

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, №4, 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.

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

Дата выхода в свет: 02.09.2019

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 "Пропедевтика 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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

| | |
|---|----|
| ФАДЕЕВА Т.С., ГЕЙМЕРЛИНГ В.Э., ЮДИНА А.С. РОЛЬ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ТЕЧЕНИИ РОДОВ И РАННЕГО ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА | 7 |
| FADEEVA T.S., GEYMERLING V.E., YUDINA A.S. THE ROLE OF THE DEGREE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA DURING CHILDBIRTH AND EARLY POSTBIRTH PERIOD | |
| БАДАКВА Т.Л., ОРУНОВ А.И. ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ТРАВМ (описание клинического случая из практики) | 13 |
| BADAKVA T.L., ORUNOV A.I. TREATMENT OF COMBINED INJURIES (description of a clinical case from practice) | |
| ГУСАК Ю.К., РИЩУК С.В., ТАРАСОВ В.Н., ГУСАК В.Н. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА. ПОИСКИ ОПТИМАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ В ИХ ТЕРАПИИ. ЗАЩИТА ИЛИ НАПАДЕНИЕ? (обзор литературы) | 22 |
| GUSAK Yu.K., RISCHUK S.V., TARASOV V.N., GUSAK V.N. INFECTIOUS DISEASES OF THE VAGINA. SEARCHING FOR AN OPTIMAL SOLUTION IN THEIR THERAPY, PROTECTION OR ATTACK? (literature review) | |
| ЧЕХОЕВА А.Н., ГАБАРАЕВ Г.М., БАРОЕВА М.Д. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ (обзор литературы) | 41 |
| ЧЕХОЕВА А.Н., ГАБАРАЕВ Г.М., БАРОЕВА М.Д. CLINICO-DIAGNOSTIC ASPECTS AND TREATMENT TACTICS OF HYPERPLASTIC ENDOMETRY PROCESSES WITH MODERN POSITIONS (literature review) | |
| КОМИССАРОВА О.В., ДОРОХОВ Е.В. ОСОБЕННОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА | 50 |
| KOMISSAROVA O.V., DOROKHOV E.V. FEATURES OF THE ACTIVITIES OF STRESS-IMPLEMENTING SYSTEMS OF CHILDREN OF YOUNGER SCHOOL AGE | |
| МОИСЕЕВА Н.С., КУНИН А.А., ХАРИТОНОВ Д.Ю., ПОДОПРИГОРА А.В. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ПОЛЕМ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВТОРИЧНОГО КАРИЕСА ЗУБОВ | 58 |
| MOISEEVA N.S., KUNIN A.A., KHARITONOV D.Yu., PODOPRIGORA A.V. CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF FILLING MATERIALS MODIFIED BY ELECTROMAGNETIC FIELD TO IMPROVE THE QUALITY OF TREATMENT AND PREVENTION OF SECONDARY TEETH CARIES | |
| ЦАХИЛОВА С.Г., АКУЛЕНКО Л.В., САКВАРЕЛИДЗЕ Н.Ю., ДЗАНСОЛОВА А.В., ЗЫКОВА А.С., МОРГОВА А.А., ХАДЖИМБА Д.Р. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ | 63 |
| TSAKHILOVA S.G., AKULENKO L.V., SAKVARELIDZE N.Yu., DZANSOLOVA A.V., ZYKOVA A.S., MORGEOVA A.A., KHADJIMBA D.R. FORECASTING DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA BASED ON CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS | |
| ЛЕВАШОВА О.А., ЗОЛКОРНЯЕВ И.Г. ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ИНТЕНСИВНОСТИ ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ | 70 |

LEVASHOVA O.A., ZOLKORNYAEV I.G.

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF ENDOTHELIN-1, C-REACTIVE PROTEIN AND INTENSITY ENDOTHELIUM DESQUAMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE SHARP PERIOD

ГОНТАРЕВ С.Н., ГОНТАРЕВА И.С., МОСТАФА ЯСИН, КОТЕНЕВА Л.П.

ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН СТАРООСКОЛЬСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА

GONTAREV S.N., GONTAREVA I.S., MOSTAFA YASIN, KOTENEVA L.P.

FREQUENCY OF TEETH CARIES IN PREGNANT WOMEN IN THE STAROOSKOL URBAN DISTRICT

75

СУДНИЦЫН А.С., МЕНЩИКОВА Т.И., ЩУРОВА Е.Н.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ (случай из практики)

SUDNITSYN A.S., MENSHIKOVA T.I., SHCHUROVA E.N.

COMPLEX ESTIMATION OF THE STRUCTURE OF BONE AND SOFT TISSUES IN A PATIENT WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE BONES OF THE BACK FOOT AT THE PREOPERATION STAGE (case from practice)

79

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PROPHYLACTIC MEDICINE

НЕСМЕЯНОВ А.А., ОВЧИННИКОВ В.П., ФЕТИСОВА С.Л.

ПИТЕРБАКЕТ КАК МЕТОД ОЗДОРОВЛЕНИЯ И ФИЗИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (краткий обзор литературы)

NESMEYANOV A.A., OVCHINNIKOV V.P., FETISOVA S.L.

METHODOLOGY OF PRIMARY EDUCATION OF PRESCHOOL AGE CHILDREN THE FUNDAMENTALS OF BASKETBALL WITH SPORTS GAMES MINI- PITERBASKET (short literature review)

85

ХАДАРЦЕВ А.А., ПАНАРИН В.М., КАШИНЦЕВА Л.В., МАСЛОВА А.А., МИТЮШКИНА О.А.

К ПРОБЛЕМЕ ОЦЕНКИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА В РОССИИ

KHADARTSEV A.A., PANARIN V.M., KASHINTSEVA L.V., MASLOVA A.A., MITYUSHKINA O.A.

TO THE PROBLEM OF THE ASSESSMENT OF INDUSTRIAL INJURY IN RUSSIA

90

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

ХАДАРЦЕВ А.А., СУХИХ Г.Т., ВОЛОЧАЕВА М.В., ПЛАТОНОВ В.В., ДУНАЕВА И.В.
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЯТРЫШНИКА ПЯТНИСТОГО (*orchismaculatel*, семейство орхидных)

KHADARTSEV A.A., SUKHIKH G.T., VOLOCHAEVA M.V., PLATONOV V.V., DUNAEVA I.V.

CHROMATO-MASS SPECTROMETRY OF ORCHIS MACULATA ETHANOL EXTRACT (*orchismaculatel*, orchid family)

102

МОСКВИН С.В., ЧЕРНОВА Н.И.

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ (обзор литературы)

MOSKVIN S.V., CHERNOVA N.I.

LASER THERAPY FOR HERVES VIRUS INFECTIONS (literature review)

122

НОХСОРОВА М.А., БОРИСОВА Н.В., АММОСОВА А.М.

ВОЗМОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

NOKHSOROVA M.A., BORISOVA N.V., AMMOSOVA A.M.

POSSIBILITY OF DIAGNOSTICS UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA USING BIOLOGICAL MARKERS

138

БУДАЙЧИЕВ Г.М.-А., ДОМЕНЮК Д.А.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ДЕСНЫ КРЫС ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

BUDAYCHIEV G.M.-A., DOMENYUK D.A.

ULTRASTRUCTURAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EPITELIA STRUCTURE

144

| | |
|--|-----|
| OF THE RAT'S GUM UNDER INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES | |
| ТОКАРЕВА С.В., ТОКАРЕВ А.Р., ПАНЬШИНА М.В. | |
| СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ЛЮДЕЙ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ (обзор литературы) | 152 |
| ТОКАРЕВА S.V., ТОКАРЕВ A.R., PANSHINA M.V. | |
| METHODS TO IDENTIFY CARDIOMETABOLIC RISK IN PEOPLE WITH VISCERAL OBESITY AND THE POSSIBILITIES OF ITS COMPLEX CORRECTION BY METHODS OF LASER RADIATION AND TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION (literature review) | |
| СВЕТЛОВА С.Ю., ДРОНОВА Е.В., НАУМОВА Э.М. | |
| РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ, КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ (обзор литературы) | 168 |
| SVETLOVA S.Y., DRONOVA E.V., NAUMOVA E.M. | |
| REGIONAL FEATURES OF HUMIC ACIDS AS THE MEDICINAL RAW MATERIALS (literature review) | |
| ХРОМУШИН В.А., ИВАНОВ Д.В., ТОКАРЕВА С.В. | |
| АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ СИСТЕМАХ (краткий обзор литературы) | 177 |
| KHROMUSHIN V.A., IVANOV D.V., TOKAREVA S.V. | |
| ALTERNATIVE EFFECTS IN SELF-ORGANIZING SYSTEMS (short literature review) | |
| ХАДАРЦЕВА К.А., СУББОТИНА Т.И., ПАНЬШИНА М.В., КРЫЛОВ А.Ю., ПИТИН П.А. | |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALK/C | 183 |
| KHADARTSEVA K.A., SUBBOTINA T.I., PANSHINA M.V., KRYLOV A.YU., PITIN P.A. | |
| EXPERIMENTAL MODELING OF INCREASING THE UTERINE CONTRACTILITY IN PREGNANT MICE BALK/C LINE | |
| ТРОИЦКИЙ М.С., КУПЕЕВ Р.В. | |
| СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТАНАКАНА И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ (краткое сообщение) | 188 |
| TROITSKY M.S., KUPEEV R.V. | |
| SYNERGETIC EFFECTS OF TANAKAN AND TRANSCANIAL ELECTROSTIMULATION AT COMORBID PATHOLOGY (short message) | |
| БЕЛЯЕВА Е.А., КУПЕЕВ Р.В., ХАДАРЦЕВ А.А. | |
| ЛАЗЕРОФОРЕЗ СУСТАМОЛА ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ (краткое сообщение) | 192 |
| BELYAeva E.A., KUPEEV R.V., KHADARTSEV A.A. | |
| LASER PHORESIS OF SUSTAMOL IN GOUTY ARTHRITIS (brief report) | |
| ГАДИЕВА В.А., БРИН В.Б. | |
| СОДЕРЖАНИЕ АМИНОТИОЛОВ У КРЫС С ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С РТУТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ | 197 |
| GADIEVA V.A., BRIN V.B. | |
| CONTENT OF AMINOTHIOOLS IN RATS WITH ISCHEMIA-REPERFUSION KIDNEY DAMAGE IN COMBINATION WITH MERCURY NEPHROPATHY | |
| ЛОБАНОВ А.А., КОЧКИН Р.А., АНДРОНОВ С.В., ПОПОВ А.И., ПРОТАСОВА И.В., ЛОБАНОВА Л.П., БИЧКАЕВА Ф.А., БОГДАНОВА Е.Н., КОБЕЛЬКОВА И.В. | |
| ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОГРАФИИ ЛИЦА И КИСТЕЙ РУК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ АРКТИКИ | 203 |
| LOBANOV A.A., KOCHKIN R.A., ANDRONOV S.V., POPOV A.I., PROTASOVA I.V., LOBANOVA L.P., BICHKAEV F.A., BOGDANOVA E.N., KOBELKOVA I.V. | |
| APPLICATION OF FACE AND HANDS THERMOGRAPHY FOR DIAGNOSTICS OF ADAPTATION DAMAGE TO ARCTIC CONDITIONS | |
| ГОЛОБОРОДЬКО Е.В., ПЕТРОВА В.В. | |
| РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ШТАТНОЙ СТРУКТУРЫ ЛАБОРАТОРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ | 209 |
| GOLOBORODKO E.V., PETROVA V.V. | |
| DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF ORGANIZATIONAL STAFF STRUCTURE OF LABORATORY FOR THE EFFICIENCY OF NEW TECHNOLOGIES IN SPORTS MEDICINE | |

**РОЛЬ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ТЕЧЕНИИ РОДОВ И РАННЕГО ПОСЛЕРОДОВОГО
ПЕРИОДА**

Т.С. ФАДЕЕВА, В.Э. ГЕЙМЕРЛИНГ, А.С. ЮДИНА

*Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, г. Тула, 300012, Россия,
e-mail: geimerling@mail.ru*

Аннотация. Цель исследования – выяснение клинических особенностей родов и раннего послеродового периода у женщин в зависимости от степени тяжести проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Организация исследования: объектом исследования послужили 190 женщин с установленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, госпитализированные в ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр» и МУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы» в 2008-2010 гг. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у женщин клинически диагностировалась по рекомендациям Смольновой Т.Ю. и соавт. (2003). *Результаты и их обсуждение.* Досрочное завершение беременности имело место у значительно большей доли женщин с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани путем самопроизвольного выкидыша (10,7%, $p < 0,05$) и преждевременных родов (35,7%, $p < 0,01$), тогда как у обследуемых с легкой-средней степенью тяжести патологии данные осложнения установлены в 1,3% – 1,2% и 13,2% – 11,6% наблюдений соответственно. Из осложнений своевременных родов при дисплазии соединительной ткани тяжелой степени достоверно чаще встречались несвоевременное излитие околоплодных вод (42,9%), слабость родовой деятельности (50,0%), дискоординация родовой деятельности (42,9%) и острая гипоксия плода (35,7%). Родоразрешение путем операции кесарево сечение выполнено у 18,4% женщин с дисплазией легкой степени, у 11,6% женщин с дисплазией средней степени и 10,7% женщин с дисплазией соединительной ткани тяжелой степени ($p > 0,05$). Оценка встречаемости ранних послеродовых осложнений в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани показала, что у женщин с тяжелым течением данного заболевания по сравнению с группой легкой степени тяжести патологии соединительной ткани достоверно реже встречался эндометрит (17,9% против 43,4%, $p < 0,05$), тогда как распространенность анемии тяжелой степени в раннем послеродовом периоде у них была достоверно выше (35,7% против 13,2% соответственно, $p < 0,05$). *Заключение.* Течение родов и раннего послеродового периода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани зависит от степени тяжести данной патологии.

Ключевые слова: роды, ранний послеродовый период, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, степень тяжести.

**THE ROLE OF THE DEGREE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
DURING CHILDBIRTH AND EARLY POSTBIRTH PERIOD**

T.S. FADEEVA, V.E. GEYMERLING, A.S. YUDINA

Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: geimerling@mail.ru

Abstract. The purpose of the study is to clarify the clinical features of labor and the early postpartum period in women, depending on the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia. Research materials: the object of the study was 190 women with established undifferentiated connective tissue dysplasia, who were hospitalized at the Tula Regional Perinatal Center and the Tula Maternity Hospital No. 1 in 2008–2010. The severity of connective tissue dysplasia in women has been clinically diagnosed according to the recommendations of Smolnova T. Yu. and al. (2003). Results and discussion. Early termination of pregnancy occurred in a significantly larger proportion of women with severe connective tissue dysplasia by spontaneous miscarriage (10.7%, $p < 0.05$) and premature birth (35.7%, $p < 0.01$). In patients with mild to moderate severity of the disease, these complications were found in 1.3% - 1.2% and 13.2% - 11.6% of observations, respectively. Among the complications of timely delivery in severe connective tissue dysplasia, there were untimely rupture of amniotic fluid (42.9%), weakness of labor activity (50.0%), discoordination of labor activity (42.9%) and acute fetal hypoxia (35.7 %). Delivery by Caesarean section was performed in 18.4% of women with mild dysplasia, in 11.6% of women with moderate dysplasia, and 10.7% of women with severe connective tissue dysplasia ($p > 0.05$). An assessment of the incidence of early postpartum complications depending on the severity of connective tissue dysplasia showed that in women with severe disease, compared with the group of mild severity of connective tissue pathology, endometritis was significantly less common (17.9% vs. 43.4%, $p < 0.05$), while the prevalence

of severe anemia in the early postpartum period was significantly higher (35.7% versus 13.2%, respectively, $p < 0.05$). Conclusion The course of labor and the early postpartum period in women with undifferentiated connective tissue dysplasia depends on the severity of this pathology.

