		+				+	+	+
КИП – комплексный иммуно-глобулиновый препарат					+	+		+		+		+
КИПферон	+		+	+		+	+			+	+	+
Леакадин	+	+	+	+	+	+		+				
Лейкинферон	+	+	+		+	+				+	+	
Ликопид	+				+	+			+	+	+	
Лимонтар	+	+	+			+	+	+		+		
Лечебный плазмаферез	+	+		+		+	+	+				
Миелопид	+	+	+		+	+				+		+
Неовир	+	+			+	+						
Нуклеинат натрия	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	
Озонированный хлорид натрия	+	+			+	+	+			+	+	
Полигимф	+	+			+	+						
Полиоксидоний	+	+	+	+	+	+		+		+	+	
Полисахариды	+	+	+	+	+	+				+	+	+
Ридостин		+	+		+	+	+			+	+	
Сорбенты	+	+	+		+	+				+		
Спленин	+	+	+	+		+	+					+
Суперлимф	+						+			+	+	+
Тамерид	+	+	+	+								+
Тимусные производные	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+
Тыквеол					+	+		+			+	
Цыгапан						+	+			+		
Эсберитокс	+	+	+		+	+					+	

Примечание: + – эффект установлен.

**Заключение.** Таким образом, формализация результатов иммунологического обследования более 900 больных, страдающих 33 различными заболеваниями в типовые формулы ФРИС, позволяет уточнить патогенез, тяжесть, этиологию, локализацию заболеваний и отобрать для профильной иммунокоррекции эффективные препараты.

### Литература

1. Ашмарин И.П. Молекулярная биология, избранные разделы. М.: Медицина, 1974. 360 с.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз, 1962. 180 с.
3. Боровиков В. Программа Statistica для студентов и инженеров. КомпьютерПресс, 2001.
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дмитриева С.В. Справочник по иммунотерапии. Диалог, 2002. 479 с.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
6. Гласс Дж, Стэнли Дж. Статистические методы в педагогике и психологии. М.: Прогресс, 1976. 496 с.
7. Горелик А.Л., Скрипкин В.А. Построение системы распознавания // Сов. радио. 1974. №6. С. 71–73.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, 1978. 296 с.
9. Земсков А.М. Проблемы клинической иммунологии XXI века I. Научная книга, 2018. 319 с
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. Энциклопедия иммунологии в 5 томах. Триада-Х, 2013. 1962 с.
11. Земсков А.М. Иммунология. Научная книга, 2013. 591 с.
12. Земсков А.М. Иммунология. Электронный учебник. 2016. URL: <http://www.studentlibrary.ru/ru/book/01-GEO-201601.html>.
13. Земсков А.М. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Учебник. Ритм, 2017. 1048 с.
14. Земсков А.М. Проблемы клинической иммунологии XXI века II. Научная книга, 2018. 286 с.
15. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., Золоедов В.И. Настольная книга клинического иммунолога «Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе». Триада-Х, 2015. 704 с.
16. Кокс Д., Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. 543 с.
17. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Москва: Медицинская литература, 2009. 321 с.
18. Руководство для врачей общеклинической практики по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии / Под ред. Покровского В.И. Т.1-2. Москва, 2005. 517 с.
19. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология / Под ред. Лабинской А.С., Волиной Е.Г. М.: БИНОМ, 2008. Кн. 1. 1077 с.
20. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 669 с.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 345 с.

### References

1. Ashmarin IP. Molekuljarnaja biologija, izbrannye razdely [Molecular biology, selected sections]. Moscow: Medicina; 1974. Russian.
2. Ashmarin IP, Vorob'ev AA. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovanijah [Statistical methods in microbiological research]. Leningrad: Medgiz; 1962. Russian.
3. Borovikov V. Programma Statistica dlja studentov i inzhenerov [Statistica program for students and engineers]. Komp'juterPress; 2001. Russian.
4. Volodin NN, Degtjareva MV, Dmitrieva SV. Spravochnik po immunoterapii [Handbook of immunotherapy]. Dialog; 2002. Russian.
5. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]. Per. s angl. Moscow: Praktika; 1998. Russian.
6. Glass Dzh, Stjenli Dzh. Statisticheskie metody v pedagogike i psihologii [Statistical methods in pedagogy and psychology]. Moscow: Progress; 1976. Russian.
7. Gorelik AL, Skripkin VA. Postroenie sistemy raspoznavanija [Building a recognition system]. Sov. radio. 1974;6:71-3. Russian.
8. Gubler EV. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavanija patologicheskikh processov [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. Leningrad: Medicina; 1978. Russian.
9. Zemskov AM. Problemy klinicheskoi immunologii XXI veka I [Problems of Clinical Immunology of the XXI Century I]. Nauchnaja kniga; 2018. Russian.
10. Zemskov AM, Zemskov VM, Chereshev VA. Jenciklopedija immunologii v 5 tomah [Encyclopedia of immunology in 5 volumes]. Triada-H; 2013. Russian.
11. Zemskov AM. Immunologija [Immunology]. Nauchnaja kniga; 2013. Russian.
12. Zemskov AM. Immunologija. Jelektronnyj uchebnik [Immunology. Electronic textbook]. 2016. Russian. Available from: <http://www.studentlibrary.ru/ru/book/01-GEO-201601.html>.

13. Zemskov AM. Kurs lekcij po klinicheskoj immunofiziologii [A course of lectures on clinical immunophysiology]. Uchebnik. Ritm; 2017. Russian.

14. Zemskov AM. Problemy klinicheskoj immunologii XXI veka II [Problems of clinical immunology of the XXI century II]. Nauchnaja kniga; 2018. Russian.

15. Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA, Zoloedov VI. Nastol'naja kniga klinicheskogo immunologa «Teoreticheskie, prakticheskie i prikladnye aspekty klinicheskoj immunologii na sovremennom jetape» [Handbook of clinical immunologist "Theoretical, practical and applied aspects of clinical immunology at the present stage]. Triada-H; 2015. Russian.

16. Koks D, Snell Je. Prikladnaja statistika. Principy i primery [Principles and examples]. Per. s angl. Moscow: Mir; 1984. Russian.

17. Novikov DK, Novikov PD. Klinicheskaja immunopatologija [Clinical immunopathology]. Moscow: Medicinskaja literature; 2009. Russian.

18. Rukovodstvo dlja vrachej obshheklinicheskoj praktiki po klinicheskoj immunologii, allergologii, immunogenetike i immunofarmakologii [Guidelines for general practitioners in clinical immunology, allergology, immunogenetics and immunopharmacology]. Pod red. Pokrovskogo VI. T.1-2. Moscow; 2005. Russian.

19. Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. Obshhaja i sanitarnaja mikrobiologija [Manual of Medical Microbiology. General and sanitary microbiology]. Pod red. Labinskoj AS, Volinoj EG. Moscow: BINOM; 2008. Russian.

20. Haitov RM, Ataullahanov RI. Immunoterapija. Rukovodstvo dlja vrachej [Immunotherapy. A guide for doctors]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2012. Russian.

21. Haitov RM, Pinegin BV, Jarilin AA. Rukovodstvo po klinicheskoj immunologii. Diagnostika zabolevanij immunnoj sistemy [Guide to clinical immunology. Diagnosis of diseases of the immune system]. «GJeOTAR-Media»; 2009. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Земсков А.М., Новиков В.Е., Полетаева И.А. Математическая формализация результатов в иммунодиагностике // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-8.pdf> (дата обращения: 10.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16382.\*

**Bibliographic reference:**

Zemskov AM, Novikov VE, Poletaeva IA. Matematicheskaja formalizacija rezul'tatov v immunodiagnostike [Diagnostic mathematical formalization of the data of immunological examination of patients]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 10];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16382.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>



**АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ**

С.Г. НЕХАЕВ, Т.Л. БАДАКВА

*Тульский государственный университет, Медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия, e-mail: VeraBadakva@yandex.ru*

**Аннотация.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения, заболеваемость людей гриппом наблюдается повсеместно, и пораженность ежегодно колеблется, по расчетам, от 5 до 10% среди взрослых и от 20 до 30% среди детей. Среди людей широко распространены подтипы гриппа *A*, которые в настоящее время циркулируют: *H1N1*-, *H1N2*- и *H3N2*-вирусы. Тип *B* менее тяжелый, чем тип *A*. Клиника гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, серотипа вируса, его вирулентности. *Материалы и методы исследования.* Проведено динамическое исследование, включавшее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 54 пациентов в различные периоды заболевания за период с января 2016 года по февраль 2018 года, в исследование было включено 30 больных, которые находились на лечение в стационаре в начальном периоде заболевания, в период разгара, в период выздоровления. Из 30 больных гриппом наблюдалось 33% женщин, 67 % мужчин, возраст в пределах 21-78 лет, средний возраст  $39,4 \pm 2,6$  лет. *Результаты и их осуждение.* Клиническая картина при гриппе характеризовалась проявлением интоксикационного синдрома (слабость, боль в мышцах, боль в суставах, повышение температуры тела, головная боль, боль при движении глаз, тошнота) и катарального синдрома (заложенность носа, сухой кашель, влажный кашель, осиплость голоса, боль в горле, ощущение боли в груди). По данным результатов общего клинического анализа крови практически все показатели, кроме *скорости оседания эритроцитов*, находятся в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови, выявлены отклонения от нормы таких показателей, как: *аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, альбумин*. *Заключение.* Ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение необходимого лечения предотвратит развитие осложнений гриппа. На основе результатов данного исследования можно прогнозировать в скольких случаях возможно развитие осложнений.

**Ключевые слова:** вирус, инфекция, катаральный синдром, интоксикационный синдром.

**ANALYSIS OF CLINICAL SYMPTOMATIC, LABORATORY, INSTRUMENTAL DATA  
IN DIFFERENT PERIODS OF DISEASE OF PATIENTS WITH FLU**

S.G. NEHAEV, T.L. BADAQVA

*Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, Russia, 30001, e-mail: VeraBadakva@yandex.ru*

**Abstract.** According to the *World Health Organization*, the incidence of influenza among people is widespread, and the incidence annually varies from 5 to 10% among adults and from 20 to 30% among children. Subtypes of influenza *A* are widespread among people: *H1N1*-, *H1N2*- and *H3N2* viruses. Type *B* is less severe than type *A*. The influenza clinic may vary significantly depending on the age of the patients, the state of the immune system, the serotype of the virus, and its virulence. *Materials and methods.* A dynamic study including clinical, laboratory and instrumental examination of 54 patients at different periods of the disease from January 2016 to February 2018 was carried out. 30 patients were included in the study and were treated at the hospital during the initial period of the disease, during the height of recovery. 30 patients with influenza, 33% of women were observed, 67% of men, aged between 21-78 years, mean age  $39.4 \pm 2.6$  years. *Results.* The clinical picture of the flu was characterized by the manifestation of intoxication syndrome (weakness, muscle pain, joint pain, fever, headache, pain during eye movement, nausea) and catarrhal syndrome (nasal congestion, dry cough, wet cough, voice hoarseness, throat sensation of chest pain). According to the results of the general clinical blood analysis, almost all indicators, except for *erythrocyte sedimentation rate*, are within the normal range. According to the data of the biochemical analysis of blood, deviations from the norm of such indicators - *alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, albumin* - were revealed. *Conclusions.* Early diagnosis of the disease and the timely appointment of the necessary treatment will prevent the development of complications of influenza. Based on the results of this study, it is possible to predict in how many cases complications may develop.