Keywords: childbirth, early postpartum period, undifferentiated connective tissue dysplasia, severity.

Введение. Напряженная демографическая ситуация в современной России в значительной степени предопределяется проблематикой осложнений репродуктивного процесса, особенно со стороны женщин. Несмотря на успехи в проведении прегравидарной подготовки, ведении беременности по соответствующим группам риска, оказании высококвалифицированной медицинской помощи при родоразрешении и послеродовой реабилитации женщин, остается достаточно много нерешенных вопросов, а также возможностей для лечебной коррекции патологической репродукции [1, 5, 20, 21]. Значительный негативный вклад в развитие осложнений беременности и родов вносит экстрагенитальная патология у женщин, возрастание уровня которой отмечается рядом исследователей [11, 16]. При этом соматические заболевания женщины, как правило, создают условия для взаимного утяжеления экстрагенитальной патологии, а также возникновения и прогрессирования некоторых осложнений беременности и родов [10, 12-15]. Одним из важных соматических расстройств является *недифференцированная дисплазия соединительной ткани* (НДСТ), обладающая выраженным полисистемным поражающим действием, как на соматическую, так и на репродуктивную сферу. Учитывая достаточно высокую распространенность указанного патологического состояния, изучение клинических особенностей проявления НДСТ у рожавших женщин может способствовать разработке индивидуализированной программы профилактики и улучшению исхода беременности и родов [2-4, 16-18].

Цель исследования – выяснение клинических особенностей родов и раннего послеродового периода у женщин в зависимости от степени тяжести проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы исследования. Путем сплошного исследования обследовано 190 женщин с различной степенью тяжести НДСТ, госпитализированных в течение 2008-2010 гг. в ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр», МУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы». В качестве критериев включения пациентов в исследование выступили: наличие у женщин не менее пяти признаков внешних и висцеральных фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани, таких как 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. Для включения в исследование у женщин обязательно бралось добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании. К критериям исключения относили следующие состояния: самопроизвольные аборты в сочетании с нейроэндокринными синдромами, хромосомные и генные аномалии, острые инфекционные заболевания, активные инфекции, передающиеся половым путем; антифосфолипидный синдром, хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6-9]. Исследование одобрено экспертной комиссией по вопросам медицинской этики ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

Выявление клинических особенностей течения родов и раннего послеродового периода произведено на основе разделения массива данных на три группы в зависимости от степени тяжести НДСТ у женщин: 1 группа – 76 женщин с легкими признаками патологии (40,0%), 2 группа – 86 пациенток со средней степенью тяжести заболевания (45,3%), 3 группа – 28 (14,7%) женщин с тяжелым течением дисплазии. Для установления у женщин степени тяжести манифестации НДСТ использовались критерии Смольновой Т.Ю. и соавт. [19].

Статистическая обработка данных исследования проводилась методами стандартной статистики и с использованием пакетов прикладных статистических программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых варьировал от 24,1±1,2 лет в первой группе до 25,5±1,1 лет – 25,8±1,1 лет во второй-третьей группе соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено статистически достоверных различий в исследуемых группах по уровню образования: большинство обследуемых указали средне-специальное и/или высшее образование: первая группа – 77,6%, вторая группа – 72,1%, третья группа – 67,8% респондентов ($p > 0,05$). Практически все обследуемые имели работу – 90,8%, 95,3% и 89,3% женщин первой, второй и третьей группы соответственно ($p > 0,05$). Состояние зарегистрированного брака установлено у подавляющего большинства женщин (89,5%, 84,3% и 85,7% случаев соответственно, $p > 0,05$).

Из 190 беременностей роды произошли у 185 (97,4%) женщин, преждевременные роды наблюдались у 30 (15,7%) обследуемых. Досрочное завершение беременности имело место у значительно большей доли женщин третьей группы путем самопроизвольного выкидыша (10,7%, $p < 0,05$) и преждевременных родов (35,7%, $p < 0,01$), тогда как у обследуемых первой-второй группы данные состояния установлены в 1,3% – 1,2% и 13,2% – 11,6% наблюдений соответственно. Запоздалые роды выявлены у 1,3%,

3,5% и 3,6% женщин соответственно. Причинами преждевременных родов послужили: преждевременное развитие регулярной родовой деятельности, дородовое излитие околоплодных вод, тяжелая преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты ($p < 0,05$).

Из осложнений своевременных родов при НДСТ тяжелой степени достоверно чаще встречались несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, дискоординация родовой деятельности и острая гипоксия плода (приведены в табл.).

Таблица

Осложнения родов у женщин с различной степенью тяжести НДСТ

| Осложнения | 1 группа (n=64) | | p, между 1-2 гр. | 2 группа (n=72) | | p, между 2-3 гр. | 3 группа (n=14) | | p, между 1-3 гр. |
|--|--------------------|------|---------------------|--------------------|------|---------------------|--------------------|------|---------------------|
| | абс. | % | | абс. | % | | абс. | % | |
| Несвоевременное излитие околоплодных вод | 10 | 15,6 | 0,869 | 12 | 16,7 | 0,028 | 6 | 42,9 | 0,022 |
| Слабость родовой деятельности | 8 | 12,5 | 0,606 | 7 | 9,7 | <0,001 | 7 | 50,0 | 0,001 |
| Дискоординация родовой деятельности | 8 | 12,5 | 0,802 | 8 | 11,1 | 0,003 | 6 | 42,9 | 0,007 |
| Острая гипоксия плода | 7 | 10,9 | 0,974 | 8 | 11,1 | 0,019 | 5 | 35,7 | 0,020 |
| Отслойка плаценты | 3 | 4,7 | 0,819 | 4 | 5,6 | 0,241 | 2 | 14,3 | 0,184 |

Продолжительность родов женщин с НДСТ легкой степени составила 546,2±112,7 мин, при средней степени тяжести патологии – 606,9±108,7 мин, при тяжелой НДСТ – 682,2±120,8 мин ($p > 0,05$). Не выявлено достоверных различий между группами при анализе длительности безводного промежутка: 242,5±33,1 мин в первой, 254,1±25,1 мин – во второй и 240,6±23,1 мин – в третьей группе ($p > 0,05$).

Родоразрешение путем операции кесарево сечение выполнено у 18,4% женщин с НДСТ легкой степени, у 11,6% женщин с НДСТ средней степени и 10,7% женщин с НДСТ тяжелой степени ($p > 0,05$). Только у некоторых пациенток показаниями к оперативному родоразрешению послужили состояния, ассоциированные с диспластическими изменениями: дисплазия тазобедренных суставов, сколиоз, варикозное расширение вен вульвы, спонтанные пневмотораксы в анамнезе. Кровопотеря при операции кесарево сечение составила 620,7±70,9 мл у женщин первой, 635,8±67,5 мл у женщин второй и 640,4±66,2 мл у женщин третьей группы ($p > 0,05$). Экстирпация матки была выполнена у одной женщины с НДСТ тяжелой степени (3,6%).

Оценка встречаемости ранних послеродовых осложнений в зависимости от степени тяжести НДСТ показала, что у женщин с тяжелым течением данного заболевания по сравнению с группой легкой степени тяжести патологии соединительной ткани достоверно реже встречался эндометрит (17,9% против 43,4%, $p < 0,05$), тогда как распространенность анемии тяжелой степени в раннем послеродовом периоде у них была достоверно выше (35,7% против 13,2% соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, течение родов и раннего послеродового периода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани зависит от степени тяжести данной патологии. У женщин с тяжелой недифференцированной дисплазией соединительной ткани достоверно чаще встречается спонтанный выкидыш, преждевременные роды. Указанный контингент женщин подвержен в родах несвоевременному излитию околоплодных вод, слабости и дискоординации родовой деятельности, острой гипоксии плода, в раннем послеродовом периоде – анемии тяжелой степени.

Литература

1. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.
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. 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.
5. Козина Е.А., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Медико-социальные аспекты пренатальной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> (дата обращения: 01.06.2016). DOI: 10.12737/20075.
6. Козина О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность: автореф. дисс.... док. мед. наук. Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2009. 43 с.
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 железнодородной гигиены, 2014. 22 с.
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. Особенности образа жизни женщин при наличии артериальной гипертонии у их родителей // Здоровоохранение Российской Федерации. 2006. № 1. С. 52.
11. 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.
12. Павлов О.Г., Крестинина В.И. Факторы риска гипертонической болезни // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. № 1. С. 17–20.
13. Павлов О.Г., Крестинина В.И. Факторы риска развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005, № 2. С. 16–18.
14. Павлов О.Г., Томарева Е.И., Меладзе Р.Д. Ассоциации некоторых соматических заболеваний родителей с осложнениями беременности и родов их дочерей. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула: ТулГУ, 2016. С. 93–102.
15. Павлов О.Г., Хурасев Б.Ф. Особенности течения беременности у женщин с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. Т. 5, № 2. С. 31–33.
16. 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.
17. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // ДОКТОР.РУ. 2018. № 8. С. 40–44.
18. 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.
19. 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.
20. Феофилова М.А., Ластовецкий А.Г., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Сравнительная кристаллография крови женщин с миомой матки и женщин-доноров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-12. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf> (дата обращения: 08.11.2016). DOI:10.12737/22632.
21. Feofilova M., Pavlov O. Environmental and professional harmful influences in the uterine myoma development. Proceedings of The Central and Eastern European Conference on Health and Environment: The Environment - A Platform for Health. Cluj-Napoca, 2014. P. 115.

References

1. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchennosti gipertonicheskoy bolezni'yu v vzniknovenii gestozov [Study of the hereditary predisposition to hypertension diseases and medical-social factors influence in gestosis development by methods of the system analysis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):92-4. 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. Kalayeva GYu, Khokhlova OI, Deyev IA, Mikheyenko GA. Faktory riska, assotsirovannyye s razvitiem 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.
5. Kozina EA, Pavlov OG, Tomareva EI. Mediko-sotsial'nye aspekty prenatal'noy diagnostiki [Medico-social aspects of prenatal diagnostics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 01];2:[about 5 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> DOI: 10.12737/20075. Russian.
6. Kozinova OV. Nedifferentsirovannaya displaziya soyedinitel'noy tkani i beremennost' [Undifferentiated connective tissue dysplasia and pregnancy] [autoref. dissertation]. Moscow (Moscow region): Sechenov Moscow medical Academy; 2009. 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; 2014. Russian.
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 soyedinitel'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. Osobennosti obraza zhizni zhenshchin pri nalichii arterial'noy gipertonii u ikh roditeley [Peculiarities of the lifestyle of women in the presence of hypertension among their parents]. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii. 2006;1:52. Russian.
11. Pavlov OG. Sistemnoye vliyaniye nasledstvennoy predispozitsionnosti 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.
12. Pavlov OG, Krestinina VI. Faktory riska gipertonicheskoy bolezni [Risk factors of hypertension]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2005;1:17-20. Russian.
13. Pavlov OG, Krestinina VI. Faktory riska razvitiya infektsiy u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom periode [Risk factors for infections in newborns in the early neonatal period]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2005;2:16-8. Russian.
14. Pavlov OG, Tomareva EL, Meladze RD. Assotsiatsii nekotorykh somaticheskikh zabolevaniy roditeley s oslozhneniyami beremennosti i rodov ikh docherey [The association of certain somatic diseases parents from complications of pregnancy and childbirth to their daughters]. In proceed: Prospects of University research for the 25th anniversary of higher medical education and science of the Tula region. Tula (Tula region): TulGU, 2016:93-102. Russian.
15. Pavlov OG, Khurasev BF. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennoy predispozitsionnost'yu k arterial'noy gipertenzii [The peculiarities of pregnancy in women with hereditary predisposition to arterial hypertension]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2005;5(2):31-3. Russian.
16. Polonikov AV, Pavlov OG. Problemy i perspektivy izucheniya geneticheskikh mekhanizmov razvitiya mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy [Problems and prospects of studying genetic mechanisms of devel-

opment of multifactorial diseases]. In: Sbornik rabot 69-y itogovoy nauchnoy sessii KGMU i otdeleniya mediko-biologicheskikh nauk Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN; 2004 April 01-30. Kursk, Russia. Kursk: KGMU Roszdruva; 2004. Vol. 1. P. 170-1. Russian.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Feofilova MA, Lastovetskiy AG, Pavlov OG, Tomareva EI. Sravnitel'naya kristallografiya krovi zhenshchin s miomoy matki i zhenshchin-donorov [Comparative crystallography of blood for women with uterine myoma and women-donors]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 08];4:[about 9 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf>. DOI:10.12737/22632. Russian.

21. Feofilova M, Pavlov O. Environmental and professional harmful influences in the uterine myoma development. Proceedings of The Central and Eastern European Conference on Health and Environment: The Environment - A Platform for Health. Cluj-Napoka, 2014. C. 115.

Библиографическая ссылка:

Фадеева Т.С., Геймерлинг В.Э., Юдина А.С. Роль степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани в течении родов и раннего послеродового периода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-1.pdf> (дата обращения: 01.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16427.*

Bibliographic reference:

Fadeeva TS, Geymerling VE, Yudina AS. Rol' stepeni tjazhesti nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani v techenii rodov i ranнего poslerodovogo perioda [The role of the degree of undifferentiated connective tissue dysplasia during childbirth and early postbirth period]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 01];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16427.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ТРАВМ
(описание клинического случая из практики)

Т.Л. БАДАКВА*, А.И. ОРУНОВ**

* *Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: VeraBadakva@yandex.ru*

** *Городской центр травматологии и нейрохирургии, ГУЗ ГК БСМП им. Д.Я. Ваныкина,
ул. Первомайская, д. 13, Тула, 300035, Россия*

Аннотация. Сочетанная травма – это повреждение двух и более анатомических областей тела в различных сочетаниях, вызывающее последовательные системные реакции, которые могут приводить к дисфункции или поражению отдаленных органов и жизненно важных систем, непосредственно не подвергшихся повреждению. Приоритетом при лечении данного вида травмы является реанимация для обеспечения адекватной перфузии и оксигенации всех жизненно важных органов. При слабой реакции на реанимационные мероприятия или персистирующей физиологической нестабильности пациента следует избегать выполнения окончательных хирургических вмешательств, применяя концепцию контроля повреждений. Окончательный остеосинтез рекомендуется только при достижении всех целей реанимации. Между 5-ми и 10-ми сутками после травмы существует иммунологическое «окно возможностей», когда фаза гипервоспаления сменяется периодом иммуносупрессии и происходит увеличение числа новых клеток и синтез протеинов острой фазы. В течение этого периода планируемая окончательная стабилизация переломов длинных костей может выполняться относительно безопасно. Остеосинтез при сочетанной травме может осуществляться различными видами. Каждый метод фиксации имеет свои биологические преимущества и недостатки. В данной статье представлено описание клинического случая из практики лечения пациентки с диагнозом: «Сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга. Тупая травма грудной клетки с повреждением левого легкого. Перелом 4, 5, 6 ребер слева, ушиб легкого, пневмоторакс. Закрытый неосложненный перелом правой бедренной кости (AO/ASIF 32A1). Закрытый неосложненный перелом левой бедренной кости (AO/ASIF 32C2). Закрытый неосложненный перелом внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости, головки малоберцовой кости со смещением отломков (AO/ASIF 41B1). Множественные ушибы, ссадины лица, конечностей. Травматический шок 1 степени». Алгоритмы действий при оказании помощи больным с сочетанной травмой обеспечивают оптимизацию физиологического состояния пациента до выполнения спасающих жизнь операций, а также выполнение безопасных, простых, быстрых и точных вмешательств. Основной целью является выживание пациента. Ранняя фиксация крупных переломов – выполняемая при соответствующих условиях – является важным средством ее достижения.

Ключевые слова: травма, перелом, репозиция, остеосинтез.

TREATMENT OF COMBINED INJURIES (description of a clinical case from practice)

T.L. BADAQVA*, A.I. ORUNOV**

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

** *City Center of Traumatology and Neurosurgery, City Hospital named after D.Y. Vanykin,
Pervomayskaya Str., 13, Tula, 300035, Russia*

Abstract. A combined injury is damage to two or more anatomical areas of the body in various combinations, causing sequential systemic reactions that can lead to dysfunction or damage to distant organs and vital systems that are not directly affected. The priority in the treatment of this type of injury is resuscitation to ensure adequate perfusion and oxygenation of all vital organs. Final surgical interventions should be avoided, applying the concept of damage control, with a weak response to resuscitation or persistent physiological instability of the patient. Final osteosynthesis is recommended only when all the goals of resuscitation are achieved. Between the 5th and 10th day after injury there is an immunological “window of opportunity”, when the hyperinflammation phase gives way to a period of immunosuppression and an increase in the number of new cells and the synthesis of proteins of the acute phase occur. During this period, the planned final stabilization of long bone fractures can be performed relatively safely. Osteosynthesis in comorbid injury can be carried out by various types. Each method of fixation has its own biological advantages and disadvantages. This article describes the clinical case from the practice of treating a patient with a diagnosis: “Combined trauma. Closed head injury. Brain concus-

sion. Dull chest injury with damage to the left lung. Fracture 4, 5, 6 left ribs, bruise of the lung, pneumothorax. Closed uncomplicated fracture of the right femur (AO / ASIF 32A1). Closed uncomplicated fracture of the left femur (AO / ASIF 32C2). Closed uncomplicated fracture of the inner condyle of the right tibia, fibula head with displaced fragments (AO / ASIF 41B1). Multiple bruises, facial bruises, limbs. Traumatic shock 1 degree". Algorithms for assisting patients with a combined trauma ensure the optimization of the patient's physiological state before performing life-saving operations, as well as the implementation of safe, simple, fast and accurate interventions. The main goal is patient survival. Early fixation of major fractures, performed under appropriate conditions, is an important means of achieving it.

Keywords: injury, fracture, reposition, osteosynthesis.

Введение. Под сочетанными травмами понимаются повреждения двух и более анатомических областей тела в различных сочетаниях: голова, шея, грудь, живот, позвоночник, таз, конечности. Это синдром множественных повреждений, превышающих определенную тяжесть и вызывающих последовательные системные реакции, которые могут приводить к дисфункции или поражению отдаленных органов и жизненно важных систем, непосредственно не подвергшихся повреждениям [3]. Для сочетанных повреждений характерно то, что каждое из них не является смертельным, однако, развиваясь одновременно, они в совокупности вызывают смертельный исход [2].

Первым приоритетом при лечении сочетанной травмы является реанимация для обеспечения адекватной перфузии и оксигенации всех жизненно важных органов. Обычно это достижимо с помощью консервативных средств, таких как интубация, вентиляция. При отсутствии положительной реакции на такие меры необходимо немедленное выполнение следующих вмешательств, направленных на спасение жизни: декомпрессия полостей тела (напряженный пневмоторакс, сердечная тампонада), контроль кровотечения (массивный гемоторакс, раздробленный перелом таза).

При слабой реакции на реанимационные мероприятия или персистирующей физиологической нестабильности пациента следует избегать выполнения окончательных хирургических вмешательств, применяя концепцию контроля повреждений. Суть ее заключается в спасении жизни путем отсрочки восстановления анатомических повреждений с концентрацией усилий на восстановлении физиологии [5, 6]. После вмешательств по контролю повреждения, таких как контроль кровотечения и бактериального загрязнения (промывание), внешняя фиксация переломов длинных костей и тазового кольца и временное закрытие ран или брюшной полости, выполняется стабилизация физиологических систем в отделении интенсивной терапии. После восстановления физиологических систем, этапное хирургическое лечение может выполняться в лучших и более безопасных условиях. При положительной реакции на реанимационные мероприятия и при стабильности пациента во время вторичного осмотра может применяться «раннее тотальное лечение» в соответствии с общими принципами лечения переломов.

Окончательный остеосинтез в качестве «хирургии первого дня» рекомендуется только при достижении всех целей реанимации [7].

Между 5-ми и 10-ми сутками после травмы существует иммунологическое «окно возможностей», когда фаза гипервоспаления сменяется периодом иммуносупрессии и происходит увеличение числа новых клеток и синтез протеинов острой фазы. В течение этого периода планируемая окончательная стабилизация переломов длинных костей – диафизарных и суставных – может выполняться относительно безопасно.

Различные методы фиксации костных отломков при сочетанной травме. С биомеханической точки зрения интрамедуллярный остеосинтез является методом выбора при диафизарных переломах бедра и голени. Однако, интрамедуллярный остеосинтез бедра с расверливанием или без, сопровождается опасностью легочной эмболизации [8].

Остеосинтез пластиной требует большого хирургического доступа и обычно технически более сложен. Однако, он обеспечивает возможность одновременного выполнения хирургической обработки и фасциотомии.

Внешняя фиксация минимизирует дополнительную хирургическую травму. Как технически несложное и быстрое вмешательство она способствует предотвращению компартмент-синдрома. Недостатками являются недостаточная для применения в качестве окончательного лечения, стабильность, инфекция в области проведения стержней и ограничения при выполнении пластических мягкотканых вмешательств.

Каждый метод фиксации имеет свои биологические преимущества и недостатки. При определении сроков лечения и выборе имплантата следует избегать жестких схем [3].

Причинами ранней летальности при сочетанной травме являются, главным образом, острая кровопотеря и шок вследствие повреждения паренхиматозных органов брюшной полости, почек, сосудов грудной стенки, переломов со смещением переднего и заднего полуколец таза. В сроки от 1 до 3 суток чаще наступает «мозговая смерть» от отека и дислокации головного мозга у пострадавших с домини-

рующей черепно-мозговой травмой. В сроки до 4 суток после травмы и более к летальному исходу приводят инфекционные осложнения (пневмония, гнойная интоксикация, сепсис) [4].

Представляется клинический случай из практики лечения пациентки с сочетанной травмой.

Женщина, возрастом 50 лет поступила в городской центр травматологии и нейрохирургии 5.02.2019 года с жалобами: на боли в ногах, грудной клетке. Со слов сотрудников кареты скорой помощи, травма в результате наезда автомобиля. Сама пострадавшая обстоятельств происшествия не помнит.

При клиническом осмотре: общее состояние тяжелое. Больная в сознании. Ориентирована в месте и времени. Телосложение правильное. Кожные покровы бледные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Частота дыхательных движений 20 раз в минуту. Тоны сердца ясные. Частота сердечных сокращений 90 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм .рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный.

Локальный статус: правая и левая нижние конечности деформированы в области бедра, с обеих сторон отмечается крепитация костных отломков, патологическая подвижность, симптом «прилипшей» пятки положительный с обеих сторон. Чувствительность и кровообращение в дистальных отделах левой и правой нижних конечностях не нарушены. При пальпации грудной клетки отмечались боли, крепитация костных отломков слева. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Множественные ссадины лица, конечностей.

Данные инструментальных исследований от 5.02.2019 года: рентгено-компьютерная томография головы: без патологии. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника: остеохондроз, спондилез поясничного отдела позвоночника. Рентгенография таза: костно-травматических изменений не выявлено. Рентгенография грудной клетки: перелом 4, 5, 6 ребер слева, ушиб легкого. Рентгенография нижних конечностей: перелом правой и левой бедренных костей, перелом внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости, перелом головки малоберцовой кости справа (рис. 1). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без патологии. Консультация хирурга: патологии не выявлено. Консультация нейрохирурга: «Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга».



Рис. 1. Рентгенография левой бедренной кости. Перелом левой бедренной кости в нижней трети

На основании жалоб, анамнеза, осмотра, данных инструментального исследования был поставлен диагноз: «Сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга. Тупая травма грудной клетки с повреждением левого легкого. Перелом 4, 5, 6 ребер слева, ушиб легкого, пневмоторакс. Закрытый неосложненный перелом правой бедренной кости (AO/ASIF 32A1). Закрытый неосложненный перелом левой бедренной кости (AO/ASIF 32C2). Закрытый неосложненный перелом внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости, головки малоберцовой кости со смещением отломков (AO/ASIF 41B1). Множественные ушибы, ссадины лица, конечностей. Травматический шок 1 степени».

На фоне противошоковой терапии выполнена стабилизация переломов левой и правой бедренных костей аппаратом внешней фиксации «Synthes». Протокол операции: после многократной обработки операционного поля по наружной поверхности левого бедра в верхней трети выполнены 2 разреза до 1 см, введены 2 винта Шанца. Сделаны 2 разреза до 1см по передне-внутренней поверхности верхней трети голени, введено 2 винта Шанца. Монтаж аппарата внешней фиксации (рис. 2). После многократной обра-

ботки операционного поля по передней наружной поверхности правого бедра в верхней и нижней трети введено аналогичным образом по 2 винта Шанца. Монтаж аппарата внешней фиксации (рис. 3). Наложена асептическая повязка.



Рис. 2. Стабилизация перелома левой бедренной кости аппаратом внешней фиксации



Рис. 3. Стабилизация перелома правой бедренной кости аппаратом внешней фиксации

В связи с тяжелым состоянием здоровья пациентки была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. 7.02.2019 года после стабилизации состояния была переведена в отделение травматологии для дальнейшего лечения.

Осмотр пациентки на момент перевода в травматологическое отделение: состояние средней степени тяжести, в сознании, ориентируется в месте и времени, на вопросы отвечает правильно. Жалобы на: слабость и умеренные боли в области переломов. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 18 раз в минуту. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений 80 ударов в минуту, артериальное давление 120/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Язык влажный, чистый. Мочиспускание: по катетеру диурез в норме, моча соломенного цвета. Температура тела 36,8°C.

9.02.2019 года состояние больной ухудшилось. Появились жалобы на одышку. На рентгенографии органов грудной клетки – пневмоторакс слева (рис. 4). В этот же день был выполнен торакоцентез слева, дренирование по Бюлау.



Рис. 4. Рентгенография грудной клетки. Пневмоторакс слева



Рис. 5. Блокированный интрамедуллярный остеосинтез правой бедренной кости бедренным стержнем

12.02.2019 года состояние больной средней степени тяжести. В сознании, ориентирована в месте и времени, на вопросы отвечает правильно. Жалобы на: слабость и умеренные боли в области переломов. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 17 раз в минуту. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений 75 ударов в минуту, артериальное давление 130/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Язык влажный, чистый. Мочеиспускание: по катетеру диурез в норме, моча соломенного цвета. Температура тела 36,6°C. Локальный статус: аппараты внешней фиксации стабильны, раны в об-

ласти стержней без признаков гнойного воспаления. Чувствительность, кровообращение в пальцах обеих стоп не нарушены на момент осмотра. По дренажу отделяемого нет. Дренаж удален.

22.02.2019 года было выполнено оперативное вмешательство: «Демонтаж аппарата внешней фиксации правого бедра. Блокированный интрамедуллярный остеосинтез правой бедренной кости (рис. 5). Остеосинтез внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости» (рис. 6).



Рис. 6. Остеосинтез внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости спонгиозным винтом

6.03.2019 года выполнена операция: «Демонтаж аппарата внешней фиксации левого бедра. Блокированный интрамедуллярный остеосинтез левой бедренной кости» (рис. 7).



Рис. 7. Блокированный интрамедуллярный остеосинтез левой бедренной кости бедренным стержнем

18.03.2019 года на момент выписки больной состояние удовлетворительное. Жалобы активно не предъявляет. Послеоперационный период протекает благоприятно. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты. Раны после демонтажа аппаратов внешней фиксации зажили вторичным натяжением. Чувствительность и кровообращение в дистальных отделах левой и правой нижних конечностях не нарушены.

Также пациентка получала медикаментозное лечение: анальгетики, гастропротекторы, антибиотики, антикоагулянты. Проводилось лечебная физическая культура левого голеностопного сустава. Рекомендации при выписке: активно разрабатывать движения в левом коленном, левом голеностопном суставах. Начать разработку правого коленного сустава спустя 1,5 месяца с даты операции на правой

нижней конечности. Лечебная физическая культура левого голеностопного сустава. Тугое эластическое бинтование нижних конечностей в течение 30 дней.

Катамнез. Явка 30.04.2019 года: состояние больной удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Активные и пассивные движения в коленных суставах безболезненные, не в полном объеме. Сгибание в левом коленном суставе до 100°, в правом – до 70°. Движения в левом голеностопном суставе в полном объеме. Чувствительность и кровообращение в дистальных отделах левой и правой нижних конечностях не нарушены. Были сделаны рентгенологические снимки: правой бедренной кости (рис. 8), левой бедренной кости (рис. 9), правой голени (рис. 10). Наблюдается консолидация костных отломков. Рекомендована лечебная физическая культура левого коленного сустава.