**Keywords:** virus, infection, catarrhal syndrome, intoxication syndrome.

**Введение.** По данным *Всемирной Организации Здравоохранения* (ВОЗ), заболеваемость людей гриппом наблюдается повсеместно, и пораженность ежегодно колеблется, по расчетам, от 5 до 10% среди взрослых и от 20 до 30% среди детей [3, 8].

По распространению и тяжести среди заболеваний верхних дыхательных путей на первом месте стоит грипп. В настоящее время известны миксовирусы: вирус гриппа *A, B, C, РС*-вирус, парагрипп [1]. Вирусы гриппа *A* и *B* являются важными возбудителями респираторных заболеваний человека. Вирус гриппа представляют род *Orthomyxovirus* в составе семейства *Orthomyxoviridae* [4].

Среди людей широко распространены подтипы гриппа *A*, которые в настоящее время циркулируют: *H1N1*-, *H1N2*- и *H3N2*-вирусы. Тип *B* менее тяжелый, чем тип *A*, поражает ранее не болевших детей, дает небольшие вспышки, формирует иммунитет, мутации редкие [2]. В отличие от вирусов типа *B* и *C*, вирусы типа *A* более подвержены эволюционной изменчивости, что является причиной ежегодных эпидемий и редко пандемий [6]. Известно, что клиника гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, серотипа вируса, его вирулентности [1]. В последние годы появилось много работ, посвященных изучению гриппа, вызванного пандемическим вирусом *A(H1N1)pdm09* [5, 11]. Отдельные работы сравнивали течение гриппозной инфекции, обусловленной высокопатогенным вирусом с сезонным *A(H3N2)*, *A(H1N1)*, *B* [14, 15].

Летальность в Российской Федерации от гриппа *A(H1N1)pdm09* была выше, чем от сезонного, и достигала 3,2%, от гриппа *B* в различные эпидемические периоды составляла 0,14-0,82%, что значительно ниже, чем при гриппе *A(H3N2)*, – 0,22-2,30%, но выше, чем при сезонном гриппе *A(H1N1)*, – 0,10-0,77% [7, 12]. По исследованиям, проведенным в 2015 г. клиническая картина гриппа *A(H1N1)pdm09* отличалась от сезонного гриппа *A(H1N1)*, *A(H3N2)* и *B* более тяжелым течением, высокой частотой осложнений и летальностью. Симптоматика сезонного гриппа *A(H1N1)*, *A(H3N2)* и *B* была одинаковой [9].

Источником инфекции является больной человек с выраженными, стертыми и субклиническими формами. Максимальная опасность заражения отмечается в первые дни болезни. Возбудитель от больного человека к здоровому передается воздушно-капельным путем [10]. Инкубационный период 12-48 часов. После заражения в течении первых 2-х дней может не быть никаких признаков заболевания. Заболевание начинается остро, температура повышается до 39-40°C, может держаться 3-5 дней. Вирус обычно сохраняется в организме 3-5 дней, при осложнениях до 14 дней [1].

В клинической картине гриппа выделяют два основных синдрома: интоксикационный и катаральный.

*Интоксикационный синдром:* озноб или зябкость, резкая головная боль с локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, в суставах, боль при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение, резкая слабость и утомляемость, вялость; эти симптомы, в первые дни заболевания, доминируют над катаральным. Слабость, в тяжелых случаях может достигать до адинамии. Нередко она сопровождается головокружением и обморочными состояниями. Уровень лихорадки отображает степень интоксикации, но в целом отождествлять эти понятия нельзя. Температурная реакция при гриппе отличается остротой и относительной непродолжительностью. Лихорадка продолжается при гриппе *A* от 2 до 5 дней, при гриппе *B* – немного дольше, а затем температура снижается ускоренным лизисом. У 10-15% больных лихорадка имеет двухволновой характер, что связано с осложнениями, вызванными бактериальной флорой или обострением хронических заболеваний. *Головная боль* – основной признак интоксикации и один из первых симптомов заболевания. Сильная головная боль в сочетании с бессонницей, бредом, многократной рвотой наблюдается у больных с тяжелым течением болезни, может сопровождаться менингеальным синдромом. *Катаральный синдром* часто отступает на второй план. Проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. Но наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит. Проявляется чувством першения или боли за грудиной, что обусловлено воспалительным процессом слизистой оболочки трахеи и бронхов, грубым надсадным кашлем, иногда приступообразным с незначительным количеством мокроты. Во время неукротимого сухого кашля возникают очень сильные боли в верхних отделах прямых мышц живота и межреберных мышц по линии присоединения диафрагмы к грудной клетке. Впоследствии кашель становится влажным. Часто присоединяется осиплость голоса, ощущение сдавливания в груди. Катаральный синдром продолжается около 7-10 суток, дольше всего сохраняется кашель [13].

**Материалы и методы исследования.** Проанализировав 54 истории болезни больных гриппом за период с января 2016 года по февраль 2018 года, в исследование было включено 30 больных, которые находились на лечение в стационаре в начальном периоде заболевания, в период разгара, в период выздоровления. В исследование не включались больные, у которых мы не могли проанализировать три периода заболевания, по различным причинам (поступили в период разгара, переведены в другое отделение). Из 30 больных гриппом наблюдалось 33% женщин, 67% мужчин, возраст в пределах 21-78 лет, средний возраст 39,4±2,6 лет. Данные пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении Городской клинической больницы №2 г. Тулы имени Е.Г. Лазарева. Все больные прошли тщательное медицинское обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования). Определение количества лейкоцитов, эритро-

цитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гемоглобина, гематокрита, *MCV* (*mean corpuscular volume*), *MCH* (*mean concentration hemoglobin*), *MCHC* (*mean cell hemoglobin concentration*) в крови проводилось с помощью гематологического анализатора *МЕК -6400* (год выпуска 2006). Количество глюкозы, мочевины, холестерина, *аланинаминотрансфераза* (АЛТ), *аспартатаминотрансфераза* (АСТ) в крови определялось с помощью автоматического биохимического анализатора Сапфир-400 (год выпуска 2006). Для проведения общего клинического анализа мочи использовали анализатор мочи *AUTION ELEVEN AE-4020* (год выпуска 2006). Были определены кислотность мочи, удельный вес, количество лейкоцитов, эритроцитов, белок, глюкоза в различные периоды заболевания. Обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов с помощью программ *Microsoft Excel*. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Была проведена сравнительная характеристика клинических симптомов, результатов лабораторных исследований в различные периоды заболевания. Клиническая картина при гриппе характеризовалась проявлением интоксикационного синдрома (слабость, боль в мышцах, боль в суставах, повышение температуры тела, головная боль, боль при движении глаз, тошнота) и катарального синдрома (заложенность носа, сухой кашель, влажный кашель, осиплость голоса, боль в горле, ощущение боли в груди) (табл.1). В период начала заболевания температура тела варьировала от 37,5°C до 40,0°C (средняя температура тела 38,68±0,14°C). Причем, субфебрильная температура тела наблюдалась у 13% больных, умеренная – у 40%, высокая – у 47%. В период разгара заболевания температура тела наблюдалась от 36,0° до 39,8°C (средняя температура тела 38,49±0,18°C). Субфебрильная температура тела не наблюдалась у больных в период разгара, умеренная – отмечена у 40% исследованных, высокая температура тела – у 47%, у 13% больных не было лихорадки. В период реконвалесценции температура тела варьировала от 36,5° до 37,0°C (среднее значение 36,75±0,03°C). Температура тела 37,0°C наблюдалась у 13% больных.

Таблица 1

**Клиническая симптоматика гриппа в различные периоды заболевания**

Симптомы	Периоды заболевания		
	Начало	Разгар	Выздоровление
Слабость	67%	77%	10%
Головная боль	27%	17%	-
Боль в мышцах	43%	33%	-
Боль в суставах	73%	37%	
Боль при движении глаз	3%	-	-
Тошнота	3%	-	-
Заложенность носа	33%	47%	7%
Сухой кашель	57%	47%	3%
Влажный кашель	20%	37%	10%
Осиплость голоса	3%	3%	-
Боль в горле	27%	17%	-
Ощущение боли в груди	3%	3%	-

По данным табл. 1 можно отметить, что самый распространенный клинический симптом при гриппе – слабость, которая сопровождает все три периода заболевания. У значительного количества исследуемых в начальном периоде наблюдалась боль в суставах. Также, у большей половины пациентов в начальном периоде отмечался сухой кашель. Выявлены такие симптомы, как: слабость, заложенность носа, влажный кашель – в начальном периоде заболевания. Количество людей с такими же симптомами в период разгара существенно изменится. В период разгара количество исследуемых с данными симптомами увеличивается. А количество пациентов с головной болью, болью в мышцах, болью в суставах, болью при движении глаз, тошнотой, сухим кашлем, болью в горле – меньше в период разгара заболевания. Следовательно, данные симптомы характерны для начального периода заболевания. Остаточными симптомами заболевания являются: слабость, заложенность носа, сухой кашель, осиплость голоса.

По данным результатов общего клинического анализа крови можно сделать вывод, что все периоды заболевания сопровождается воспалительный процесс. Это видно по значительному повышению *скорости оседания эритроцитов* (СОЭ). Остальные показатели общего клинического анализа крови находятся в пределах нормы.

Значения СОЭ в начальном периоде заболевания варьирует от 7 до 57 мм/ч (среднее значение - 15,56±4,8 мм/ч). Показатели СОЭ в период разгара заболевания находятся в диапазоне от 4 до 50 мм/ч (среднее значение – 19,64±4,84 мм/ч) (табл. 2). СОЭ в период выздоровления варьирует от 2 до 52 мм/ч (среднее значение – 13,96±2,8 мм/ч). При корреляционном анализе было выявлено, что полученные данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели СОЭ в период разгара у женщин и мужчин в разных возрастных группах**

	Женщины		Мужчины	
	20-49 лет	50 лет и старше	20-49 лет	50 лет и старше
СОЭ, мм/ч	21±7,8	18,4±5,37	13,59±1,85	21±4,9

Выявлено повышение показателей СОЭ у мужчин в возрасте старше 50 лет в период разгара по сравнению с аналогичным показателем у женщин того же возраста в период разгара. Это значит, что организм мужчин в старшем возрасте становится более устойчивым по сравнению с женским организмом. Отмечается более выраженная воспалительная реакция у мужчин, чем у женщин.

По данным биохимического анализа крови выявлены отклонения от нормы таких показателей, как АЛТ, АСТ, альбумин (табл. 3). Остальные показатели находились в пределах нормы во всех периодах заболевания.

Таблица 3

**Показатели биохимического анализа крови, имеющие отклонения от нормы**

Показатели	Периоды заболевания			Референтные значения
	Начало $M \pm m$	Разгар $M \pm m$	Выздоровление $M \pm m$	
АСТ	33,66±4,63	48,32±5	43,13±6,5	До 40 Ед/л
АЛТ	31,66±5,05	41,94±5,17	60,09±8,37	До 38 Ед/л
Альбумин	46,79±1,96	63,19±2,58	58,01±2,24	35-45 г/л

По данным проведенного анализа, выявлено, что показатели АЛТ в период разгара больше, чем в начальном периоде. Это может означать вовлечение в патологический процесс печени. Причем, в период выздоровления значения АЛТ повышается, то есть печень при гриппе – орган, который затрагивается в большей степени. Также необходимо отметить повышенное значение альбумина во всех периодах заболевания, особенно в разгаре болезни. Данное явление связано с дегидратацией, которая является следствием интоксикационного синдрома. В период выздоровления повышенное значение альбумина сохраняется, то есть водно-электролитный баланс восстанавливается спустя длительное время после заболевания. Полученные данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

По результатам общего клинического анализа мочи выявлено, что имеют отклонения от нормы или находятся на грани нормы такие показатели, как: плотность мочи и наличие лейкоцитов в моче (табл. 4). Также, оценивали цвет, прозрачность, кислотность мочи в различные периоды заболевания (табл. 5).