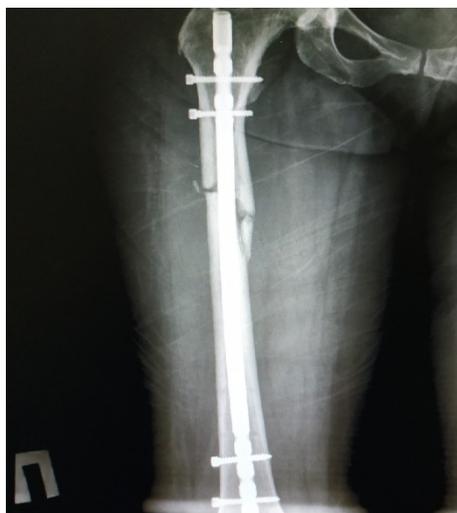


Рис. 8. Рентгенография правой бедренной кости от 30.04.2019 года

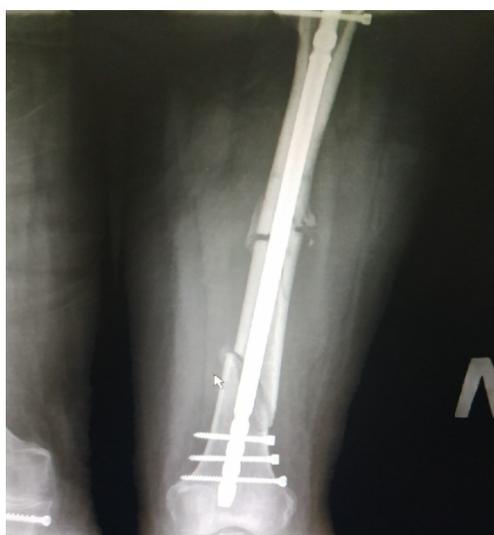


Рис. 9. Рентгенография левой бедренной кости от 30.04.2019 года



Рис. 10. Рентгенография правой голени. Консолидация костных отломков внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости

Заключение. Особенностью сочетанной травмы является синдром взаимного отягощения, когда каждое из повреждений усугубляет тяжесть общей патологической ситуации и, наряду с этим, каждое конкретное повреждение, в случае сочетанной травмы, протекает тяжелее, с большим риском инфекционных осложнений, чем при изолированной травме [1].

Сочетанную травму следует рассматривать как системную хирургическую проблему. Для ее успешного лечения необходимы:

1. Четкое понимание патофизиологии.
2. Полная реанимация пациента.
3. Правильная очередность и сроки выполнения вмешательств.
4. Алгоритмы действий.

Алгоритмы обеспечивают оптимизацию физиологического состояния пациента до выполнения спасающих жизнь операций, а также выполнение безопасных, простых, быстрых и точных вмешательств. Основной целью является выживание пациента. Ранняя фиксация крупных переломов – выполняемая при соответствующих условиях – является важным средством ее достижения [3].

Литература

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга-плюс, 2002. 480 с.
2. Кузьмичев Д.Е., Вильцев И. М., Скребов Р. В. Сочетанные травма и заболевание. Случай из практики // Проблемы экспертизы в медицине. 2014. №1. С. 36–38.
3. Рюди Т.П., Бакли Р.Э., Моран К.Г. АО – Принципы лечения переломов. Второе дополненное и переработанное издание, 2013. С. 336–342.
4. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: Медицина, 2006. 256 с.
5. Eiseman B., Moore E.E, Meldrum D.R. Feasibility of damage control surgery in the management of military combat casualties // Archives of surgery. 2015. № 135. P. 1323–1327.
6. Roberts C., Pape H. Damage control Orthopaedics // Bone Joint. 2002. № 87. P. 434–499.
7. Vincent J.I., Manikis P. End-points of resuscitation. The integrated approach to trauma care. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1995. P. 98–105.
8. Wenda K., Runkel M. Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing demonstrated by intraoperative echocardiography // Injury. 2004. № 24. P. 73–81.

References

1. Ankin LN, Ankin NL. Prakticheskaja travmatologija [Practical traumatology. European standards of diagnosis and treatment]. Evropejskie standarty diagnostiki i lechenija. Moscow: Kniga-pljus; 2002. Russian.
2. Kuz'michev DE Vil'cev IM, Skrebov RV. Sochetannye travma i zabolevanie [Combined injury and disease. A case from practice]. Sluchaj iz praktiki. Problemy jekspertizy v medicine. 2014;1:36-8. Russian.
3. Rjudi TP, Bakli RJ, Moran KG. AO – Principy lechenija perelomov [AO - Fracture Treatment Principles]. Vtoroe dopolnennoe i pererabotannoe izdanie; 2013. Russian.

4. Sokolov VA. Mnozhestvennye i sochetannye travmy [Multiple and combined injuries]. Moscow: Medicina; 2006. Russian.
5. Eiseman B, Moore EE, Meldrum DR. Feasibility of damage control surgery in the management of military combat casualties. Archives of surgery. 2015;135:1323-7.
6. Roberts C, Pape H. Damage control Orthopaedics. Bone Joint. 2002;87:434-99.
7. Vincent JL, Manikis P. End-points of resuscitation. The integrated approach to trauma care. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1995.
8. Wenda K, Runkel M. Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing demonstrated by intraoperative echocardiography. Injury. 2004;24:73-81.

Библиографическая ссылка:

Бадаква Т.Л., Орунов А.И. Лечение сочетанных травм (описание клинического случая из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-2.pdf> (дата обращения: 02.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16429.*

Bibliographic reference:

Badakva TL, Orunov AI. Lechenie sochetannyh travm (opisanie klinicheskogo sluchaja iz praktiki) [Treatment of combined injuries (description of a clinical case from practice)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 02];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16429.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА. ПОИСКИ ОПТИМАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ
В ИХ ТЕРАПИИ. ЗАЩИТА ИЛИ НАПАДЕНИЕ?
(обзор литературы)**

Ю.К. ГУСАК*, С.В. РИЩУК**, В.Н. ТАРАСОВ***, В.Н. ГУСАК****

*ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова,
Высоковольтная ул., д. 9, Рязань, 390026, Россия

**ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

***Родильный дом №2, ул. Стройкова, д. 79/51, Рязань, 390026, Россия

****ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр»,
ул. Интернациональная, д. 1г, Рязань, 390039, Россия

Аннотация. В обзоре изложены материалы многочисленных исследований, посвященных результатам эффективного лечения бактериального вагиноза, неспецифического вагинита, кандидоза – энтеросгелем (полиметилсилоксанаполигидратом). Результаты лечения энтеросгелем более выражены при сочетанном его применении с клотримазолом (кандидоз), с дифлюканом, нормофлорином (при хроническом неспецифическом язвенном колите), с антибиотиками и иммуномодуляторами (при хронических урогенитальных инфекциях, профилактике гнойно-септических осложнений, колипитах различной этиологии). Детально описаны механизмы лечебно-профилактического воздействия энтеросгеля.

Ключевые слова: аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, хронический неспецифический язвенный колит, липополисахарид, энтеросгель, кандидоз.

**INFECTIOUS DISEASES OF THE VAGINA. SEARCHING FOR AN OPTIMAL SOLUTION IN
THEIR THERAPY, PROTECTION OR ATTACK?
(literature review)**

Yu.K. GUSAK*, S.V. RISCHUK**, V.N. TARASOV***, V.N. GUSAK****

*Ryazan State Medical University named after Acad I.P. Pavlov, Vysokovoltnaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Northwestern Medical University
named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of Russia,
Kirochnaya Str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

***Maternity Hospital N2, Stroykov Str., 79/51, Ryazan, 390026, Russia

****GBI RO "Regional Clinical Perinatal Center", Internationalnaya Str., 1G Ryazan, 390039, Russia

Abstract. The review presents numerous studies on the results of effective treatment of bacterial vaginosis, nonspecific vaginitis, candidiasis by means of the enterosgel (polymethylsiloxane polyhydrate). The results of enterosgel treatment are more pronounced in combination with its use with clotrimazole (candidiasis), diflucan, normoflorin (in chronic nonspecific ulcerative colitis), antibiotics and immune-modulators (in chronic urogenital infections, prevention of septic complications, colitis in various etiologies). The mechanisms of the therapeutic and prophylactic effect of the enterosgel are described in detail.

Keywords: aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, nonspecific vaginitis, chronic nonspecific ulcerative colitis, lipopolysaccharide, enterosgel, candidiasis.

В структуре гинекологической патологии инфекционные заболевания органов малого таза занимают первое место, а их распространенность не имеет тенденции к снижению. Их негативное влияние можно представить на двух важных этапах реализации репродуктивной функции семейной пары: 1) на этапе до наступления беременности – при формировании мужского и женского бесплодия; и 2) во время беременности, когда имеют место репродуктивные потери [44]. Несвоевременное восстановление (или его отсутствие) нормального биоценоза влагалища грозит возникновению т.н. «больших осложнений» в течение беременности (синдрому задержки развития плода, преэклампсии, фето-плацентарной недостаточности) [13, 37, 53].

Инфекционные заболевания влагалища наиболее встречаемая патология в практике акушера гинеколога, которая требует от врача глубокого понимания проблемы, знания этиопатогенеза этих заболеваний, владения современными методами диагностики и терапии. Неспецифический (аэробный) кольпит (вагинит) встречается по данным литературы от 12 до 39% среди всех воспалительных заболеваний ге-

ниталей. Неспецифическим кольпитом страдает почти каждая пятая женщина, а среди женщин с патологическими белями частота его возрастает в 4 раза.

В [64] предложен термин «аэробный вагинит» для идентификации инфекционного заболевания влагалища. Оно сопровождается нарастанием концентрации условно-патогенных бактерий: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и грам-отрицательных энтеробактерий (*Escherichia coli*). В отличие от бактериального вагиноза аэробный вагинит сопровождается воспалительными процессами в слизистой оболочке и активным иммунным ответом, высоким уровнем провоспалительных интерлейкинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8* и др.). Аэробный вагинит высоко устойчив к антибактериальной терапии. за счет формирования поливидовых биопленок. Аэробный вагинит превосходит бактериальный вагиноз в отношении риска развития таких акушерских осложнений, как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [15, 33, 64].

Возникновению неспецифических кольпитов способствуют многие факторы. К ним относятся нарушение обмена веществ, экстрагенитальные заболевания, хронические инфекции, гиподисфункция яичников, лекарственные воздействия, нарушения личной гигиены, введение химических противозачаточных средств. Под их влиянием происходит десквамация поверхностного слоя эпителия влагалища. Развиваются дистрофические процессы. В этиологии воспаления слизистой влагалища видное место занимают стафилококки, стрептококки, условно-патогенная микрофлора, кишечная палочка, протей, энтерококк и др. В половине случаев встречаются ассоциации микробов, утяжеляющие течение заболевания, способствующие хронизации процесса, частым рецидивам. Клинические проявления неспецифического кольпита хорошо представлены в литературе. Диагноз выставляется по совокупности признаков: жалоб больной, клинического появления, данных лабораторных исследований.

Другим распространенным патологическим синдромом среди женщин репродуктивного возраста является *бактериальный вагиноз* (БВ). В обзоре [55], подчеркивается, что бактериальный вагиноз имеет полиэтиологическую природу.

Развитие БВ сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов видов, среди которых наиболее значимыми ранее считались *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др. [76]. Используемые в последние годы молекулярно-генетические методы позволили уточнить спектр микроорганизмов, которые рассматриваются в качестве возбудителей БВ. К этой группе отнесены представители видов *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *BV* (*Bacterial Vaginosis Associated Bacteria*), *BVAB2*, *BVAB3*, *Megasphaera type 1*, *Megasphaera type 2*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisi D.*, *Leptotrichia amnionii*, *Mycoplasma hominis*, *Sneathiasanguinegenes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella buccalis-like*, *Prevotella spp.* [70, 71]. Установлено, что возбудители БВ способны формировать поликомпонентные микробные сообщества, заключенные в биопленку. Эти патологические структуры очень трудно поддаются разрушению как противомикробными механизмами организма женщины, так и медикаментозными препаратами [80].

Полагают, что способность условно-патогенных микроорганизмов к формированию биопленок является одним из ключевых факторов патогенеза БВ, а также высокой частоты рецидивов болезни [85]. При изучении патологических вагинальных биопленок удалось выявить удивительный синергизм микроаэрофильных микроорганизмов вида *Gardnerella vaginalis*, которые обычно составляют 60-95% популяции, и облигатно анаэробных бактерий вида *Atopobium vaginae*, представительство которых в составе таких биопленок может составлять от 1% до 40% [61]. Ведущую роль в формировании биопленок отводят представителям вида *Gardnerella vaginalis*, первичная колонизация которыми влагалища создает условия для развития анаэробных бактерий. Установлено, что при формировании биопленок у возбудителей БВ в 5 раз увеличивается резистентность к перекиси водорода, а устойчивость к молочной кислоте возрастает в 4-8 раз [10-12, 80]. Большое место в повышении агрессивного потенциала гарднерелл занимает их способность синтезировать ваголизин, обладающий цитотоксическими свойствами относительно эпителиоцитов влагалища и клеток шейки матки. При этом активность продуцентов ваголизина может возрастать в 256 раз [67]. Использование противомикробных химио-препаратов, в частности, метронидазола, является во многих случаях малоэффективным из-за неспособности этих медикаментозных средств проникать внутрь патологической биопленочной структуры. Оказалось, что разрушение биопленок более эффективно протекает в кислой среде, формируемой лактобациллами [75]. Большая роль в этиопатогенезе БВ отводится облигатным анаэробам. Согласно результатам отдельных исследований, до 44% всех облигатных анаэробов при бактериальном вагинозе могут занимать грамотрицательные бактерии рода *Prevotella* [59].

На сегодняшний день установлено, что БВ является фактором риска возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов, возникновения осложнений поздних сроков беременности [13]. Уменьшение в составе вагинального микробиома физиологических бактерий и увеличение количества потенциально вредной микрофлоры специалисты связывают с риском

внутриутробного инфицирования плода, преждевременного прерывания беременности, осложнения родов [66, 79, 81].

Не менее распространенной и важной проблемой гинекологии является микотический вагинит. Сегодня микоз занимает второе место после БВ среди всех инфекций. Возбудителем заболевания чаще всего являются дрожжеподобные грибы вида *Candida albicans*. Реже причиной вагинита служат представители видов *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*. Вагинальный кандидоз, как правило, развивается на фоне нарушенного микробиома, поэтому во многих случаях участвует в патологическом процессе в ассоциации с бактериальными и вирусными патогенами. Он часто присоединяется к БВ, усложняя течение болезни и лечение пациентки. Проведение курса терапии бактериального вагиноза антибактериальными препаратами зачастую приводит к усилению агрессивных свойств дрожжеподобных грибов и развитию микоза» [64].

Вагинальный кандидоз приобретает особое значение в акушерской практике, поскольку может стать фактором риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, рождения детей с малой массой тела, развития хронической гипоксии, внутриутробной инфекции, хориоамнионита, эндометрита в послеродовом периоде, возникновения раневой инфекции родовых путей [43, 44, 58, 60].

Большинство лактобациллярных пробиотиков, рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают риск развития или осложнения микозов [58].

Итак, общим для рассматриваемых патологических состояний слизистой влагалища (как при кольпитах, так и при БВ) является наличие многокомпонентной микрофлоры в том числе и грамотрицательной. Такое высокое представительство грамотрицательных микроорганизмов сопровождается патологическим увеличением в цервико-вагинальном секрете концентрации бактериального *липополисахарида* (ЛПС), который является неотъемлемым компонентом поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий, в том числе и превотелл.

В условиях нормального микробиома небольшие концентрации бактериального ЛПС выполняют важную физиологическую функцию, стимулируя отдельные механизмы иммунной защиты. Однако при значительном повышении концентрации ЛПС проявляет характерную для него исключительно сильную способность индуцировать воспаление посредством толл-подобных рецепторов 2-го (*TLR2*) и 4-го (*TLR4*) типа [50, 51, 73]. Как известно, на первой стадии заболевания БВ протекает без признаков воспалительной реакции. Это объясняют иммунопатологическим воздействием избыточных доз ЛПС на нейтрофилы, что проявляется в снижении их функциональной активности и незавершенности фагоцитоза [34]. Вместе с тем при длительном течении болезни вероятность развития воспалительной реакции повышается в связи с нарушением адаптационных возможностей организма [65]. При БВ снижается продукция иммуноглобулинов классов *A* и *M*, что является одной из причин развития и поддержания патологического процесса [15].

Наиболее драматические последствия для матери и плода связывают с инфекциями, этиологически обусловленными грамотрицательными бактериями, которые являются носителями эндотоксинов или ЛПС. Известно, что попадание в организм больших концентраций ЛПС через активацию цитокинового каскада приводит к развитию ДВС-синдрома, феномена Шварцмана, острофазового ответа печени, гиперлипидемии, эндотоксического шока и полиорганной недостаточности [49]. Массивная эндотоксинемия при беременности может быть причиной эмбриональной резорбции, задержки роста и антенатальной гибели плода, преждевременных родов, преэклампсии [1]. В качестве наиболее вероятных источников ЛПС в организме рассматривают пищеварительный тракт, влагалище, хронические заболевания мочеполовой системы в условиях инфицирования или дисбиоза, сопровождающихся увеличением локальной концентрации грамотрицательных бактерий и усилением транслокации ЛПС [39, 69].

По данным [16] у женщин с БВ выявлено умеренное повышение уровня ЛПС грамотрицательных бактерий в системном кровотоке. Оно сопровождается активацией неспецифического иммунитета, с существенным повышением уровня провоспалительных цитокинов (*IL-2*, *IL-6*, *TNF- α*). Увеличивается плазменная концентрация главного *C*-реактивного белка, уровень которого четко коррелирует с выраженностью вагинального дисбиоза. Особенностью специфического иммунного ответа при БВ является увеличение выработки антител к *core*-региону ЛПС и тенденция к активации синтеза ЛПС-связывающего белка – *LBP* на начальных этапах БВ и их снижением при утяжелении дисбиоза.

В [3, 10] высказано мнение о том, что особенность БВ, характеризующаяся отсутствием воспалительной реакции, возможно, связана с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС-грамотрицательных бактерий, доминирующих при бактериальном вагинозе на лейкоциты, снижая их фагоцитарную активность. Так же установлено более чем 10 кратное повышение ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронический неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза [57].

Исследованиями [13] доказано, что «осложненное течение второй половины беременности сопряжено с повышением плазменной концентрации липополисахаридов до 8,4 (2,2-10,1) *EU*/мл относительно

установленной нормы (0,34 (0,01-0,62) *EU*/мл, $p < 0,001$). Уровень системной эндотоксинемии нарастает в зависимости от вида акушерского осложнения и характеризуется максимальным, 28-кратным, увеличением при угрожающих преждевременных родах ($p < 0,001$), 25-кратным – при задержке роста плода ($p < 0,001$) и 9-кратным – при преэклампсии ($p < 0,001$), что свидетельствует о различной степени участия грамотрицательных бактерий в патофизиологии «больших акушерских синдромов». Развитие «ранней» преэклампсии относительно «поздней» сопряжено с 2,9 кратным увеличением частоты бактериального вагиноза в первом триместре беременности ($p < 0,05$), в то время как «поздняя» преэклампсия ассоциируется с 3-х кратным повышением частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с синдромом избыточного бактериального роста ($p < 0,05$). Выявленные особенности косвенно указывают на возможное участие ЛПС «влагалищного происхождения» в нарушении процесса инвазии трофобласта, лежащего в основе патогенеза «ранней» преэклампсии, а ЛПС «кишечного происхождения» – в запуске медиаторного каскада, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию «поздней» преэклампсии». Указанное подчеркивает огромную значимость в профилактике развития бактериально-ассоциированных поздних акушерских осложнений в своевременной диагностике и тщательной терапии урогенитальных инфекционных заболеваний женщин, как на прегравидарном этапе, так и на ранних стадиях беременности.

Влагалищная микробиота женщин при БВ характеризуется повышением общей микробной обсемененности на фоне существенного уменьшения концентрации *Lactobacillus spp.*, с превалированием аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий. Определена этиологическая роль представителей семейства *Mycoplasma taceae*, в частности *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии БВ. При БВ наблюдается дезинтеграция эпителиальных клеток бактериальными протеолитическими ферментами и создается возможность транслокации части ЛПС в венозные и лимфатические сосуды и поступление его в системный кровоток. В [39] было установлено, «что при БВ наблюдается семикратное увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке, возрастание уровня ЛПС-связывающего белка – в 2 раза и титров *IgG* к *core*-региону ЛПС – в 1,7 раза по сравнению с нормомикробиоценозом».

При кольпитах поражение слизистой влагалища резко возрастает с обнажением базальной мембраны, капилляров и лимфатических сосудов, что в несколько раз увеличивает вероятность транслокации ЛПС в системный кровоток.

В современных условиях местное лечение воспалительных поражений влагалища является приоритетным направлением комплексной реабилитации фертильности. В тоже время при местном использовании фармакологических препаратов при лечении кольпитов, БВ достигается только одна цель – противомикробное воздействие на микрофлору влагалища. При этом нередко это воздействие не дифференцировано – вовлекаются в процесс как патогенная микрофлора так и эубиотическая.

В [5, 9] указано, что современные схемы коррекции дисбиотических процессов вагинального биотопа, включают мероприятия направленные на элиминацию условно патогенной микрофлоры, с последующим восстановлением нормального микробного биоценоза во влагалище путем трансплантации *Lactobacillus spp.* В то же время, в вагинальной микробиосистеме при дисбиозе доминируют грамотрицательные бактерии – источники ЛПС. Это обуславливает необходимость введения в схемы лечения БВ средств, снижающих токсические свойства и иммунобиологическую активность ЛПС. В настоящее время не накоплено достаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное назначение антибиотиков во время беременности с целью предотвращения негативного влияния инфекций на исход беременности. Для этого используют препараты сорбционно-детоксикационного действия. К их числу относится и сорбент *Энтеросгель* (ЭГ), способный нивелировать негативные эффекты ЛПС грамотрицательных бактерий. Согласно данным в [41] суточная доза ЭГ связывает 410 мг липополисахарида. В клиническом использовании ЭГ (с 1994 г. до настоящего времени) у препарата не обнаружено побочных эффектов при использовании терапевтических доз, указанных в инструкции по применению. Напротив, как показывают продолжающиеся в настоящее время исследования, у препарата обнаруживаются другие биологические эффекты, что послужило основанием для его местного применения.

ЭГ – влажная масса белого цвета, без запаха и вкуса, не растворимая в воде. Это полиорганосилоксановая матрица. ЭГ представляет собой 30% суспензию энтеросгеля в воде. Он обладает значительной био- и гемосовместимостью, пластичностью, при применении не повреждает слизистую оболочку влагалища, не всасывается ею, оказывает на нее обволакивающе-предохраняющее действие и даже регенеративно воздействует на нее. Пористая поверхность характеризуется удельной поверхностью 120-250 м²/г и суммарным объемом пор 2,7-3,0 см³/г (эффективный радиус пор более 100 нм). В ЭГ поры заполнены водой, имеющей довольно сильную связь с гидрофобной поверхностью пористой матрицы за счет сил, подобных интермицеллярным. На поверхности глобулы расположены органические радикалы – *CH 3* небольшое количество несконденсированных концевых гидросильных групп – *ОН*, что придает ему свойства органотропности. Пористая структура и органотропность препарата обуславливают ряд его уникальных свойств. Он обладает высокой био- и гемосовместимостью; при употреблении не повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного

тракта. Способствует регенерации последней при ее повреждении. Не нарушает пристеночного пищеварения, легко (через 7-8 часов) выводится из организма. ЭГ характеризуется селективностью – наиболее активно сорбирует среднемoleкулярные токсические метаболиты и практически не связывает электролиты (ионы) высокомолекулярные вещества ($M.в.>10000$) [56], а также оказывает избирательное воздействие на микрофлору.

Как показали исследования [17] ЭГ (полиметилсилоксан) обладает высокой адгезивной активностью к микроорганизмам. Иммунизация микроорганизмов приводит к деструкции микробных клеток, которые подтверждены электронно-микроскопическим анализом. Этот процесс протекает в два этапа: адгезия микробных клеток с последующей их деструкцией. Микроорганизмы, вступая во взаимодействие с поверхностью сорбента, претерпевают своеобразные и весьма характерные изменения, которые можно разделить на несколько фаз:

- в зоне электростатического взаимодействия (расстояние около 150 нм) происходит вытягивание клеточной стенки микроорганизма в направлении поверхности частицы сорбента.

- вслед за клеточной стенкой деформируется цитоплазматическая мембрана, за которой следует цитоплазма.

- клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана приходит в непосредственное соприкосновение с сорбентом.

- мембранные структуры микроорганизмов утрачивают морфологическую непрерывность, в результате чего происходит своего рода активное «вытекание» цитоплазматического матрикса и связывание вещества цитоплазмы сорбентом.

По мнению авторов, взаимодействие грамотрицательных микроорганизмов с сорбентом осуществляется путем адгезии липополисахаридных и белковых компонентов клеточных стенок на поверхности ЭГ. Он активно сорбирует более 10^6 бактерий на 1 мм^2 поверхности и угнетает жизнедеятельность многих патогенных и условно патогенных микроорганизмов, одновременно поглощая токсины, образуемые этими микроорганизмами.

Результаты исследования [24] показали с помощью электронной микроскопии, что чистый сорбент полиметилсилоксан обладает способностью адгезировать микробные клетки с последующей их деструкцией. В тоже время кислomолочная микрофлора (лакто-, бифидум-, колибактерии), которая характеризуется пониженной адгезивной способностью, ЭГ не угнетается. Избирательное подавление патогенной микрофлоры за счет сорбции этих микроорганизмов и их токсинов эффективно способствует колонизации влагалища нормальной слабоадгезивной кислomолочной микрофлорой. ЭГ оказывает общее детоксицирующее действие: адсорбирует со слизистых женской половой сферы токсические вещества, провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления, эндотоксины патогенной микрофлоры и продукты незавершенного метаболизма.

Таким образом, ЭГ посредством удаления токсинов и восстановления нормального соотношения микроорганизмов во влагалище способствует купированию гиперактивности воспалительного процесса и его иммунного компонента, восстановлению микробиоценоза влагалища, а также нормализации процесса связывания секреторного компонента *IgA* (фактор местного иммунитета) [29, 30]. Столь важные свойства ЭГ, представленные выше, послужили основой для его использования при инфекционных заболеваниях влагалища – БВ, кольпитах (вагинитах).

В [32] проведены клинические исследования у 48 беременных на различных сроках беременности с неспецифическим кольпитом. У 18 обследованных беременных женщин течение гестации осложнилось угрозой прерывания. При бактериологическом обследовании были выявлены: золотистый стафилококк – у 7 женщин; кишечная палочка – у 9; грибы рода *Candida* – у 11; стрептококки – у 5; энтерококки – у 2, клебсиелла – у 2; микробные ассоциации – у 9.

Была предложена методика санации влагалища: ежедневная обработка ЭГ в сочетании с антибактериальным средством. Курс лечения составляет 10-14 суток. В результате лечения у всех больных отмечен выраженный клинический эффект: уменьшение болей, исчезновение гиперемии стенок влагалища, прекращение зуда наружных половых органов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значительной эффективности ЭГ при лечении кольпитов различной этиологии у беременных.

В [48] был проведен скрининг у 366 беременных и небеременных женщин, у 324 были выявлены фоновые, предраковые и опухолевые процессы шейки матки, из них 72 – воспалительные процессы различного генеза, включая папилломавирус и вирус герпеса. Больным проводили бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое исследования.

При проведении противовоспалительного лечения с назначением адекватной дозы лекарственных средств без применения ЭГ у 36 больных обнаружен рецидив воспалительного процесса. ЭГ в массе 30-40 г вносили в шеечную часть влагалища, ставили тампон на 2 часа, после чего удаляли препарат тампоном, смоченным физиологическим раствором. В результате лечения и общего обследования с интравагинальным использованием ЭГ добились полного излечения у 34 пациенток, двое больных, которые проводили лечение нерегулярно, с перерывами, отмечен стабильный процесс.

Отмечено, что у беременных женщин значительная адсорбция ЭГ микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности при большой обсемененности влагалища позволяет после применения сорбента осуществлять успешное местное лечение лекарственными средствами, разрешенными для применения Минздравом РФ. Применение разработанного комбинированного метода противовоспалительной терапии с использованием ЭГ обеспечивает достижение полного излечения воспалительных процессов.

Согласно данным в [18-23] были получены положительные результаты использования сорбента в лечении дисбиоза влагалища. Всего под наблюдением находилось 19 женщин в возрасте от 19 до 42 лет. У 8 женщин был выявлен кольпит, у 7 – диагностирован бактериальный вагиноз, из них 3 беременных с различными сроками беременности, у 3 беременных проводилось лечение по поводу гестационного пиелонефрита. Лечение больных с кандидозным кольпитом осуществляли с помощью Энтеросгеля в сочетании с раствором клотримазола, который вводился интравагинально после предварительного промывания раствором фурацилина (1:1000) один раз в день. Уже к 3-4 дню исчезали явления воспаления, гиперемии слизистой влагалища, исчезали характерные выделения из половых органов, зуд в области вульвы, проявления дискомфорта. Всего выполнено 7 сеансов. При контрольной микроскопии грибы во влагалищном содержимом отсутствовали. Затем приступали к подселению эубиотиков (ацилакт) после предварительной их активации.

Лечение беременных пациенток с БВ проводили по иной схеме. Энтеросгель вводили интравагинально 1 раз в сутки совместно в активированном ацилактом в течение 5-7 суток. Одновременно внутрь назначался энтеросгель по 15 г 3 раза в сутки в течение 5-7 суток. Он принимался совместно с эубиотиками. Также беременные получали комплекс биокорректоров для поддержания иммунного статуса.