Таблица 4

**Данные общего клинического анализа мочи (плотность и наличие лейкоцитов)**

Показатели	Периоды заболевания			Референтные значения
	Начало $M \pm m$	Разгар $M \pm m$	Выздоровление $M \pm m$	
Плотность	1025±1,6	1022±1,5	1020±1,3	1012-1022
Лейкоциты	1,7±0,5	5,96±1,03	2±0,8	До 3 в поле зрения

По данным табл. 4 видно, что плотность мочи в большей степени повышена в период разгара. Это связано с дегидратацией (повышенная потливость и т.д.), как следствием интоксикационного синдрома. А повышение количества лейкоцитов в период разгара может означать развитие воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Возможно, это связано с ослаблением иммунного ответа организма. При корреляционном анализе было выявлено, что полученные данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Данные общего клинического анализа мочи (цвет, прозрачность, кислотность)**

	Периоды заболевания		
	Начало	Разгар	Выздоровление
<b>Цвет мочи</b>			
Соломенно-желтый (норма)	67%	80%	90%
Янтарно-желтый	33%	20%	10%
<b>Прозрачность</b>			
Прозрачная (норма)	94%	90%	100%
Мутная	6%	10%	0%
<b>pH мочи</b>			
Кислая (норма)	83%	50%	67%
Нейтральная	17%	44%	33%
Щелочная	0%	6%	0%

По результатам исследования выявлено, что у большинства исследуемых отмечался соломенно-желтый цвет мочи и нормальная прозрачность мочи. Можно сделать вывод, что почки и мочевыводящие пути в патологический процесс при гриппе практически у всех исследуемых не вовлечены.

Проанализировав данные больных гриппом можно сделать несколько выводов:

1. Клиническая картина при гриппе характеризовалась проявлением интоксикационного синдрома (слабость, боль в мышцах, боль в суставах, повышение температуры тела, головная боль, боль при движении глаз, тошнота) и катарального синдрома (заложенность носа, сухой кашель, влажный кашель, осиплость голоса, боль в горле, ощущение боли в груди). Самый распространенный клинический симптом при гриппе является слабость. Головная боль, боль в мышцах, боль в суставах, боль при движении глаз, тошнота, сухой кашель, боль в горле больше характерны для начального периода заболевания. Остаточными симптомами заболевания являются: слабость, заложенность носа, сухой кашель, осиплость голоса.

2. По данным результатов общего клинического анализа крови выявлено, что все периоды заболевания сопровождается воспалительный процесс. Это видно по значительному повышению СОЭ.

3. Достоверное повышение АЛТ в период разгара заболевания и в период выздоровления, говорит о том, что в патологический процесс вовлечена печень, причем ее функциональная активность значительно долго восстанавливается.

4. Для гриппа характерна дегидратация. Это видно по биохимическому анализу крови и по общему клиническому анализу мочи. Данные исследования статистически достоверны.

Для статистики мы подсчитали абсолютные числа заболевших по каждому месяцу индивидуального года (табл. 6).

Таблица 6

**Количество заболевших по каждому месяцу индивидуального года**

Месяц индивидуального года	Число заболевших	Месяц индивидуального года	Число заболевших
1	4	7	1
2	3	8	3
3	7	9	1
4	2	10	2
5	1	11	2
6	3	12	1

По данным таблицы видно, что максимальное количество заболевших гриппом – это люди, у которых 3-й месяц является месяцем индивидуального года, а минимальное количество людей – с 5, 7, 9, 12 месяцами индивидуального года.

Было оценено изменение различных клинических симптомов у людей с разными месяцами индивидуального года в различные периоды заболевания. Количество больных с теми или иными клиническими симптомами выражены в абсолютных числах (табл. 7).

Клинические симптомы соответственно месяцу индивидуального года

Симптом	Период заболевания	Месяц индивидуального года											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Слабость	начало	3	2	3	2	0	2	1	1	1	2	2	1
	разгар	2	3	5	2	1	1	1	3	1	2	2	1
	выздоровление	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Головная боль	начало	1	0	1	0	0	3	0	1	1	0	1	0
	разгар	1	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0	1
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Боль в мышцах	начало	1	1	4	1	0	2	0	0	1	0	1	0
	разгар	1	1	3	1	0	2	0	0	1	0	0	0
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Боль в суставах	начало	2	3	3	1	1	3	1	2	0	1	2	0
	разгар	1	2	2	0	1	3	1	2	0	1	1	1
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сухой кашель	начало	1	1	5	2	1	2	1	2	1	2	2	1
	разгар	1	2	4	1	0	1	1	2	0	1	2	0
	выздоровление	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Влажный кашель	начало	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	разгар	0	2	2	1	1	2	0	1	0	1	0	1
	выздоровление	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Боль в горле	начало	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	разгар	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Заложенность носа	начало	1	0	2	0	1	2	0	3	0	0	0	0
	разгар	2	2	2	0	1	2	0	3	1	0	0	0
	выздоровление	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Осиплость голоса	начало	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	разгар	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тошнота	начало	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	разгар	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Боль при движении глаз	начало	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	разгар	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ощущение тяжести в груди	начало	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	разгар	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	выздоровление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

По данным исследования было выявлено, что у больных с 1, 3, 6 месяцами индивидуального года наблюдается наиболее выраженная клиническая картина, они имеют большее количество клинических симптомов, чем пациенты с иными месяцами индивидуального года. Наиболее скудная симптоматика наблюдается у больных с 11 месяцем индивидуального года. Такие редкие жалобы, как: осиплость голоса, тошнота, боль при движении глаз, отмечались только у пациентов, у которых 4-й месяц является месяцем индивидуального года. Также боль при движении глаз выявлена у людей с 8-ым месяцем индивидуального года. А ощущение тяжести в груди отмечалось также в 1-ом месяце. Остаточные клинические симптомы оставались у меньшинства больных. Так, слабость в период выздоровления отмечалась у исследуемых с 3, 11, 12 месяцем индивидуального года. Сухой кашель – с 1-ым месяцем индивидуального года. Влажный кашель – у пациентов с 2, 4, 9 месяцами индивидуального года. Заложенность носа – у больных с 1 и 9 месяцами индивидуального года. По результатам анализа клинических симптомов в различные периоды заболевания у людей с определенными месяцами индивидуального года, можно сделать вывод, что наиболее неблагоприятными месяцами индивидуального года являются 1 и 3.

Было проанализировано изменение лабораторных показателей соответственно месяцу индивидуального года (табл. 8).

Изменения лабораторных показателей соответственно месяцу индивидуального года

Показатель	Периоды заболевания	Месяц индивидуального года					
		1	2	3	4	5	6
СОЭ, мм/ч	начало	8,25±1,1	27,67±15,52	17,28±2,12	12±3	7	10±2,5
	разгар	9±2,64	16,33±4,63	15±2,42	35±22,6	20	6±1
	выздоровление	12,25±2,39	22,33±14,85	9±2,55	32±15	9	13,33±8,33
АЛТ, Ед/л	начало	33,96±3,7	21,06±2,19	41,16±5,38	39,7±9,7	29,67	21,65±3,35
	разгар	39,81±11,5	30,93±11,7	36,24±6,69	45,35±2,4	21,5	70,58±34,19
	выздоровление	46,23±4,6	34,95±11,4	67,2±13,2	67,45±12,2	49,89	86,93±24,1
АСТ, Ед/л	начало	38,14±2,92	30,9±0,24	32,94±4,46	41,88±1,38	59,67	22,34±5,46
	разгар	38,53±1,69	33,16±10,68	47,81±10,28	50,8±15,04	20,5	73,53±41,07
	выздоровление	36,4±1,37	29,32±6,77	47,46±11,72	56,73±23,17	19,6	53,03±15,17
Альбумин, г/л	начало	46,31±4,87	43,61±2,91	49,73±3,52	37,64±1,14	49,67	55,24±8,55
	разгар	58,08±7,62	52,66±3,48	64,9±6,57	58,13±9,37	67,87	71,68±8,64
	выздоровление	48,85±6,65	51,21±3,4	60,06±5,29	55,55±9,98	60,76	65,42±3,75
Показатель	Периоды заболевания	Месяц индивидуального года					
		7	8	9	10	11	12
СОЭ, мм/ч	начало	9	12,66±1,45	44	15±5	20	8
	разгар	10	28,33±6,67	29	17±3	12,5±2,5	10
	выздоровление	8	7±2	33	18,5±8,5	15±2	8
АЛТ, Ед/л	начало	22,7	29,09±5,62	21,5	37,45±2,88	25,65±10,05	31,2
	разгар	64,56	61,13±8,02	74,8	19,8±7,2	31,53±17,3	26,5
	выздоровление	59,78	70,76±5,83	30,5	67,09±8,51	55,51±0,16	48,9
АСТ, Ед/л	начало	48,9	27,97±1,74	21,3	41,01±2,44	29,93±2,07	27,57
	разгар	54	71,6±12,73	44,3	55,2±28,2	27±12,6	41,1
	выздоровление	53,45	53,68±8,02	35,67	43,28±13,5	29,58±2,88	40,1
Альбумин, г/л	начало	35,78	51,82±13,54	50,8	40,02±2,35	40,2±5,64	46,54
	разгар	45,67	74,52±11,1	59,79	72,03±4,53	54,63±4,13	69,65
	выздоровление	37,65	66,7±9,5	57,89	67,83±2,05	51,92±6,58	67,54

Максимальное повышение СОЭ в начальном периоде заболевания наблюдается у пациентов с 2 месяцем индивидуального года (27,67±15,52 мм/ч). Данные по 9 и 11 месяцам статистически не достоверны. Минимальное значение отмечено в 6 месяце индивидуального года (10±2,5 мм/ч). В период разгара максимально повышено СОЭ у пациентов с 4 месяцем индивидуального года (35±22,6 мм/ч). Минимальное значение снова отмечается в 6 месяце индивидуального года (6±1 мм/ч). В период выздоровления максимальное значение СОЭ отмечено у пациентов, которых месяц индивидуального года является 2-ым месяцем (22,33±14,85 мм/ч). Минимальное значение – в 8 месяце (7±2 мм/ч).

Максимальное повышение АЛТ в начальном периоде отмечено в 8 месяце (41,16±5,38 Ед/л). Минимальное значение – во 2 месяце (21,06±2,19 Ед/л). В период разгара АЛТ максимально повышено в 6 месяце индивидуального года (70,58±34,19 Ед/л). Минимально – в 10 месяце (19,8±7,2 Ед/л). В период выздоровления самый высокий показатель АЛТ отмечен в 10 месяце индивидуального года (86,93±24,1 Ед/л), а минимальное значение – во 2 месяце (29,32±6,77 Ед/л).