К концу комплексного лечения больные отмечали исчезновение выделений из влагалища и других признаков дисбактериоза (происходила нормализация стула, уменьшались явления дискомфорта в кишечнике), восстанавливался биоценоз влагалища.

В результате исследований было показано, что ЭГ в комплексной терапии является эффективным средством при лечении кандидозных вагинитов и БВ, а также при инфекционных осложнениях влагалища при беременности.

Учитывая тесную взаимосвязь между течением рецидивирующего БВ, *вагинального кандидоза* (ВК) и *неспецифического вагинита* (НВ) с дисбиотическими сдвигами со стороны микробного пейзажа кишечника, в [31] показано, что наиболее эффективными являются комплексные методики. Было предложено провести коррекцию микроэкологии кишечника параллельно с влагалищной с помощью ЭГ. Всем пациентам он назначался интравагинально в течение 5 дней и перорально 15 гр. 3 раза в день за 2 часа до или после приема пищи в течение 7 дней. Одновременно назначался Виферон-2 (по 1 свече ректально 1 раз в день, 7 дней) и бифидумбактерин (интравагинально – стерильный тампон пропитанный раствором, содержащим 5 доз препарата вводили во влагалище на 2-3 часа; перорально 5 доз 3 раза в течение 7 дней). Эффективность лечения с рецидивирующим БВ – 97,2%, с рецидивирующим ВК – 96,9%, у пациенток с рецидивирующим НВ – 96,4%.

По данным [26, 27, 28], ЭГ посредством удаления токсинов и восстановления нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике (при пероральном применении) и при интравагинальном использовании способствует купированию воспаления, восстановлению микробиоценоза влагалища и кишечника, а также процесса связывания секреторного компонента *IgA* (фактор местного иммунитета).

При комплексном применении ЭГ у пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями матки и придатков было выявлено несколько эффектов [27]. В группе больных, у которых применялась сорбционная терапия в комплексном лечении по сравнению с контрольной группой (без сорбента) уже на 4 сутки выявлялись более высокие показатели количества эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов, цветового показателя. Уровень лейкоцитов и СОЭ был ниже, чем в контрольной группе, что с учетом купирования клинических проявлений воспаления, является хорошим прогностическим признаком.

В [14] проведена коррекция биоценоза влагалища ЭГ в сочетании с пробиотиками для профилактики гнойно-септических осложнений у женщин после хирургического лечения миомы матки. В исследовании приняли участие 193 пациентки в возрасте от 20 до 80 лет, подвергшиеся оперативному лечению миомы матки. Больные были разделены на 2 группы. В первую входили 96 женщин, получавшие с 1-го дня после операции внутрь энтеросорбент энтеросгель, бифидумбактерин форте по 15 доз и аципол по 2 таблетки. С 3-го дня им ежедневно интравагинально вводили энтеросгель с пробиотиками в течение 5-7 суток. В качестве контроля (2 группа) использовали традиционное лечение гентамицином, трихополом и нистатином.

Анализ результатов бактериологического исследования экоколонии микроорганизмов влагалища показал, что после операции во 2-ой группе, по сравнению с первой, был представлен практически весь спектр условно-патогенной микрофлоры. Обсемененность микроорганизмами в ассоциации выявлена во 2 группе у 91 пациентки (93,8% случаев). В первой группе больных бактериальная микрофлора определялась у 26 женщин (27%), грамотрицательная флора – у 24 (25%).

Эффективность использования ЭГ была оценена с точки зрения частоты послеоперационных осложнений. У больных первой группы осложнения были в 9,38% случаев, в то время как во 2-й – в 31,9% случаев, что в 3,5 раза меньше, чем при традиционном лечении. При этом удалось достичь легкого течения или ликвидации тяжелых форм, таких как перикюльтит и инфильтрат в малом тазу, нагноение и расхождение послеоперационной кожной раны, частичный некроз культи влагалища. Из 96 пациенток 1 группы после операции сочетание осложнений было только у 9 больных. Развития эндометрита не наблюдалось, что, возможно, объясняется активацией местного иммунитета влагалища под воздействием бифидобактерий, адсорбированных на ЭГ, а также бактерицидным воздействием кислорода, содержащегося в структуре матрицы ЭГ.

Во 2-й группе гнойно-воспалительные осложнения были зарегистрированы у 31 пациентки (31,9%), также у них было отмечено сочетание перикюльтита и инфильтрата в малом тазу с частичным некрозом и расхождением раны культи влагалища.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных 1 группы составила $11,1 \pm 0,23$ суток, а 2 группы – $14,16 \pm 0,35$ суток.

Более показательно выглядит состояние выписанных из стационара больных на 10-12 день: в 1 группе – 76,04% с хорошим клиническим результатом, тогда как во 2 группе с таким же результатом было выписано 22,7% женщин.

Таким образом, комбинированное сорбционно-комплексное лечение больных в послеоперационном периоде высокоэффективно и практически исключает возможность возникновения раневой инфекции.

В [29] представлены результаты комплексного лечения кандидозного кольпита с аппликацией влагалища ЭГ. В зависимости от метода комплексной терапии пациенты были разделены на 4 группы:

1-я группа – 34 пациентки, получали антибиотик, проводилась санация влагалища 3% раствором перекиси водорода и 0,05% раствором хлоргексидина.

Во 2-й группе 28 пациенток, которым назначали антибиотик и проводили санацию влагалища энтеросгелем.

В 3-й группе 24 женщины получали антибиотик, энтеросгель интравагинально и энтеросгель перорально.

4-ю группу составили 32 пациентки, принимавшие антибиотик, энтеросгель во влагалище, энтеросгель внутрь, эубиотик бифидум бактерин интравагинально и перорально, иммуномодулятор виферон-2 ректально.

По результатам проведенной работы были сделаны выводы, что для успешного лечения вагинальных кандидозов и эффективной нормализации вагинальной микрофлоры и биоценоза кишечника необходимо проведение комплекса мероприятий, предусматривающих наряду с антимикробной терапией сочетание перорального применения энтеросгеля и интравагинального использования.

Кроме того обследованы 214 женщин с рецидивирующими формами неспецифического вагинита [30]. Больные достоверно не отличались по основным исследуемым параметрам, и были разделены на следующие группы в зависимости от проводимой терапии:

1-я группа – 46 пациенток получали антибиотик, проводилась санация влагалища 3% раствором перекиси водорода и 0,05% раствором хлоргексидина. Во 2-й группе 58 пациенток, принимавших антибиотик и энтеросгель внутривлагалищно. В 3-ей группе – 54 женщины, получали антибиотик, интравагинально вводился ЭГ и одновременно перорально назначался ЭГ. 4-ю группу составили 56 пациенток, принимавшие антибиотик, внутрь ЭГ с эубиотиком бифидумбактерином, а также интравагинально и бифидумбактерин.

Проводилось клиническое обследование и гинекологический осмотр. Лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое и бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого, микробиологический анализ кала на наличие дисбактериоза, определение показателя *pH* влагалищного отделяемого. Результаты проведенного лечения оценивались спустя 7 суток после окончания терапии. Об эффективности лечения судили через 2 и 6 месяцев по наличию рецидивов заболевания.

Полученные данные показали, что применение ЭГ при комплексной терапии значительно повышает ее эффективность (достижение быстрого клинического эффекта, сокращение периода восстановления нормальной микрофлоры влагалища и кишечника, уменьшение количества рецидивов заболевания). Как установлено, наиболее эффективным методом лечения наряду с антибактериальной терапией является сочетание интравагинального использования энтеросгеля и перорального приема энтеросгеля совместно с эубиотиками и иммуностимуляторами. Выраженные нарушения биоценозов влагалища и кишечника требуют проведения нескольких курсов комплексной терапии.

В [47] для снятия симптомов интоксикации у больных с хроническими урогенитальными инфекциями, восстановления нормальной микрофлоры использовался ЭГ в комплексе с антибиотиками и

иммуномодуляторами. Одновременно пациентам назначался энтеросорбент ЭГ внутрь по 15-20 г 2-3 раза в сутки в течение 10 дней. Его вводили интравагинально путем инстилляций. При наличии кишечного дисбактериоза назначался одновременный прием бактериофагов и ферментных препаратов. После проведения сорбционной и дезинтоксикационной терапии назначались пробиотики внутрь, а также интравагинально в виде суппозитория.

Отмечалось улучшение общего состояния, восстановление функции кишечника (исчезновение вздутия, газообразования, тошноты, расстройств стула, головных болей и т.д.), уменьшались или прекращались выделения и неприятные ощущения со стороны половых органов. Восстанавливалась степень чистоты влагалища до II и I степени, тогда как до лечения степень чистоты была III-IV. Сделан вывод, что, ЭГ позволяет корректировать биоценоз слизистых, санировать очаги инфекции, восстанавливать функцию иммунной системы без применения химиотерапевтических препаратов, которые могут в некоторых случаях еще больше усугубить уже имеющиеся сдвиги гомеостаза. Можно утверждать, что применение ЭГ в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища является эффективным средством.

Согласно данных [36] у беременных, страдающих урогенитальными инфекциями происходят нарушения клеточного и гуморального иммунитета, приводящие к снижению местной резистентности и созданию условий для возникновения рецидива. Длительное их течение в условиях используемой традиционной терапии, включающей антибактериальные средства, вызывает изменения микробиоценоза кишечника и влагалища, о чем свидетельствуют снижение количества лакто- и бифидобактерий и увеличение числа штаммов условно-патогенной флоры. Изменения в иммунном статусе, микроэкологии кишечника и влагалища способствуют развитию кандидозного поражения в организме беременных, что наиболее выражено во втором и третьем триместрах гестационного процесса. Выявленные изменения в организме беременных и фармакологические свойства препарата ЭГ свидетельствуют об обоснованной необходимости перорального и интравагинального применения данного энтеросорбента в комплексе лечебных мероприятий при урогенитальных инфекциях независимо от срока гестации и вида возбудителя в силу универсальности, неспецифичности воздействия препарата и отсутствия формирования устойчивости к нему. Для эффективной коррекции и профилактики дисбиотических нарушений у беременных с урогенитальными инфекциями необходимо включение в комплекс лечебных мероприятий сорбционной и пробиотической терапии. Автором предлагается 3-х кратное (до 12 недель, 18-24 нед и в 30-36 нед) комбинированное пероральное и интравагинальное использование энтеросорбента ЭГ в сочетании с местным и системным применением пробиотиков в следующем порядке: ЭГ по 15 граммов 2-3 раза в день в течение 14 дней и пробиотик. Интравагинально ЭГ по 10-20 мл 1 раз в 3 дня в течение 10 дней, ацелакт в свечах по 1 свече 1 раз 10 дней. Применение ЭГ у обследованных беременных женщин привело к отсутствию рецидивов БВ у 90,7% и практической ликвидации микозов у 93,4%. Все это способствовало уменьшению риска внутриутробного инфицирования и снижения частоты невынашивания беременности. Включение в комплексную терапию неинвазивных эфферентных методов терапии, а именно, применение энтеросорбента ЭГ, позволило достоверно уменьшить к концу гестации число нарушений микробиоценоза родовых путей, снизить частоту акушерских осложнений в 2,5 раза.

В [38] сообщается о положительном результате комплексного лечения воспалительных заболеваний женских половых органов сочетанием перорального и интравагинального применения ЭГ с пробиотиками. Всего под наблюдением было 78 больных с БВ. Терапия проводилась в два этапа. На первом этапе внутрь назначался метронидазол по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, ЭГ по 15 г 3 раза в день с одновременным введением ЭГ во влагалище в течение 7 дней. На втором этапе внутрь назначались эубиотики (бифиформ, линекс), иммунал. А во влагалище после «отрицательных мазков» на наличие грибов ацилакт либо лактобактерии в течение 10 дней. В результате к 5-7 дню у половины женщин уменьшилось количество выделений из половых путей, исчезли зуд, жжение во влагалище. По окончании лечения клинические и бактериологические данные свидетельствовали об отсутствии признаков бактериального вагиноза. Контрольное исследование через 1 месяц. Рецидив заболевания отмечен у 6,4% пациенток.

Накопленный фактический материал о роли грамотрицательной микрофлоры в патогенезе инфекционных поражений влагалища и способность ЭГ не только активно сорбировать патогенную и условно-патогенную микрофлору, а так же связывать и ЛПС привело к повышению интереса у клиницистов к местному использованию сорбента при данной патологии. Установлено, что влагалищная микробиота женщин при бактериальном вагинозе характеризуется повышением общей микробной обсемененности на фоне существенного уменьшения концентрации *Lactobacillus spp.*, с превалированием аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий. Определена этиологическая роль представителей семейства *Mycoplasma taceae*, в частности *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии БВ. Учитывая такие особенности патогенеза БВ, как дезинтеграция эпителиального слоя слизистой протеолитическими ферментами, незавершенность фагоцитоза [34], возможно проникновение ЛПС грамотрицательных бактерий

через влагалищную стенку в венозные и лимфатические сосуды паравагинальной клетчатки и попадание в дальнейшем в системный кровоток.

Видовой и количественный состав влагалищной микрофлоры женщин репродуктивного возраста с дисбиозом влагалища характеризуется повышением общей микробной обсемененности до $11,2 \pm 1,32$ Ig КОЕ/мл на фоне уменьшения концентрации *Lactobacillus spp.* Концентрация аэробных и факультативно-анаэробных грамм отрицательных бактерий при этом увеличивается более чем в 3 раза. Увеличение при дисбиозе влагалища уровня условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов сопровождается повышением концентрации бактериальных ЛПС. Риск осложненного течения второй половины гестации увеличивается в 2 раза при наличии у матери хронических инфекций мочевыделительной системы, ожирения или хронического сальпингоофорита, в 2,6 раза – заболеваний пародонта, в 3 раза – эндометриоза и в 4 раза – рецидивирующих цервико-вагинальных инфекций. Было установлено, что при дисбиозе влагалища возрастает концентрация бактериальных ЛПС в сыворотке крови. Их величина увеличивается в 2 раза. Ig G к *core* – региону нарастает в 1,7 раза. Под наблюдением было две группы больных с дисбиозом влагалища. Первая группа женщин получала стандартное двухэтапное лечение (антибактериальное и пробиотики) Во второй группе – лечение было дополнено энтеросорбентом ЭГ, который вводили 1 раз в сутки интравагинально в объеме 30 мл. 20% геля 4 дня после завершения местной антибактериальной терапии. Местная детоксикация повысила эффективность лечение: снизилась частота рецидивов в 5 раз за счет стойкой нормализации микробиологических характеристик влагалищного микробиоценоза на протяжении 3 месяцев [4].