Значение АСТ в начальном периоде заболевания имеет максимальное значение в 4 месяце индивидуального года (41,88±1,38 Ед/л). Значение по 7 месяцу статистически не достоверно. Минимальное значение АСТ в начальном периоде – в 6 месяце (22,34±5,46 Ед/л). В период разгара максимальное значение тоже отмечается в 6 месяце индивидуального года (73,53±41,07 Ед/л). Минимальное – в 11 месяце (27±12,6 Ед/л). В третьем периоде заболевания максимальное значение отмечено в 4 месяце (56,73±23,17 Ед/л), минимальное – во 2 месяце (29,32±6,77 Ед/л).

Максимальное повышение альбумина в начальном периоде отмечается в 6 месяце индивидуального года (55,24±8,55 г/л), минимальное значение – в 4 месяце (37,64±1,14 г/л). В период разгара максимально альбумин повышен в 8 месяце индивидуального года (74,52±11,1 г/л), минимально – в 11 месяце (54,63±4,13 г/л). В период выздоровления самый высокий показатель альбумина наблюдается в 10 месяце индивидуального года (67,83±2,05 г/л), а минимальное – в 1 месяце (48,85±6,65 г/л). Данные по 7 месяцу статистически не достоверны.

**Заключение.** У больных с 1, 3, 6 месяцами индивидуального года наблюдается наиболее выраженная клиническая картина. По результатам анализа клинических симптомов в различные периоды заболевания у людей с определенными месяцами индивидуального года, можно сделать вывод, что наиболее неблагоприятными месяцами индивидуального года являются 1 и 3.

По данным результатов общего клинического анализа крови выявлено, что все периоды заболевания сопровождается воспалительный процесс. Это видно по значительному повышению СОЭ. Остальные показатели общего клинического анализа крови находятся в пределах нормы. Наблюдается повышение показателей СОЭ у мужчин в возрасте старше 50 лет период в разгара по сравнению с аналогичным показателем у женщин того же возраста в период разгара. Это значит, что организм мужчин в старшем возрасте становится более резистентный по сравнению с женским организмом в аналогичном возрасте, и отмечается более явная воспалительная реакция у мужчин, чем у женщин. Максимальное повышение СОЭ в начальный период заболевания наблюдается у пациентов с 2 месяцем индивидуального года. Минимальное значение отмечено в 6 месяце индивидуального года. В период разгара максимально повышено СОЭ у пациентов с 4 месяцем индивидуального года. Минимальное значение снова отмечается в 6 месяце индивидуального года. В период выздоровления максимальное значение СОЭ отмечено у пациентов, у которых месяц индивидуального года является 2-ым месяцем. Минимальное значение – в 8 месяце.

По данным биохимического анализа крови выявлены отклонения от нормы таких показателей, как: АЛТ, АСТ, альбумин. Остальные показатели находятся в пределах нормы во всех периодах заболевания. Самые высокие значения АЛТ отмечаются в период выздоровления у людей с 10 месяцем индивидуального года. Это означает, что в патологический процесс вовлечена печень. Причем, в период выздоровления значения АЛТ значительно повышается, то есть печень при гриппе – орган, который затрагивается в большей степени. Ее функциональная активность восстанавливается значительно долго. Минимальное значение АЛТ отмечается в период разгара также в 10 месяце индивидуального года. Максимальные значения АСТ отмечены в период разгара в 6 месяце индивидуального года, минимальное значение в начальном периоде тоже в 6 месяце. Еще одно доказательство того, что печень вовлекается в патологический процесс. Альбумин повышен во всех периодах заболевания, особенно в разгаре болезни. Максимально высокое значение в 8 месяце индивидуального года Данное явление связано с дегидратацией, которая является следствием интоксикационного синдрома. В период выздоровления повышенное значение альбумина сохраняется, то есть водно-электролитный баланс восстанавливается длительное время после заболевания.

Плотность мочи в большей степени повышена в период разгара. Это связано с дегидратацией (повышенная потливость и т.д.), как следствием интоксикационного синдрома. А повышение количества лейкоцитов в период разгара может означать развитие воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Возможно это связано с ослаблением иммунного ответа организма.

Ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение необходимого лечения предотвратит развитие осложнений гриппа. На основе результатов данного исследования можно прогнозировать, в частоты случаев вероятных осложнений.

### **Литература**

1. Ашен Сауле Ахаткызы. Особенности течения гриппа в эпидемиологический сезон // Вестник КАЗНМУ. 2012. №1. С. 244.
2. Биличенко Т.Н. Инфекционные заболевания легких. Москва: Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, 2016. С. 52–57.
3. Бурцева Е.И. Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу, сотрудничающего с ВОЗ. Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России о заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2015, 2016.
4. Еженедельный эпидемиологический бюллетень о заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг., 2016. Т. 87. С. 461–476.
5. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Сравнительный анализ эпидемий гриппа в России с участием пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm 09 в период с 2009 по 2013 гг. Материалы 6-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2014. 123 с.
6. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
7. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Особенности эпидемии гриппа на отдельных территориях России в эпидемическом сезоне 2012- 2013 гг. Доминирование штаммов вируса гриппа А(H1N1) pdm09 в странах Европы // Вопросы вирусологии. 2014. №2. С. 5–10.



8. Попова А.Ю. Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. Постановление. 03.06.2016 «О мероприятиях по профилактике гриппа и респираторно-вирусных инфекций в эпидсезоне 2016-2017 годов».
9. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Зенин И.В. Клиника гриппа, вызванная разными серотипами вируса // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 6. С. 39–43.
10. Сергеева И.В. Заболеваемость ОРВИ и гриппом. Бронхоппульмонология и ЛОР. Красноярск, 2014. С. 12–16.
11. Серебрякова О.М., Романова Е.Н., Говорин А.В. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом А(Н1N1) // Клиническая медицина. 2012. № 6. С. 70–72.
12. Семейкина Л.М., Аббасова Е.И., Хасанова А.Р. Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Приморском крае. Материалы 6-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2014. С. 281–282.
13. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю. Грипп. Клиническая симптоматика // Успехи современного естествознания. 2009. № 12. С. 27–29.
14. Maltsev O.V., Grishin I.S., Peredel'skiy E.V. Influenza B: clinical features and causal treatment // Zhurnal infektologii. 2013. № 3. P. 28–34.
15. Sergeeva I.V. The Dependence of the Severity of the flu from Metabolic Disorders Exchange Lymphocytes in Young Adults: Diss. Novosibirsk, 2013.

### References

1. Ashen Saule Ahatkyzy. Osobennosti techenija grippa v jepidemiologicheskij sezon [Features of the flu in the epidemiological season]. Vesnik KAZNMU. 2012;1:244. Russian.
2. Bilichenko TN. Infekcionnye zabojevanija legkih [Information letter from the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, National Center for Influenza]. Moscow: Nauchno-issledovatel'skij institut pul'monologii Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva; 2016. Russian.
3. Burceva EI. Informacionnoe pis'mo Centra jekologii i jepidemiologii grippa, Nacional'nogo centra po grippu, sotrudnichajushhego s VOZ. Instituta virusologii im. D.I. Ivanovskogo, FGBU «FNICJeM im. NF. Gamalei» Minzdrava Rossii o zabojevaemosti grippom i ORVI v Rossii i mire v jepidemicheskom sezone 2015; 2016. Russian.
4. Ezhenedel'nyj jepidemiologicheskij bjulleten' o zabojevaemosti grippom i ORVI v Rossii i mire v jepidemicheskom sezone 2015-2016 gg. [Weekly epidemiological bulletin on the incidence of influenza and ARVI in Russia and the world in the epidemic season 2015-2016]; 2016. Russian.
5. Karpova LS, Popovceva NM, Stoljarova TP. Sravnitel'nyj analiz jepidemij grippa v Rossii s uchastiem pandemichnogo virusa grippa A (N1N1) pdm 09 v period s 2009 po 2013 gg [Comparative analysis of influenza epidemics in Russia with the participation of the pandemic influenza A (H1N1) pdm 09 virus from 2009 to 2013]. Materialy 6-go Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moscow; 2014. Russian.
6. Kiselev OI, Cybalova LM, Pokrovskij VI. Gripp: jepidemiologija, diagnostika, lechenie, profilaktika [Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2012. Russian.
7. L'vov DK, Burceva EI, Shhelkanov MJu. Osobennosti jepidemii grippa na otdel'nyh territorijah Rossii v jepidemicheskom sezone 2012- 2013 gg. Dominirovanie shtammov virusa grippa A(N1N1) pdm09 v stranah Evropy [Specific features of the influenza epidemic in selected territories of Russia in the 2012-2013 epidemic season. Dominance of influenza A (H1N1) pdm09 virus strains in European countries]. Voprosy virusologii. 2014;2:5-10. Russian.
8. Popova AJu. Glavnyj gosudarstvennyj sanitarnyj vrach Rossijskoj Federacii. Postanovlenie. 03.06.2016 «O meroprijatijah po profilaktike grippa i respiratorno-virusnyh infekcij v jepidsezone 2016-2017 godov» [Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation. Regulation 06/03/2016]. Russian.
9. Popov AF, Simakova AI, Dmitrenko KA, Zenin IV. Klinika grippa, vyzvannaja raznymi serotipami virusa [Clinic of influenza caused by different serotypes of the virus]. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2015;20(6):39-43. Russian.
10. Sergeeva IV. Zabojevaemost' ORVI i grippom. Bronhopul'monologija i LOR [The incidence of SARS and influenza. Bronchopulmonology and ENT]. Krasnojarsk; 2014. Russian.
11. Serebrjakova OM, Romanova EN, Govorin AV. Osobennosti kliniko-rentgenologicheskikh projavlenij pnevmonii u bol'nyh grippom A(N1N1) [Features of clinical and radiological manifestations of pneumonia in patients with influenza A (H1N1)]. Klinicheskaja medicina. 2012;6:70-2. Russian.
12. Semejkina L.M., Abbasova E.I., Hasanova A.R. Zabojevaemost' grippom i ostrymi respiratornymi virusnymi infekcijami v Primorskom krae [Incidence of influenza and acute respiratory viral infections in Primorsky Krai]. Materialy 6-go Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moscow; 2014. Russian.

13. Sologub TV, Ledvanov MJ, Malyj VP, Stukova NJu. Gripp. Klinicheskaja simtomatika [Clinical Symptomatics]. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2009;12:27-9. Russian.

14. Maltsev OV, Grishin IS, Peredel'skiy EV. Influenza B: clinical features and causal treatment. Zhurnal infektologii. 2013;3:28-34.

15. Sergeeva IV. The Dependence of the Severity of the flu from Metabolic Disorders Exchange Lymphocytes in Young Adults: Diss. Novosibirsk; 2013.

---

**Библиографическая ссылка:**

Нехаев С.Г., Бадакva Т.Л. Анализ клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных данных в различные периоды заболевания больных гриппом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-9.pdf> (дата обращения: 14.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16408. \*

**Bibliographic reference:**

Nehaev SG, Badakva TL. Analiz klinicheskoy simptomatiki, laboratornyh i instrumental'nyh dannyh v razlichnye periody zabolevaniya bol'nyh grippom [Analysis of clinical symptomatic, laboratory, instrumental data in different periods of disease of patients with flu]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 14];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16408.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>

**НЕЙРО-ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОГО СТРЕССА**  
**(обзор литературы)**

А.Р. ТОКАРЕВ

*Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

**Аннотация.** В обзоре охарактеризованы нейро-цитокиновые механизмы развития острого стресса. Определена характеристика адрено-кортикальных, соматотропных, гонадотропных и тиреотропных составляющих, их влияния на иммунную систему. Определены цитокины синтоксических и кататоксических программ адаптации, характеризующие состояние острого стресса. Констатирована имеющаяся общность патогенетических механизмов, обусловленных соответствующей динамикой ферментов и гормонов, обеспечивающих взаимоотношения синтоксических и кататоксических программ адаптации при остром стрессе и различных соматических заболеваниях. Цитокинами синтоксических программ адаптации являются *IL-2*, *IL-12* кататоксических программах адаптации являются 1, 4, 6, 10. Нейро-цитокиновыми маркерами, характеризующими состояние острого стресса, являются повышение *IL-4*, и снижение – *IFN γ*, *IL-2*. Имеющиеся сведения о повышении уровня противовоспалительных цитокинов при остром стрессе (воспалительный рефлекс), о прогрессировании эндотелиальной дисфункции – позволяют сделать вывод о значимости острого стресса, как вероятного фактора последующего развития заболеваний внутренних органов (трактуемых как психосоматические заболевания). Показана их зависимость от состояния психо-нейро-иммунных механизмов адаптации. Показана необходимость дальнейшего поиска специфических маркеров последующего развития психосоматических заболеваний после острого стресса, минуя развитие хронического стресса, то есть переход от соматоформных к психосоматическим заболеваниям. Это подтверждает также значимость углубленного изучения молекулярно-клеточных механизмов развития психических заболеваний. Нейроэндокринные и психо-нейро-иммунологические отношения, обеспечивающие адаптационные процессы, находятся под контролем высшей нервной деятельности, головного мозга.

**Ключевые слова:** острый стресс, провоспалительные цитокины, эндотелиальная дисфункция, синтоксические и кататоксические программы адаптации.

**NEURO-CYTOKINE MECHANISMS OF ACUTE STRESS**  
**(literature review)**

A.R. TOKAREV

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia*

**Abstract.** The review describes the neuro-cytokine mechanisms of the development of acute stress. The characteristics of adrenocortical, somatotropic, gonadotropic and thyrotropic components, their influence on the immune system are determined. The author determines the cytokines of syntoxic and catatoxic adaptation programs, characterizing the state of acute stress. The existing commonality of pathogenetic mechanisms due to the corresponding dynamics of enzymes and hormones that ensure the relationship of syntoxic and catatoxic adaptation programs for acute stress and various somatic diseases was revealed. The cytokines of the syntoxic adaptation programs are *IL-2*, *IL-12*, the cytokines of the catatoxic adaptation programs are 1, 4, 6, 10. The neuro-cytokine markers characterizing the state of acute stress are an increasing *IL-4* and a decreasing *IFN γ*, *IL-2*. Available information on the increase in the level of anti-inflammatory cytokines in acute stress (inflammatory reflex), on the progression of endothelial dysfunction - allow to conclude about the importance of acute stress as a likely factor in the subsequent development of diseases of internal organs (interpreted as psychosomatic diseases). Their dependence on the state of psycho-neuro-immune adaptation mechanisms is shown. The author points to the need to further search for specific markers of the subsequent development of psychosomatic diseases after acute stress, bypassing the development of chronic stress, i.e. transition from somatoform to psychosomatic diseases. This also confirms the importance of an in-depth study of the molecular-cellular mechanisms of the development of mental diseases. Neuro-endocrine and psycho-neuro-immunological relations that ensure adaptation processes, are under the control of higher nervous activity and the brain.

**Keywords:** acute stress, pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, syntoxic and catatoxic adaptation programs.

Ответ организма на различные внешние и внутренние стрессогенные факторы формируется через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Они влияют на внутренние органы через быстродействующие нервные механизмы и служат эффективными стимуляторами стресс-реакции. После того, как в неокортексе и лимбической системе произошла интерпретация стимула, как «угрожающего», нервный импульс нисходит к заднему (при симпатической активации) и к среднему (при парасимпатической активации) отделам гипоталамуса. От задних областей гипоталамуса симпатические пути спускаются через грудной и поясничный отделы спинного мозга и, пройдя цепочку симпатических ганглиев, иннервируют соответствующие органы. Роль нейротрансмиттера в этом случае играет норадреналин. Парасимпатические пути спускаются от переднего гипоталамуса через черепной и крестцовый отделы спинного мозга к органам-мишеням. Здесь, при постганглионарной передаче нервного импульса используется ацетилхолин. Эффекты активации автономной нервной системы на органы-мишени при стрессе проявляются очень быстро и потенциально не являются длительными, что объясняется ограниченной способностью парасимпатических и симпатических нервных окончаний осуществлять постоянный выброс медиаторов в условиях сильного и длительного раздражения. Для поддержания высокого уровня стресс-реакции в течение более длительного времени должна быть активирована дополнительная психофизиологическая ось этой реакции, то есть ось «борьбы и бегства», сопровождающаяся увеличением распада глюкозы, увеличением частоты сердечных сокращений и мышечного тонуса [64]. Этот ответ направлен на мобилизацию резервов организма, для противостояния повреждающим факторам [71].

В реализации нейроэндокринных механизмов, кроме вегетативной нервной системы, участвует мозговой слой надпочечников, включение которого мобилизует ресурсы организма и подготавливает нервную и мышечную систему к борьбе с угрозой, либо к побегу от нее. Этот ответ формируется в миндалевидном теле лимбической системы. Затем нисходящий поток нервных импульсов поступает к латеральной и задней гипоталамической областям, распространяясь через грудной отдел спинного мозга, в чревной ствол, иннервируя мозговой слой надпочечников. При этом происходит выделение адреналина и норадреналина в систему кровообращения. Действие катехоламинов мозгового слоя надпочечников оказывает более продолжительное влияние на эффекторы, чем составляющие вегетативной нервной системы. Существуют три основных эндокринных составляющих, с которыми связана стресс-реакция человека: адено-кортикальная, соматотропная и тиреотропная, активирующиеся в результате более интенсивной стимуляции и определяющие самые продолжительные фазы стрессовой реакции [11, 17, 25].

*Адено-кортикальным путем* возбуждающий стимул поступает в срединный бугор гипоталамуса, активирует его нейросекреторные клетки, которые выделяют кортиколиберин в гипоталамо-гипофизарную воротную систему. Кортиколиберин проходит через область воронки к клеткам передней доли гипофиза, базофильные клетки которые чувствительны к присутствию кортиколиберина, выделяя под его влиянием кортикотропин в систему кровообращения, через которую тот и поступает в кору надпочечников. Кортикотропин инициирует в клетках пучкового слоя коры надпочечников выделение кортизола и кортикостерона, а также минералокортикоидов (альдостерона и дезоксикортикостерона) клубочковой зоной коры надпочечников. Эти гормоны регулируют уровень электролитов и артериального давления, влияя на объем крови через процессы первичной реабсорбции натрия. Чрезмерная секреция минералокортикоидов вызывает развитие гиперальдостеронизма с повышением артериального давления и развитием некрозов миокарда.

*Соматотропная составляющая* обеспечивает прохождение возбуждающего импульса от комплекса перегородка-гиппокамп в гипоталамус и стимулирует выделение соматолиберина, который через воротную гипоталамо-гипофизарную систему поступает в аденогипофиз и стимулирует выделение соматотропина в систему кровообращения. Соматотропин выделяется у человека в ответ на психосоциальные раздражители и стимулирует выделение минералокортикоидов, повышает резистентность тканей к инсулину, ускоряет мобилизацию накопленных жиров, что приводит к повышению уровня жирных кислот и глюкозы в крови – энергоносителей, необходимых для развития стресс-реакции.

*Тиреотропная составляющая* связана с комплексом перегородка-гиппокамп и срединным бугром гипоталамуса. По тому же пути, что и другие регуляторные гормоны, тиреолиберин поступает в переднюю долю гипофиза, обеспечивая выделение тиреотропина, стимулирующего щитовидную железу, с выделением в кровь тироксина и трийодтиронина. Экстремальные физические воздействия и психосоциальные стимулы приводят к повышению тиреоидной активности: активации общего метаболизма, частоты сердечных сокращений, мощности сокращений сердечной мышцы, сопротивления периферических сосудов (повышение артериального давления), а также чувствительности некоторых тканей к катехоламинам.

*Гонадотропная составляющая.* Катехоламинами активируются *кататоксические программы адаптации* (КПА) и ацетилхолином – *синтоксические программы адаптации* (СПА), приводящие к стимуляции парасимпатической нервной системы и выделению фертильных факторов, препятствующих действию стрессовых реакций ( $\alpha$ 2-микроглобулина фертильности, трофобластического- $\beta$ 1-

гликопротеида и др.). Экстремальные и психосоциальные стимулы приводят к активации КПА, сдерживая СПА [30].

Существуют данные, что острый и хронический стресс влияют на серотонинергическую систему мозга, в частности, на выброс, обратный захват и уровень внеклеточного серотонина, а также на количество пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов в регионах мозга, ответственных за формирование страха и тревоги: фронтальной коре, гиппокампе, миндалине и ядрах шва. Показано, что у млекопитающих стрессовые воздействия увеличивают уровень триптофана в центральной нервной системе. Это может влиять на активность серотонинергических нейронов, так как триптофан является ключевой аминокислотой в синтезе нейромедиатора – серотонина. Уровень серотонина тесно связан с контролем страха и тревоги. Нарушения в работе серотонинергической системы приводят к различным психическим и неврологическим заболеваниям [68].

*Дегидроэпиандростерон-сульфат* (ДГЭА) в виде буферной формы (ДГЭА-С) предотвращает развитие психологической дизадаптации и стресс-индуцируемых заболеваний [12]. При отсутствии сдерживающего фактора гонадотропной составляющей стресс становится чрезмерным и может привести к гибели организма. Получены опытные данные, указывающие на действие фертильных факторов (АМГФ, ТБГ и др.), как синтоксинов на уровне гипоталамических структур, которые резко тормозят развитие стрессовой реакции, вплоть до ее прекращения. Это можно понять, если учесть, что организм выполняет две основные функции: функцию выживания, которая поддерживается КПА и функция репродукции, которая поддерживается СПА, работающие в реципрокном режиме [18, 29, 41].

Выброс в момент стрессорного воздействия катехоламинов, активирует иммунную систему, в кровотоке выходят моноциты, нейтрофилы [47], лимфоциты [1]. В дальнейшем – адреналин и кортизол стимулируют миграцию моноцитов [16] и лимфоцитов в органы и ткани, где эти клетки могут понадобиться [21]. В то же время агрессивные нейтрофилы остаются в циркуляции [24] и при повторяющемся стрессе их число продолжает нарастать [34].

Эндогенные медиаторы, полипептиды, цитокины также принимают участие в формировании адаптационных реакций [34]. Они делятся на провоспалительные и противовоспалительные, хотя влияние их более сложное и циклически меняющееся. Так *интерлейкины* (*IL*) 1, 4, 6, 10 относятся к цитокинам, действующим в рамках активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (КПА), а *IL-2, 12* – в рамках активности парасимпатического отдела (СПА) [26]. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов повышается в кровотоке, в органах и тканях, в том числе в головном мозге [23, 63]. Нейроэндокринные и психо-нейро-иммунологические отношения, обеспечивающие адаптационные процессы, находятся под контролем высшей нервной деятельности, головного мозга. Кодирование информации в ДНК подчиняется эволюционному алгоритму, что подтверждается генетическим картированием и секвенированием ДНК. Эти процессы отражаются в подчинении функциональной организации высших отделов головного мозга принципам «золотого сечения» [5]. При стрессовом воздействии, при сравнительно небольшом повышении уровня воспалительных интерлейкинов, происходит активация блуждающего нерва [52, 54]. Стимуляция блуждающего нерва снижает уровень провоспалительных цитокинов, ацетилхолин приводит к ингибированию продукции провоспалительных интерлейкинов *IL-1 $\beta$* , *IL-18* и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (*TNF  $\alpha$* ) макрофагами [16, 39]. Данную связь волокон блуждающего нерва с интерлейкинами называют также «воспалительным рефлексом» [61].