По данным [16] у женщин с бактериальным вагинозом выявлено умеренное повышение уровня ЛПС грамотрицательных бактерий в системном кровотоке, сопровождающееся активацией неспецифического иммунитета, с существенным повышением уровня провоспалительных цитокинов (*IL-2*, *IL-6*, *TNF- α*), увеличением плазменной концентрации главного острофазового реактанта – С-реактивного белка, уровень которого четко коррелирует с выраженностью вагинального дисбиоза. Особенностью специфического иммунного ответа при БВ является увеличение выработки антител к *core*-региону ЛПС и тенденция к активации синтеза ЛПС-связывающего белка на начальных этапах БВ и их снижением при утяжелении дисбиоза.

В [40] был проведен сравнительный анализ эффективности терапии БВ у пациенток с *хроническим неспецифическим язвенным колитом* (ХНЯК) по традиционной схеме и с применением энтеросорбента ЭГ. Пациентки были разделены на 2 подгруппы. Пациентки подгруппы I – основная группа – ($n=57$) получали лечение БВ по разработанной системе, включающей: 1) клиндамицин в виде крема вагинально по 1 дозе 1 раз в день утром в течение 5 дней; ЭГ по 50 г на 2 часа в день вагинально в марлевом тампоне вечером в течение 5 дней; ЭГ внутрь по 15 г 3 раза в день строго за 2 часа до или после еды в течение 7 дней. На 2-3 день лечения Дифлюкан 150 мг внутрь однократно; 2) Нормофлорин Б и Нормофлорин Л вагинально по 10 мл в виде инстилляций на ночь, в течение 7 дней. С 1-го дня лечения Нормофлорин Б и Нормофлорин Л внутрь по 20 мл 3 раза в день во время еды в течение 21 дня показало: на вторые сутки лечения пациентки обеих подгрупп в равной степени отмечали положительную динамику – исчезновение жжения, зуда в области вульвы.

Больные подгруппы II ($n=50$) получали лечение БВ по традиционной схеме, включающей: 1) клиндамицин в виде крема вагинально по 1 дозе 1 раз в день в течение 5 дней; 2) свечи «Ацилакт» по 1 свече вагинально 1 раз в день в течение 10 дней. С 1-го дня лечения Бифидумбактерин сухой концентрат внутрь по 5 доз 3 раза в день в течение месяца.

Эффективность лечения оценивали трижды: через 2-3 дня после завершения санации влагалища, через 1 и 6 месяцев после завершения лечения. Через 2-3 дня после завершения терапии БВ, было установлено, что эффективность санации влагалища в основной группе составила 100%, в группе сравнения 94%. Спустя один месяц с начала терапии, согласно критериям дифференциальной диагностики дисбиозов, нормоценоз влагалищного биотопа через месяц от начала лечения зарегистрирован в 96,5% случаев подгруппы I и в 74,0% в подгруппе II. Обследование через 3-6 месяцев выявило Лактобактерии в нативном препарате у 48 (84,2%) пациенток подгруппы I, и у 12 (24%) подгруппы II ($p<0,001$). Нормоценоз влагалища имел место у 48 (84,2%) женщин подгруппы I и у 12 (24,0%) женщин подгруппы II. Частота рецидивов БВ через 3-6 месяцев после лечения составляет 15-30%. По данным, спустя 6 месяцев от начала терапии, рецидивы БВ наблюдались в 3,5 раза реже в группе пациенток, получавших сорбент ЭГ, пробиотики «Нормофлорин Л» и «Нормофлорин Б» ($p<0,01$).

Нами [22, 23] была оценена эффективность местного использования ЭГ с целью восстановления биоценоза при воспалительных заболеваниях влагалища. Биоциноз влагалища оценивали на основании данных ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени по протоколу «Фемофлор». Под наблюдением находились 29 женщин репродуктивного возраста (19-35 лет), 10 из когорты обратились за медицинской помощью с целью подготовки к планируемой беременности. Эти женщины составили контрольную группу (1 гр.). Во вторую клиническую группу (2 гр.) были включены 12 женщин в возрасте от 22 до 35 лет с микозом вульвы и влагалища. Пациентки 1 и 2 клинической группы после добровольного согласия получали сорбционное лечение ЭГ (монотерапия) – (интравагинально №5). Третью (3 гр.) клиническую группу (7 человек) составили больные с острым кандидозным вульвовагинитом, которым те-

рапия проводилась также интравагинально ЭГ в комбинации с 1% раствором Клотримазола. В исследованиях биоциноза влагалища у женщин контрольной группы было обнаружено: абсолютный нормоциноз у 2-х пациенток, умеренный дисбиоз у 7-и и выраженный дисбиоз у 1-ой пациентки. В процессе лечения общая бактериальная масса постепенно уменьшалась: с 6,4 лг копий/обр в начале лечения до 4,9 лг копий/обр после его завершения. Количество лактобактерий, составляющих нормофлору, так же уменьшалось во время лечения (с 6,1 до 4,3 лг копий/обр). При аппликационном лечении ЭГ полностью элиминировались микробы факультативно-анаэробной группы (*Staphylococcus spp.*) и уменьшалась концентрация облигатно-анаэробной микрофлоры (*Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lahnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). При аппликации ЭГ у 12 женщин 2 гр. концентрация лактобацилл, которая была снижена в значительной степени до начала лечения, увеличилась почти в 2 раза. Снизилось число морфотипов во влагалищной биоте (с 12 до 7 представителей микроорганизмов). В то же время концентрация дрожжеподобных грибов рода *Candida* имела лишь тенденцию к уменьшению. С целью усиления антигрибкового эффекта была создана комбинация ЭГ с 1% раствором Клотримазола. Комбинация готовилась путем смешивания и экспозицией смеси не менее 40 минут. Данная комбинация позволила добиться элиминации грибов рода *Candida* в процессе аппликационного лечения. Интенсивность клинических симптомов на фоне лечения уменьшалась уже к 3 суткам во всех клинических группах. Количество лейкоцитов в мазках приходило в норму (в среднем с 25-27 клеток в поле зрения до 5-6). Положительный результат при аппликационном лечении объясняется высокими свойством связывать эндотоксин (ЛПС) антимикробными и сорбционными свойствами ЭГ, его избирательностью воздействия на патогенную и зубиотическую микрофлору влагалища, способностью разрушения микробной биопленки за счет низких значений pH (4,8-5,0), а также мощным электростатическим воздействием. Таким образом, в процессе применения аппликационной терапии ЭГ был получен высокий противовоспалительный эффект, за счет связывания ЛПС, уменьшения доли патологической микрофлоры во влагалищном биоотопе, значительного увеличения концентрация лактобацилл. Использование смеси лекарственных средств ЭГ + Клотримазол (1% раствор) элиминировало *Candida spp.* из влагалищной биоты. Побочных эффектов при использовании аппликационной терапии ЭГ и комбинации ЭГ + 1% раствор Клотримазола не отмечено. Сорбционное лечение ЭГ в вариантах как монотерапии, так и в комбинации с другими средствами – можно считать патогенетически обоснованным.

Заключение. Приведенные литературные данные изложенные в настоящем обзоре исчерпывающе доказывают целесообразность использования ЭГ в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов.

Попадая на слизистые, ЭГ, представляющий тонко измельченную суспензию полиметилсилоксанаполигидрата, благодаря своим натуральным порам в глобулах избирательно сорбирует патогенные бактерии и продукты их метаболизма, тем самым нормализует микрофлору слизистых организма, усиливает регенеративные процессы поврежденных тканей.

К обоснованию показаний энтеросгель к медицинскому применению следует отнести и то, что он оказывает сорбционное и детоксикационное действие на слизистых при местном (интравагинальном) использовании. При этом он избирательно сорбирует и разрушает патогенную и условно патогенную микрофлору. Препарат, благодаря его свойствам по удалению токсинов и восстановлению нормального соотношения микроорганизмов во влагалище при разных видах патологии, способствует купированию гиперактивности воспалительных процессов и активизации иммунокорректирующего действия.

ЭГ, имеющий в химическом строении структуру полиметилсилоксанаполигидрата, способствует регенеративным процессам, снимая перифокальную воспалительную реакцию, улучшая микроциркуляцию в тканях организма. Препарат достаточно прочно удерживает в своей глобулярной структуре микробные клетки, при этом при адгезии микроорганизмов, они подвергаются деструкции. Этот механизм разрушения микроорганизмов заключается в том, что они, взаимодействуя с поверхностью сорбента, претерпевают необратимые изменения. В зоне электростатического взаимодействия (расстояние около 150±20 нм) происходит вытягивание клеточной стенки микроорганизма в направлении поверхности сорбента (энтеросгель). Вслед за клеточной стенкой деформируется цитоплазматическая мембрана, за которой следует цитоплазма. В результате клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана непосредственно соприкасаются с сорбентом. Мембранные структуры микробных клеток утрачивают свою морфологию, в результате чего происходит образное «вытекание» цитоплазматического матрикса микроба и связывание вещества цитоплазмы сорбентом.

Взаимодействуя, таким образом, ЭГ подавляет патогенные микроорганизмы, очищает слизистые от продуктов метаболизма бактерий и, главное, нормализует микрофлору слизистых оболочек.

Если сравнивать механизм действия ЭГ с традиционно используемыми в акушерстве и гинекологии антибактериальными и противогрибковыми средствами, то следует подчеркнуть, что антибактериальные и противогрибковые препараты лишь подавляют патогенную микрофлору, а ЭГ обладает сразу несколькими поливалентными эффектами:

– уничтожение патогенной микрофлоры влагалища;

– адсорбция и удаление микробных тел и продуктов их жизнедеятельности;
– нормализация микрофлоры влагалища, снятие воспаления и в комплексе – общее стимулирование иммунитета организма.

Перечисленное выше значительно активизирует регенеративные процессы в поврежденных тканях, очищает слизистые и в целом способствует более быстрому выздоровлению больных и значительному сокращению сроков их госпитализации, что и подтвердили представленные в настоящем обзоре материалы.

Таким образом можно с уверенностью сказать, что аппликационное использование ЭГ отвечает современным требованиям – беречь нормофлору, убирать патогенную, условнопатогенную, активно защищая слизистую влагалища.

Литература

1. Бахарева И.В., Макаров О.В., Кузнецов П.А., Савченко Т.Н., Романовская В.В. Патогенетическая связь бактериального вагиноза и локальных иммунных изменений // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №12(3). С. 21–23.
2. Боброва С.В., Пекарев О.Г., Шпагина Л.А., Хаятова З.Б. Дифференцированный подход к лечению анемического синдрома у женщин с очагами генитальной инфекции. Методические рекомендации. М., 2004. 19 с.
3. Бондаренко К.Р. Этиопатогенетические особенности бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс.... к.м.н. Уфа, 2009. 23 с.
4. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. №5. С. 57–61.
5. Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Гайсина Ю.Р., Муллагаллина А.З., Мавзютов А.Р. Оценка эффективности применения сорбента «Энтеросгель» в лечении бактериального вагиноза. Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». М., 2010. С. 171–172.
6. Бондаренко К.Р., Гайсина Ю.Р., Еникеев А.Н., Муллагаллина А.З., Гильманов А.Ж., Мавзютов А.Р. Уровень липополисахарид-связывающего белка и некоторые особенности системы гемостаза при бактериальном вагинозе. Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». М., 2010. С. 173.
7. Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Гайсина Ю.Р., Мавзютов А.Р. Противомикробный антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., 2010. С. 44.
8. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Аюпова Г.В., Федотова А.А., Гайсина Ю.Р. Применение энтеросорбента «Энтеросгель» в лечении бактериального вагиноза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина, фармация. 2012. №4 (123), вып. 17. С. 26–31.
9. Бондаренко К.Р., Аюпова Г.В., Мавзютов А.Р. Применение сорбента «Энтеросгель» в лечении бактериального вагиноза // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. 2012. №4 (123), вып. 17. С. 26–31.
10. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р., Рыбальченко О.В., Озолина Л.А. Микроэкология при бактериальном вагинозе: возможности регуляции пробиотиками. Лечение и профилактика // Акушерство и гинекология. 2014. №2(10). С. 17–27.
11. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М., Шпирко В.О. Особенности влагалищной микроэкологии в период гестации (обзор литературы) // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2014. №4. С. 6–11.
12. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике. Terra Medica // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. 2014. №2. С. 4–8.
13. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика, и профилактика: Автореферат дисс.... д.м.н. Москва, 2017. 54 с.
14. Воронин А.А. Коррекция биоценоза кишечника и влагалища энтеросорбентами и пробиотиками для профилактики гнойно-септических осложнений у женщин после хирургического лечения миомы матки. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть VI. М., 2002. 26 с.
15. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воробьев А.А. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов // Вестн. Рос. АМН. 2006. № 1. С. 3–5.
16. Гайсина Ю.Р. Особенности микробного пейзажа, эндотоксемии и показателей гемостаза у женщин с бактериальным вагинозом: Автореф. дисс... к.м.н. Уфа, 2013.

17. Григорьев А.В., Знаменский В.М., Бондаренко Л.Г. Адгезия патогенной микрофлоры на кремнийорганических сорбентах. Иммуно-биологические препараты нового поколения и методы их контроля. НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, Киевский государственный институт усовершенствования врачей. Москва, 1988. С. 114–120.

18. Гусак Ю.К., Алексеюк Л.И., Гусак Н.Ю., Тарасова Л.В. Опыт использования препарата энтеросгель в терапии фоновых заболеваний шейки матки. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть V. Акушерство и гинекология. М., 2002. С. 3–5.

19. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Чикин В.Г., Карин Н.С. Применение препарата энтеросгель в послеоперационном периоде в акушерстве. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Часть V. М., 2004. С. 46–49.

20. Гусак Ю.К., Зотов В.В., Алексеюк Л.А. Лечение фоновых заболеваний шейки матки у больных с бесплодием и невынашиванием беременности. В кн.: Материалы научной конференции посвященной 60-летию основания Рязанского государственного медицинского университета. Рязань, 2004.

21. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Чикин В.Г., Карин Н.С. Применение препарата энтеросгель в послеоперационном периоде в акушерстве. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Часть V. М., 2004. С. 46–49.

22. Гусак Ю.К., Тарасов В.Н., Гусак Н.Ю. Возможности полиметилсилоксана в лечении воспалительных заболеваний влагалища // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал Terra medica. 2016. №4 (86). С. 65–66.

23. Гусак Ю.К., Брагина Е.Е., Гусак Н.Ю. Использование энтеросорбции в комплексном восстановлении фертильности в бездетных семьях // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал Terra medica. 2017. №1-2. С. 66–67.

24. Дикова И.Г., Ильченко О.И., Рубан В.И. Изучение взаимодействия патогенных микроорганизмов с сорбентом полиметилсилоксаном // Микробиологический журнал. 1993. №3. С. 47–53.

25. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Новосибирск, 1993. С. 64–68.

26. Ильенко Л.Н., Петрович Е.А. Применение энтеросгеля в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков. Сорбционные технологии в акушерстве и гинекологии. Сб. науч. тр. М., 2000. С. 19–32.