Нейровоспалительная реакция является неотъемлемой частью нормального когнитивного процесса. При стрессе в тканях головного мозга стимулируется секреция: норадреналина, который, действуя через  $\beta$ -адренорецепторы, стимулирует выброс *IL-1 $\beta$* . Кортизолом стимулируется образование медиаторов воспаления (*TNF  $\alpha$* , *IL-6* и *COX-2*), серотонином – *TNF  $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-1 $\alpha$* , *IL-6* [43]. Кроме того, известно об участии мелатонина в секреции цитокинов при стрессе [9]. Данная нейровоспалительная реакция улучшает мозговое кровоснабжение и утилизацию глюкозы, повышают синаптическую пластичность, облегчают запоминание и обучение за счет стимуляции гиппокампзависимых и переднезобных когнитивных процессов [73, 74].

В ответ на стрессорное воздействие в головном мозге активируются и противовоспалительные цитокины (*IL-4*, *IL-10*, *IL-13*). Так трансформирующий фактор роста *TGF  $\beta$ 1* синтезируемый в астроцитах, микроглиальных клетках, нейронах, снижает продукцию медиаторов воспаления – *TNF  $\alpha$* , простагландинов, оксида азота и эйкозаноидов, которые обеспечивают защиту от чрезмерной воспалительной реакции [36, 48] и эндотелиальной дисфункции [12]. Глиальные клетки секретуют еще один противовоспалительный цитокин – *IL-4*, являющийся нейротрофическим фактором и снижающий синтез медиаторов воспаления *IL-1 $\beta$*  и экспрессию *IL-1R1* [50]. Кроме того *IL-1 $\beta$*  и *IL-4* снижает стрессиндуцированные изменения соотношения окислительных и антиоксидантных процессов в головном мозге [6], и органах [18], а также метаболические нарушения [7]. Таким образом, при остром стрессе сохраняется баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [13].

Претерпевает изменения функциональная активность *T-регуляторных* (*Treg*) клеток. *Treg*-клетки это – субпопуляция *T*-клеток, выполняющая жизненно важные функции медиаторов иммунологической

толерантности, а фактор транскрипции *Foxp3* является наиболее характерным и единственным надежным маркером *Treg*-клеток [35]. Большая часть эндогенных *Treg*-клеток продуцируются в нормальном тимусе как функционально отличные, зрелые Т-клетки (естественные *Treg*-клетки), а меньшая часть *Treg*-клеток индуцируются из нативных Т-клеток после их встречи с антигеном на периферии (адаптивные *Treg*-клетки) [58]. Основные особенности *Treg*-клеток: сниженная способность отвечать на сигналы пролиферации и способность ингибировать функции других клеток иммунной системы при непосредственном контакте или опосредованно через секрецию противовоспалительных цитокинов: *IL-10*, *IL-4*, *TGF β1* [29]. *IL-2* также является основным фактором выживания и дифференцировки *Tregs* [37, 68].

Цитокиновые сигналы, безусловно, влияют на развитие *Treg*-клеток в тимусе. Высокие концентрации *TGF β1* увеличивают количество и функциональную активность *Treg*-клеток, а *IL-2* способствует развитию и выработке *Treg*-клеток. Источником *IL-2* служат другие Т-клетки, в том числе, аутореактивные [27]. Естественные *Treg*-клетки могут дифференцироваться в адаптивные под влиянием *IL-10*, а Т-хелперы могут дифференцироваться в *Treg*-клетки под влиянием *TGF β1* или *IL-10* [28].

*Treg*-клетки теряют свою функцию иммуносупрессии при высокой концентрации глюкокортикоидов. Это обусловлено появлением особого рецептора для *TNF* в условиях гиперкортизолеми, ведущую к их пролиферации. Таким образом, *Treg*-клетки, утратив свою иммуносупрессивную функцию, позволяют активироваться КПА. При снижении интенсивности стрессора, концентрация глюкокортикоидов снижается, количество *TGF β1* снижается, *Tregs* прекращают пролиферировать, их функциональная активность восстанавливается [58]. Таким образом, начинают доминировать противовоспалительные факторы, ведущие к активации СПА и торможению воспалительной реакции. При остром (кратковременном) стрессе начинает преобладать популяция *Th2* над *Th-1*.

Т-хелперы 1-го и 2-го типов различаются спектром продуцируемых ими цитокинов. Так, *Th1* продуцируют интерферон гамма (*IFN γ*), являющийся маркером этой субпопуляции Т-хелперных клеток, а также *IL-2*, *TNF α*. Напротив, *Th2* вырабатывают *IL-4* (маркер *Th2* субпопуляции), *IL-5*, *IL-10* и *IL-13* [15, 75].

Дифференцировка клеток *Th1* из общего предшественника Т-хелперов – *Th0* – индуцируется *IL-12*, который синтезируется макрофагами и дендритными клетками в ответ на антигенную стимуляцию. Кроме того, в формировании *Th1*-клеточных клонов принимает участие *IL-18* [20], стимулирующий синтез *IFN-γ*. Клетки *Th2* дифференцируются главным образом под влиянием *IL-4*, который продуцируется базофилами и тучными клетками в ответ на проникновение в ткани аллергенов, а также тимического стромального лимфопоэтина и *IL-33* [10].

Клетки *Th1* играют важную роль в развитии реакций клеточного иммунитета, направленных против вирусных и внутриклеточных патогенов, а также участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа. Клетки *Th2* обеспечивают реакции гуморального иммунитета, поддерживая пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, элиминацию внеклеточных патогенов, участвуют в развитии аллергических реакций немедленного типа и защищают организм от глистных инвазий [4, 46].

Цитокины, вырабатываемые *Th1*- и *Th2*-клеточными клонами, негативно влияют на функциональное состояние противоположных клонов: *IL-2* подавляет пролиферацию лимфоцитов, индуцированную *IL-4*, и наоборот. Цитокины *Th2*, в основном *IL-4* и *IL-10*, угнетают продукцию Т-лимфоцитами *IL-2* и экспрессию рецепторов *IL-2* на Т- и В-лимфоцитах и естественных киллерных клетках. *IFN γ* блокирует индукцию синтеза антител класса *IgE*, экспрессию рецепторов *IgE* и отменяет подавление функции цитотоксических лимфоцитов, вызванное *IL-4* [15].

У мышей подверженных стрессу определялся высокий уровень продукции *IL-4*, *IL-6* и низкий уровень *IFN-γ* – характерные для *Th2*. У неподверженных стрессу мышей определялся высокий уровень *IFN γ* и *IL-2* и характеризовались низким уровнем продукции *IL-4* и *IL-10* характерного для *Th1* [54]. У мышей с высоким уровнем *Th2* имели когнитивный дефицит по сравнению с мышами, имеющими преобладание *Th-1* [50]. Аналогичные результаты получены у офисных работников [8, 49]. Данный цитокиновый статус, именуемый как стерильное воспаление, провоцирует развитие дисметаболических заболеваний [4, 31, 55, 57]. Острое воздействие стресса сопровождалось повышением концентраций *IL-1β*, и растворимых *ICAM-1* в плазме, что может способствовать развитию ишемической болезни сердца и иммунологических нарушений [38].

ДГЭА способен повышать синтез таких цитокинов, как *IL-2* [52], *TNF-α* [33, 61], *IFN-γ* [63], и *IGF-I* – иммунореактивный инсулиноподобный ростовой фактор-I [63], а снижает *IL-1β*, *IL-6* [24, 37, 66, 71] *IL-10* [40], способен стимулировать естественные киллеры (NK-клетки) к восстановлению цитотоксической функции сосудистого эндотелиального ростового фактора (*VEGF*) [45]. Данный фактор играет важную роль в ангиогенезе, и его дефицит является одной из причин патологии сосудов головного мозга. В частности, снижение продукции *VEGF* NK-клетками регистрируется при болезни Альцгеймера [62]. Следовательно, ДГЭА, угнетая *Th2*-ответ, стимулирует *Th-1* ответ, снижает стресс индуцированные нарушения иммунной системы и стрессиндуцированную когнитивную дисфункцию. Содержание ДГЭА в крови человека после 75 лет, снижено более чем на 50%, по сравнению с его концентрацией у двадцатилетних мужчин [44, 67]. Поэтому снижение сывороточного уровня ДГЭА в пожилом возрасте считается

одной из причин усиления продукции иммуносупрессорных цитокинов – *IL4* и *IL-5* [69]. С этой точки зрения дефицит ДГЭА может быть причастен к патогенезу заболеваний, ассоциированных с высокой активностью *Th2* клеток [72]. Известно, что введение ДГЭА приводило к нормализации повышенного уровня *IgE* [66]. Результаты исследований позволили выявить механизмы снижения стрессорной устойчивости и адаптационных резервов у пожилых людей [56].

**Заключение.** Таким образом, приспособление организма к острому стрессу, осуществляется с помощью механизмов адаптации в виде КПА (сопровождающихся повышением АКТП, кортизола), СПА – с увеличением ДГЭА, фертильных факторов. Иммунная система находится в балансе за счет: ДГЭА, повышения числа *Treg*, преобладания *Th2* над *Th1* ответом. В условиях острого стресса цитокиновые маркеры иммунного ответа представлены – повышением цитокина характерного для *Th2* – *IL-4*, и снижением цитокинов *Th1* – *IFN γ*, *IL-2*. Кроме того низкая концентрация *IL-2* свидетельствует об отсутствии супрессирующей функции *Treg*, и опосредованном кортизолом выбросе провоспалительных цитокинов – *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*.

Констатирована имеющаяся общность патогенетических механизмов, обусловленных соответствующей динамикой ферментов и гормонов, обеспечивающих взаимоотношения КПА и СПА, при остром стрессе и различных соматических заболеваниях.

Имеющиеся сведения о повышении уровня провоспалительных цитокинов при остром стрессе (воспалительный рефлекс), о прогрессировании эндотелиальной дисфункции – позволяют сделать вывод о значимости острого стресса, как вероятного фактора последующего развития заболеваний внутренних органов (трактуемых как психосоматические заболевания). Показана их зависимость от состояния психо-нейро-иммунных механизмов СПА и КПА.

Это обуславливает необходимость дальнейшего поиска специфических маркеров последующего развития психосоматических заболеваний после острого стресса, минуя развития хронического стресса, то есть переход от соматоформных к психосоматическим заболеваниям [22]. Это подтверждает также значимость углубленного изучения молекулярно-клеточных механизмов развития психических заболеваний [2, 3]

### Литература

1. Авакян А.Р. Витаминно-ферментная иммуномодуляция при остром холодном стрессе: дис. к.м.н. Курск: Курс. гос. мед. ун-т МЗ РФ, 2005.
2. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клинико-иммунологические исследования при пограничных психических расстройствах: проблемы и решения // Вестник РАМН. 1999. №7. С. 12.
3. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 256 с.
4. Булгакова О.С. Иммуниет и различные стадии стрессорного воздействия // Успехи современного естествознания. 2011. №4. С. 31–35.
5. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначи и «Золотое сечение» в патофизиологии и экспериментальной магнитобиологии: Монография. Москва, 2007. Сер. Серия монографий. Т. 4.
6. Калинин Л.С. Цитокины в регуляции окислительных и антиоксидантных процессов в структурах головного мозга у крыс при остром эмоциональном стрессе: дис... к.м.н. Науч.-исслед. ин-т нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2012.
7. Калинин Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Сравнительный анализ действия про и противовоспалительных цитокинов на содержание глюкозы в крови крыс с разной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т. 44, №1.
8. Калинин Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, №10. С. 426–429.
9. Калинин Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, №11. С. 569–573.
10. Кетлинский С.А. Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
11. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3–4. С. 5–9.
12. Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // Физиология человека. 2014. Т.40, №2. С. 123–136.
13. Латушин Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе. Челябинск, 2010.

14. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Педиатр. 2018. Т. 9, №6. С. 57–62
15. Макарьков А.И. Особенности T-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, №5. С. 10–16.
16. Мальшева Е. В. Репрограммирование клеточных ответов макрофагов: новая стратегия управления воспалительным процессом: дис... к.м.н. ГОУВПО "Московская медицинская академия", 2007.
17. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 15–17.
18. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калинин Л.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, №9. С. 244–247.
19. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология. 2015. Т. 36, №5.
20. Потапнев М. П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе // Здравоохранение. 2014. №5. С. 18–27.
21. Прохоренко И. О., Германова В. Н., Сергеев О. С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2017. Т. 25. №1. С. 82–90.
22. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография / Олейникова М.М. [и др.] Тула, 2003. 120 с.
23. Пухальский А. Л., Шмарина Г. В., Алёшкин В. А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: патогенез и факторы риска // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69. №. 5-6.
24. Сергеев О. С., Германова В. Н., Сухачев П. А. Стресс и состояние иммунной системы у лиц старшей возрастной группы: миниобзор // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. 2017. С. 415–428.
25. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Морфо-функциональные проявления острого респираторного дистресс-синдрома и его коррекция СВЧ-излучением в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-58 URL:<http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5026
26. Троицкий М. С., Токарев А. Р., Гладких П. Г. Возможности коррекции психоэмоционального стресса (краткий обзор литературы). В сборнике «Перспективы вузовской науки», 2016. С. 66–77.
27. Тучина О.П., Сидорова М.В., Туркин А.В., Швайко Д.А., Шалагинова И.Г., Ваколук И.А. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели посттравматического стрессового расстройства // Гены и Клетки. 2018. Т. 13, № 2. С. 47–55.
28. Фрейдлин И. С. Регуляторные T-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7. №4.
29. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf> (дата обращения: 05.05.2015). DOI: 10.12737/11204
30. Хадарцев А. А., Фудин Н. А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №. 3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/ 13378
31. Chen G. Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // Nature Reviews Immunology. 2010. Т. 10. №12. С. 826.
32. Corsini E. Age-related decline in RACK-1 expression in human leukocytes is correlated to plasma levels of dehydroepiandrosterone // Journal of leukocyte biology. 2005. Т. 77. №2. С. 247–256.
33. D'Elia R. V. Targeting the “cytokine storm” for therapeutic benefit // Clin. Vaccine Immunol. 2013. Т. 20. №3. С. 319–327.
34. Dhabhar F. S. Stress-induced redistribution of immune cells—From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones—Curt Richter Award Winner // Psychoneuroendocrinology. 2012. Т. 37. №9. С. 1345-1368.
35. Fontenot J. D., Rudensky A. Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3 // Nature immunology. 2005. Т. 6. №4. С. 331.
36. García-Bueno B., Caso J. R., Leza J. C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2008. Т. 32. №6. С. 1136-1151.



37. Hazeldine J., Arlt W., Lord J. M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010. T. 120. №2-3. C. 127–136.
38. Heinz A. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease // *Psychopharmacology*. 2003. T. 165. №2. C. 111–117.
39. Hosoi T. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion // *Autonomic neuroscience*. 2005. T. 120. №1-2. C. 104–107.
40. Insera P. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1998. T. 218. №1. C. 76–82.
41. Irwin M. R., Cole S. W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems // *Nature Reviews Immunology*. 2011. T. 11. № 9. C. 625.
42. James K. IL-6, DHEA and the ageing process // *Mechanisms of ageing and development*. 1997. T. 93. №1-3. C. 15–24.
43. Kolodziejczak M. Serotonin modulates developmental microglia via 5-HT<sub>2B</sub> receptors: potential implication during synaptic refinement of retinogeniculate projections // *ACS chemical neuroscience*. 2015. T. 6. № 7. C. 1219–1230.
44. Labrie F. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. T. 82. №8. C. 2396–2402.
45. Liu Y. Y. Effects of 7-oxo-DHEA treatment on the immunoreactivity of BALB/c mice subjected to chronic mild stress // *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*. 2003. T. 38. № 12. C. 881–884.
46. Mai J., Wang H., Yang X. F. T helper 17 cells interplay with CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> Tregs in regulation of inflammations and autoimmune diseases // *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2010. T. 15. C. 986.
47. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nature reviews immunology*. 2011. T. 11. № 8. C. 519.
48. Mathieu P. The more you have, the less you get: the functional role of inflammation on neuronal differentiation of endogenous and transplanted neural stem cells in the adult brain // *Journal of neurochemistry*. 2010. T. 112. № 6. C. 1368–1385.
49. Miyazaki T. Association between perceived social support and Th1 dominance // *Biological psychology*. 2005. T. 70. №1. C. 30–37.
50. Nolan Y. Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus // *Journal of Biological Chemistry*. 2005. T. 280. № 10. C. 9354–9362.
51. Okabe T. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995. T. 80. №10. C. 2993–2996.
52. Olshansky B. Vagus nerve modulation of inflammation: cardiovascular implications // *Trends in cardiovascular medicine*. 2016. T. 26. №1. C. 1–11.
53. Palumbo M. L. Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure // *Journal of neuroimmunology*. 2010. T. 218. №1-2. C. 12–20.
54. Pavlov V. A., Tracey K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism // *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. T. 8. №12. C. 743.
55. Piccinini A. M., Midwood K. S. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling // *Mediators of inflammation*. 2010. T. 2010.
56. Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. New approaches to cognitive disorder treatment in armed conflict participants // *Military Psychiatry: New Development*, Dennis G, Stanton, Lawrence R, Castaneda, editors. Nova Publishers. 2010. C. 224–228.
57. Rock K. L. The sterile inflammatory response // *Annual review of immunology*. 2009. T. 28. C. 321–342.
58. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // *Nature immunology*. 2005. T. 6. № 4. C. 345.
59. Schifitto G. Autonomic Performance and Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in HIV-1-Infected Individuals: Relationship to TH1 and TH2 Cytokine Profile // *Archives of neurology*. 2000. T. 57. № 7. C. 1027-1032.
60. Solerte S. B. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate // *European journal of Endocrinology*. 2005. T. 152. № 5. C. 703–712.
61. Solerte S. B. Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. T. 84. №9. C. 3260–3267.

62. Solerte S. B. Overproduction of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000. T. 917. №. 1. C. 331–340.
63. Sorrells S. F. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation // *Neuron*. 2009. T. 64. №. 1. C. 33–39.
64. Sternberg E. M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens // *Nature Reviews Immunology*. 2006. T. 6. №. 4. C. 318.
65. Straub R. H., Schölmerich J., Zietz B. Replacement therapy with DHEA plus corticosteroids in patients with chronic inflammatory diseases—substitutes of adrenal and sex hormones // *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2000. T. 59. №. 2. C. 108–118.
66. Sudo N., Yu X. N., Kubo C. Dehydroepiandrosterone attenuates the spontaneous elevation of serum IgE level in NC/Nga mice // *Immunology Letters*. 2001. T. 79. №. 3. C. 177–179.
67. Šulcová J. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects // *Journal of Endocrinology*. 1997. T. 154. №. 1. C. 57–62.
68. Suzuki T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) // *Clinical & Experimental Immunology*. 1995. T. 99. №. 2. C. 251–255.
69. Weksler M. E. Immune senescence and adrenal steroids: immune dysregulation and the action of dehydroepiandrosterone (DHEA) in old animals // *European journal of clinical pharmacology*. 1993. T. 45. №1. C. S21-S23.
70. Weksler M. E., Hütteroth T. H. Impaired lymphocyte function in aged humans // *The Journal of clinical investigation*. 1974. T. 53. №. 1. C. 99–104.
71. Wohleb E. S. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior // *Frontiers in neuroscience*. 2015. T. 8. C.447.
72. Yang B. C. Exogenous dehydroepiandrosterone modified the expression of T helper-related cytokines in NZB/NZW F1 mice // *Immunological investigations*. 1998. T. 27. №. 4-5. C. 291–302
73. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain, behavior, and immunity*. 2011. T. 25. №. 2. C. 181–213.
74. Yuen E. Y. Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. T. 106. №. 33. C. 14075–14079.
75. Zelenay S., e Sousa C. R. Adaptive immunity after cell death // *Trends in immunology*. 2013. T. 34. №. 7. C. 329–335.

## References

1. Avakjan AR. Vitaminno-fermentnaja immunomoduljacija pri ostrom holodovom stresse [dissertation] [Vitamin-enzyme immunomodulation during acute cold stress]. Kursk: Kurs. gos. med. un-t MZ RF; 2005. Russian.
2. Aleksandrovsij JuA, Chehonin VP. Kliniko-immunologicheskie issledovanija pri pograničnyh psihicheskikh rasstrojstvah [Clinical and immunological studies in borderline mental disorders: problems and solutions]: problemy i reshenija. Vestnik RAMN. 1999;7:12. Russian.
3. Aleksandrovsij JuA, Chehonin VP. Klinicheskaja imunologija pograničnyh psihicheskikh rasstrojstv [Clinical immunology of borderline mental disorders]. M.: GJeOTAR-Media; 2005. Russian.
4. Bulgakova OS. Immunitet i različnye stadii stressornogo vozdejstvija [Immunity and various stages of stress exposure]. Uspěhi sovremennogo estestvoznanija. 2011;4:31-5. Russian.
5. Isaeva NM, Subbotina TI, Hadarcev AA, Jashin AA. Kod Fibonachi i «Zolotoe seče-nie» v patofiziologii i jeksperimental'noj magnitobiologii [Fibonacci code and the “Golden Section” in pathophysiology and experimental magnetobiology]: Monografija. Moskva; 2007. Ser. Serija monografij. T. 4. Russian.
6. Kalinichenko LS. Citokiny v reguljácii okislitel'nyh i antioksidantnyh processov v strukturah golovnogogo mozga u krys pri ostrom jemocional'nom stresse [Cytokines in the regulation of oxidative and antioxidant processes in the structures of the brain in rats with acute emotional stress] [dissertation]. Nauch.-issled. in-t normal'noj fiziologii im. PK Anohina RAMN; 2012. Russian.
7. Kalinichenko LS, Koplík EV, Percov SS. Sravnitel'nyj analiz dejstvija pro i protivovospalitel'nyh citokinov na sodержanie gljukozy v krovi krys s raznoj prognosticheskoj ustojčivost'ju k jemocional'nomu stress. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija [Comparative analysis of the action of pro and anti-inflammatory cytokines on glucose in the blood of rats with different prognostic resistance to emotional stress]. Nauka. 2011;44(1). Russian.
8. Kalinichenko LS, Koplík EV, Percov SS. Citokinovyj profil' perifericheskoj krovi u krys s raznymi povedenčeskimi karakteristikami pri ostrom jemocional'nom stresse [Cytokine profile of peripheral blood in rats with different behavioral characteristics under acute emotional stress]. Bjuulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013;156(10):426-9. Russian.

9. Kalinichenko LS, Percov SS, Koplík EV. Vlijanie melatonina na citokinovyj profil' syvorotki krovi u krysa s raznymi parametrami povedenija pri ostrom jemocional'nom stresse [The effect of melatonin on the cytokine profile of blood serum in rats with different behavioral parameters under acute emotional stress]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013;156(11):569-73. Russian.
10. Ketlinskij SA, Simbircev AS. Citokiny [Cytokines]. SPb.: Foliant; 2008. Russian.
11. Kidalov VN, Hadarcev AA. Sanogenez i sanogennye reakcii jeritrona. Problemy mediciny i obshhee predstavlenie o sanogeneze [Sanogenesis and erythron sanogenic reactions. Problems of medicine and a general idea of sanogenesis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2005;3–4:5-9. Russian.
12. Kozlova MA. Kortizol kak marker stressa [Cortisol as a marker of stress]. Fiziologija cheloveka. 2014;40(2):123-36. Russian.
13. Latjushin JaV. Zakonomernosti molekularno-kletochnyh adaptacionnyh processov v sisteme krovi pri ostrom i hronicheskom gipokineticheskom stresse [Latyushin Regularities of molecular cell adaptation processes in the blood system during acute and chronic hypokinetic stress]. Cheljabinsk; 2010. Russian.
14. Lopatin ZV, Vasilenko VS, Karpovskaja EB. Rol' povrezhdajushhh jendotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenaprjazhenija u sportsmenov igrovyh vidov sporta [The role of endothelium-damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy overvoltage in athletes playing sports]. Pediatr. 2018;9(6):57-62 Russian.
15. Makarkov AI. Osobennosti T-kletochnoj immunoreguljacji pri nevnashivanii beremennosti: jevoljucija paradig [Features of T-cell immunoregulation in case of miscarriage: the evolution of a paradigm]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2012;12(5):10-6. Russian.
16. Malysheva E.. Reprogrammirovanie kletochnyh otvetov makrofagov: novaja strategija upravlenija vospalitel'nym processom [Reprogramming of cellular responses of macrophages: a new strategy for controlling the inflammatory process] [dissertation]. GOUVPO "Moskovskaja medicinskaja akademija"; 2007. Russian.
17. Morozov VN, Hadarcev AA. K sovremennoj traktovke mehanizmov stressa [To the modern interpretation of the mechanisms of stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;1:15-7. Russian.
18. Percov SS, Koplík EV, Kalinichenko LS. Sravnitel'nyj analiz dejstvija citokinov na sostojanie timusa, nadpochechnikov i slezenki u krysa s raznymi povedencheskimi harakteristikami [Comparative analysis of the effect of cytokines on the state of the thymus, adrenal glands and spleen in rats with different behavioral characteristics]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2010;150(9):244-7. Russian.
19. Potapnev MP. Immunnye mehanizmy steril'nogo vospaleniya [Immune mechanisms of sterile inflammation]. Immunologija. 2015;36(5). Russian.
20. Potapnjov M P. Molekuljarnye aspekty raspoznavanija v immunnom i vospalitel'nom otvet [Molecular aspects of recognition in the immune and inflammatory response]. Zdravoohranenie. 2014;5:18-27. Russian.
21. Prohorenko I, Germanova VN, Sergeev OS. Stress i sostojanie immunnoj sistemy v norme i patologii. Kratkij obzor literatury [Stress and the state of the immune system in health and disease. A brief review of the literature]. Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": rehabilitacija, vrach i zdorov'e. 2017;25(1):82-90. Russian.
22. Olejnikova MPsihosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v rehabilitologii (diagnostika i korrekcija) [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitology (diagnosis and correction)]: Monografija. Tula; 2003. Russian.
23. Puhalskij AL, Shmarina GV, Aljoshkin VA. Immunologicheskie narusheniya i kognitivnyj deficit pri stresse i fiziologicheskom starenii. Chast' I: patogenez i faktory riska [immunological disorders and cognitive deficit under stress and physiological aging. Part I: pathogenesis and risk factors]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2014;69(5-6). Russian.
24. Sergeev OS, Germanova VN, Suhachev PA. Stress i sostojanie immunnoj sistemy u lic starshej vozrastnoj grupy: miniobzor [Stress and the state of the immune system in the older age group: a mini-review]. Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii. 2017;415-28. Russian.
25. Terehov IV, Hadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Morfo-funkcional'nye projavleniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma i ego korrekcija SVCh-izlucheniem v jeksperimente [Morphological and functional manifestations of acute respiratory distress syndrome and its correction by microwave radiation in the experiment]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 June 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from:<http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf>. DOI: 10.12737/5026
26. Troickij MS, Tokarev AR, Gladkih PG. Vozmozhnosti korrekcii psihojemocional'nogo stressa (kratkij obzor literatury) [Possibilities for the correction of psycho-emotional stress (a short review of the literature)]. V sbornike «Perspektivy vuzovskoj nau-ki»; 2016. Russian.
27. Tuchina OP, Sidorova MV, Turkin AV, Shvajko DA, Shalaginova IG, Vakoljuk IA. Molekuljarnye mehanizmy iniciacii i razvitija nejrovospaleniya v modeli posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva [Molecular mechanisms of initiation and development of neuroinflammation in the model of post-traumatic stress disorder]. Geny i Kletki. 2018;13(2):47-55. Russian.
28. Frejdlin IS. Reguljatornye T-kletki: proishozhdenie i funkcii [Regulatory T-cells: origin and functions]. Medicinskaja immunologija. 2005;7(4). Russian.

29. Fudin NA, Hadarcev AA, Nesmejanov AA. Vozmozhnosti aktivacii mitohondrial'noj ak-tivnosti u sportsmenov meksidolom [Possibilities of mitochondrial activity activation in athletes by mexidol]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 May 05];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf>. DOI: 10.12737/11204
30. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihojemocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osno-vy i vozmozhnosti korekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378
31. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*. 2010;1(12):826.
32. Corsini E. Age-related decline in RACK-1 expression in human leukocytes is correlated to plasma levels of dehydroepiandrosterone. *Journal of leukocyte biology*. 2005;77(2):247-56.
33. D'Elia RV. Targeting the “cytokine storm” for therapeutic benefit. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013;20(3):319-327.
34. Dhabhar FS. Stress-induced redistribution of immune cells—From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones—Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1345-68.
35. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nature immunology*. 2005;6(4):331.
36. García-Bueno B, Caso JR, Leza J. C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(6):1136-51.
37. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;120(2-3):127-36.
38. Heinz A. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology*. 2003;165(2):111-7.
39. Hosoi T. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. *Autonomic neuroscience*. 2005;120(1-2):104-7.
40. Insera P. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1998;218(1):76-82.
41. Irwin MR, Cole S. W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):625.
42. James K. IL-6, DHEA and the ageing process. *Mechanisms of ageing and development*. 1997;93(1-3):15-24.
43. Kolodziejczak M. Serotonin modulates developmental microglia via 5-HT2B receptors: potential implication during synaptic refinement of retinogeniculate projections. *ACS chemical neuroscience*. 2015;6(7):1219-30.
44. Labrie F. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2396-402.
45. Liu YY. Effects of 7-oxo-DHEA treatment on the immunoreactivity of BALB/c mice subjected to chronic mild stress. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*. 2003;38(12):881-4.
46. Mai J, Wang H, Yang XF. T helper 17 cells interplay with CD4+ CD25highFoxp3+ Tregs in regulation of inflammations and autoimmune diseases. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2010;15:986.
47. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews immunology*. 2011;11(8):519.
48. Mathieu P. The more you have, the less you get: the functional role of inflammation on neuronal differentiation of endogenous and transplanted neural stem cells in the adult brain. *Journal of neurochemistry*. 2010;112(6):1368-85.
49. Miyazaki T. Association between perceived social support and Th1 dominance. *Biological psychology*. 2005;70(1):30-7.
50. Nolan Y. Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(10):9354-62.
51. Okabe T. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(10):2993-6.
52. Olshansky B. Vagus nerve modulation of inflammation: cardiovascular implications. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(1):1-11.
53. Palumbo M. Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure. *Journal of neuroimmunology*. 2010;218(1-2):12-20.

54. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):743.
55. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signaling. *Mediators of inflammation*. 2010;2010.
56. Pukhalsky A, Shmarina G, Alioshkin V. New approaches to cognitive disorder treatment in armed conflict participants. *Military Psychiatry: New Development*, Dennis G, Stanton, Lawrence R, Castaneda, editors. Nova Publishers. 2010:224-8.
57. Rock KL. The sterile inflammatory response. *Annual review of immunology*. 2009;28:321-42.
58. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nature immunology*. 2005;6(4):345.
59. Schifitto G. Autonomic Performance and Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in HIV-1-Infected Individuals: Relationship to TH1 and TH2 Cytokine Profile. *Archives of neurology*. 2000;57(7):1027-32.
60. Solerte B. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate. *European journal of Endocrinology*. 2005;152(5):703-12.
61. Solerte SB. Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(9):3260-7.
62. Solerte SB. Overproduction of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;917(1):331-40.
63. Sorrells SF. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron*. 2009;64(1):3-39.
64. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(4):318.
65. Straub RH, Schölmerich J, Zietz B. Replacement therapy with DHEA plus corticosteroids in patients with chronic inflammatory diseases—substitutes of adrenal and sex hormones. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2000;59(2):108-8.
66. Sudo N, Yu XN, Kubo C. Dehydroepiandrosterone attenuates the spontaneous elevation of serum IgE level in NC/Nga mice. *Immunology Letters*. 2001;79(3):177-9.
67. Šulcová J. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *Journal of Endocrinology*. 1997;154(1):57-62.
68. Suzuki T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical & Experimental Immunology*. 1995;99(2):251-5.
69. Weksler ME. Immune senescence and adrenal steroids: immune dysregulation and the action of dehydroepiandrosterone (DHEA) in old animals. *European journal of clinical pharmacology*. 1993;45(1):S21-3.
70. Weksler M, Hütteroth TH. Impaired lymphocyte function in aged humans. *The Journal of clinical investigation*. 1974;53(1):99-104.
71. Wohleb ES. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Frontiers in neuroscience*. 2015;8:447.
72. Yang BC. Exogenous dehydroepiandrosterone modified the expression of T helper-related cytokines in NZB/NZW F1 mice. *Immunological investigations*. 1998;27(4-5):291-302.
73. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(2):181-213.
74. Yuen EY. Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(33):14075-9.
75. Zelenay S, e Sousa R. Adaptive immunity after cell death. *Trends in immunology*. 2013;34(7):329-35.

---

**Библиографическая ссылка:**

Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf> (дата обращения: 18.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469. \*

**Bibliographic reference:**

Tokarev AR. Neiro-citokinovye mehanizmy ostrogo stressa (obzor literatury) [Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 June 18];1 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>