27. Ильенко Л.Н., Иванова Е.В. Применение энтеросгеля в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков. Сб. работ по применению препарата энтеросгель в медицине. Изд. 2, часть V, Акушерство и гинекология. М., 2002. С. 3–14.

28. Ильенко Л.Н., Петрович Е.А. Применение энтеросгеля в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков. Сб. работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть V. М., 2004. С. 3–14.

29. Ильенко Л.Н., Иванова Е.В. Оценка эффективности применения сорбента энтеросгель в комплексном лечении рецидивирующих форм неспецифического вагинита. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. М., 2004. С. 35–42.

30. Ильенко Л.Н., Иванова Е.В. Оценка эффективности применения сорбента энтеросгель в комплексном лечении рецидивирующих форм неспецифического вагинита. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Часть V. М., 2004. 80 с.

31. Картвелишвили К.З. Эффективность применения сорбции в комплексном лечении рецидивирующих форм бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и неспецифического вагинита: Автореферат дисс. ... к.м.н. Москва, 2000. 24 с.

32. Коханевич Е.В., Суханова А.А., Суменко В.В. Особенности лечения инфекций нижних отделов генитального тракта у беременных женщин с применением энтеросгеля. Отчет о НИР. Киев, 1997. 1 с.

33. Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 1994. №2. С. 32–35.

34. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.

35. Коханевич Е.В., Суханова А.А., Суменко В.В. Особенности лечения инфекций нижних отделов генитального тракта у беременных женщин с применением энтеросгеля. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть V. Акушерство и гинекология. М., 2004. С. 59–60.

36. Котибенко Е.Н. Оптимизация терапии урогенитальной инфекции у беременных с применением сорбентов: Автореф. дисс... к.м.н. 2005.

37. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И., Алимбаева Г.Н. Альтернативная и альтернативная терапия в акушерстве и гинекологии: учеб. пособие. Индекс Мед Медия, 2018. 454 с.

38. Любарский М.С., Боброва С.В., Морозов В.В., Колпаков М.А. Эндотоксикоз, энтеросорбция, энтеросгель. СО РАМН научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии. Москва, 2007. 94 с.

39. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе // Журн. микробиол. 2009. №6. С. 23–26

40. Муллагалина А.З. Оптимизация лечения бактериального вагиноза у женщин с хроническим неспецифическим язвенным колитом: автореферат дисс.... к.м.н. Уфа, 2012.
41. Николаев В.Г. Энтеросгель, 2010.
42. Результаты использования энтеросгеля и пробиотиков для коррекции дисбиозов влагалища и толстой кишки у женщин с хроническим неспецифическим язвенным колитом / Гайнутдинов Ф.М., Тихонова Т.Ф., Куляпин А.В., Муллагалина А.З. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. № 5. С. 241–242
43. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Россолько Д.С., Савина Л.В. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная энзимотерапия // Медицинский совет. 2016. №17. С. 124–132.
44. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е. Душенкова Т.А. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2016. №2. С. 1–54.
45. Сергеева А.И., Султанова Г.Ф., Левина А.А., Цибульская М.М. Показатели метаболизма железа у беременных и детей раннего возраста // Гематология и трансфузиология. 1992. №9. С. 30–33.
46. Серов В.Н., Ильенко Л.Н. Оценка эффективности сорбента энтеросгель в комплексном лечении рецидивирующих форм бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и неспецифического вагинита. Отчет о НИР. М., 2000. 28 с.
47. Соболевская Л.В. Опыт применения сорбента энтеросгель у пациентов с хроническими урогенитальными инфекциями. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть V. М., 2004. С. 44.
48. Суханова А.А. Коханевич Е.В., Суменко В.В. Использование препарата энтеросгель в комплексном противовоспалительном лечении гинекологических больных. Сборник работ по применению энтеросорбента энтеросгель в медицине. Издание 2. Часть V. Акушерство и гинекология. М., 2002. С. 43.
49. Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Ильина А.Я. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры // Российский Медицинский Журнал. 2003. Т. 11, №3. С. 10–18.
50. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов *Ilv*toll-сигнального пути и NF- κ B в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц // Гены и Клетки. 2017. Т. 12. № 2. С. 90–96.
51. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и pod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения 17.09.2016). DOI: 12737/21557
52. Хаятова З.Б., Боброва С.Б., Шпагина Л.А., Пекарев О.Г., Кузьмина В.В. Применение энтеросорбента энтеросгель при воспалительных заболеваниях половых органов у женщин репродуктивного возраста. Методические рекомендации, 2003. 19 с.
53. Хадарцева К.А. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография. Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.
54. Хаятова З.В., Пекарев О.Г., Боброва С.В. Особенности коррекции анемии у женщин с очагами генитальной инфекции. Дифференцированный подход к лечению анемического синдрома у женщин с очагами генитальной инфекции. М., 2004. С. 15–19.
55. Хрянин А.А. Бактериальный вагиноз: в ногу со временем // Журнал Status Praesens. 2017. №1.
56. Шевченко Ю.Н. Препараты сорбционно-детоксикационного действия для медицины. Сорбционные технологии в акушерстве и гинекологии. Сб. науч. тр. М., 2000. С. 3–12.
57. Энукидзе Г.Г. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе женского бесплодия на фоне хронических гинекологических воспалительных заболеваний // Медпомощь. 2007. №6. С. 23–26
58. Янковский Д.С., Широкобоков В.П., Антипкин Ю.Г. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы) // Репродуктивная эндокринология. 2015. №4. С. 13–28.
59. Aroutcheva A., Ling Z., Faro S. *Prevotella bivia* as a source of lipopolysaccharide in the vagina. // *Anaerobe*. 2008. № 14(5). P. 256–260.
60. Arzeni D., Del Poeta M., Simonetti O., Offidani A.M., Lamura L. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy // *Eur J Epidemiol*. 1997. №13(4). P. 447–450.
61. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // *J Infect Dis*. 2006. №194. P. 828–8354.

62. Donders G., Bellen G., Ausma J., Verguts L., Vaneldere J., Hinoul P. The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with vulvo-vaginal yeast infection with or without bacterial vaginosis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011. № 30. P. 59–63.
63. Cauci S., Monte R., Driussi S. Impairment of the mucosal immune-system: IgA and IgM cleavage detected in vaginal washings of subgroup of patients with bacterial vaginosis // *J Infect Dis*. 1998 №6 (Vol. 178). P. 1698–1706
64. Donders G., Bellen G., Ausma J., Verguts L., Vaneldere J., Hinoul P. The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with vulvo-vaginal yeast infection with or without bacterial vaginosis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011. № 30. C. 59–63.
65. Eschenback D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis // *Am J Obstet Gynecol*. 2002. № 158. P. 819–828.
66. Fortner K.B., Grotegut C.A., Ransom C.E., Bentley R.C., Feng L. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes // *PLoS One*. 2014. №9(1). P. 8.
67. Gelber S.E., Aquilar J.L., Lewis K.L.T., Rather A.J. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis* // *J Bacteriol*. 2008. № 190. P. 3896–3903.
68. Guidozzi F., Patel R., MacPhail A.P. A protective study of iron status in white and black pregnant women in an urban hospital // *South. African. Medical. j.* 1995. № 85/3. P. 170–173.
69. Jetsky E.A. Erythropoiesis in pregnancy // *J. Perinat. med*. 2002. №21/1. P. 31–32.
70. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis // *N Engl J Med*. 2005. № 353. P. 1899–1911.
71. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K., Oakley B.B., Marrazzo J.M. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis // *J Clin Microbiol*. 2007. № 45. P. 3270–3276.
72. Fortner K.B., Grotegut C.A., Ransom C.E., Bentley R.C., Feng L. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes // *PLoS One*. 2014. № 9(1). P. 8
73. Leung K.W., Barnstable C.J., Tombran-Tink J. Bacterial endotoxin activates retinal pigment epithelial cells and induces their degeneration through IL-6 and IL-8 autocrine signaling // *Molecular Immunology*. 2009. № 46. P. 1374–1386
74. Lops V.R. Anemia in pregnancy // *Amer. Family Physician*. 2003. № 41/2. P. 1251–1254
75. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E., Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011. № 86. P. 58–64.
76. Malazy O.T., Shariat M., Heshmat R., Majlesi F. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007. № 46(4). P. 399–404. .
77. Miller L., Thomas K., Hughes J.P. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication // *BJOG*. 2004. № 9. P. 982–988.
78. Mirmonsef P., Gilbert D., Veazey R.S., Wang J., Kendrick S.R., Spear G.T. comparison of lower genital tract glycogen and lactic acid levels in women and macaques: Implications for HIV and SIV susceptibility // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 № 28. P. 76–81.
79. Money D. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005. №16. P. 77–79
80. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid // *Am J Obstet Gynecol*. 2007. № 197. P. 170.
81. Prince A.L., Antony K.M., Chu D.M. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers // *J Reprod Immunol*. 2014. № 10. P. 104–105.
82. Ryckman K.K., Simhan H.N., Krohn M.A., Williams S.M. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes // *Mol Hum Reprod*. 2009. № 15. P. 131–137. .
83. Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J., Nyirjesy P., Wiesenfeld H.C. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Am J Obstet Gynecol*. 2006. №194. P. 1283–1289.
84. Spiegel C.A. Bacterial vaginosis // *Clin. microbiol. rev*. 1991. №4. P. 485–502.
85. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladnoff A. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet Gynecol*. 2005. № 106. P. 1013–102.
86. Taylor-Robinson D., Hay P.E. The pathogenesis of the clinical signs of bacterial vaginosis and possible reasons for its occurrence // *International journal of STD&AIDS*. 1997. №8. P. 13–16.
87. Thinkhamrop J. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. № 26. P. 1.
88. Zozaya-Hinchliffe M., Lilli R., Martin D.H., Ferris M.J. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis // *J Clin Microbiol*. 2010. № 48(5) . P.1812–1819.

References

1. Bahareva IV, Makarov OV, Kuznecov PA, Savchenko TN, Romanovskaja VV. Patogeneticheskaja svjaz' bakterial'nogo vaginoza i lokal'nyh immunnyh izmeneni [Pathogenetic relationship of bacterial vaginosis and local immune changes]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2012;12(3):21-3. Russian.
2. Bobrova SV, Pekarev OG, Shpagina LA, Hajatova ZB. Differencirovannyj podhod k lecheniju anemicheskogo sindroma u zhenshhin s ochagami genital'noj infekcii [Differentiated approach to the treatment of anemic syndrome in women with foci of genital infection]. Metodicheskie rekomendacii. Moscow; 2004. Russian.
3. Bondarenko KR. Jetiopatogeneticheskie osobennosti bakterial'nogo vaginoza u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta [Etiopathogenetic features of bacterial vaginosis in women of reproductive age][dissertation]. Ufa; 2009. Russian.
4. Bondarenko KR, Mavzjutov AR, Bondarenko VM. Jendotoksinemija i antijendotoksinovyj immunitet u zhenshhin pri bakterial'nom vaginoze [Endotoxemia and anti-endotoxin immunity in women with bacterial vaginosis]. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2009;5:57-61. Russian.
5. Bondarenko KR, Enikeev AN, Gajsina JR, Mullagalina AZ, Mavzjutov AR. Ocenka jeffektivnosti primenenija sorbenta «Jenterosgel'» v lechenii bakterial'nogo vaginoza [Evaluation of the effectiveness of the use of sorbent "Enterosgel" in the treatment of bacterial vaginosis]. Materialy IV mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoj medicine «Problemy reprodukcii». Moscow; 2010. Russian.
6. Bondarenko KR, Gajsina JR, Enikeev AN, Mullagalina AZ, Gil'manov AZ, Mavzjutov AR. Uroven' lipopolisaharid-svjazyvajushhego belka i nekotorye osobennosti sistemy gemostaza pri bakterial'nom vaginoze [The level of lipopolysaccharide-binding protein and some features of the hemostatic system in bacterial vaginosis]. Materialy IV mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoj medicine «Problemy reprodukcii». Moscow; 2010. Russian.
7. Bondarenko KR, Enikeev AN, Gajsina R, Mavzjutov AR. Protivomikrobnij antijendo-toksinovyj immunitet u zhenshhin pri bakterial'nom vaginoze [Antimicrobial anti-endotoxin immunity in women with bacterial vaginosis]. Materialy II Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam. Moscow; 2010. Russian.
8. Bondarenko KR, Mazjutov AR, Ajupova GV, Fedotova AA, Gajsina JR. Primenenie jenterosorbenta «Jenterosgel'» v lechenii bakterial'nogo vaginoza [The use of Enterosgel enterosorbent in the treatment of bacterial vaginosis]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina, farmacija. 2012;4(123):26-31. Russian.
9. Bondarenko KR, Ajupova G, Mavzjutov AR. Primenenie sorbenta «Jenterosgel'» v lechenii bakterial'nogo vaginoza [The use of sorbent "Enterosgel" in the treatment of bacterial vaginosis]. Nauchnye vedomosti Serija Medicina.Farmacija. 2012;4 (123):26-31. Russian.
10. Bondarenko VM, Bondarenko KR, Rybal'chenko OV, Ozolinja LA. Mikrojekosistema pri bakterial'nom vaginoze:vozmozhnosti reguljacii probiotikami [Microecosystem in bacterial vaginosis: possibilities of regulation by probiotics. Treatment and prevention]. Lechenie i profilaktika. Akusherstvo i ginekologija. 2014;2(10):17-27. Russian.
11. Bondarenko KR, Ozolinja LA, Bondarenko V, Shpirko VO. Osobennosti vlagalishhnoj mikrojekosistemy v period gestacii (obzor literatury) [Features of the vaginal microecosystem during gestation (literature review)]. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2014;4:6-11. Russian.
12. Bondarenko VM, Bondarenko KR. Jendotoksinemija v akushersko-ginekologicheskoj praktike. Terra Medica [Endotoxemia in obstetric-gynecological practice. Terra Medica]. Vserossijskij mezhdisciplinarnyj medicinskij zhurnal. 2014;2:4-8. Russian.
13. Bondarenko KR. Pozdnie akusherskie oslozhenija, associirovannye s gramotricatel'nymi infekcijami. Patogenez, klinika, diagnostika, i profilaktika [Late obstetric complications associated with gram-negative infections. Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and prevention][dissertation]. Moscow; 2017. Russian.
14. Voronin AA. Korrekcija biocenoza kischechnika i vlagalishha jenterosorbentami i probiotikami dlja profilaktiki gnojno-septicheskikh oslozhenij u zhenshhin posle hirurgicheskogo lechenija miomy matki. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [Correction of intestinal and vaginal biocenosis by enterosorbents and probiotics for the prevention of septic complications in women after surgical treatment of uterine fibroids. Collection of works on the use of enterosorbent enterosgel in medicine]. Izdanie 2. Chast' VI. Moscow; 2002. Russian.
15. Voropaeva EA, Afanas'ev SS, Aleshkin VA, Vorob'ev AA. Mikrobiologicheskie i immunologicheskie harakteristiki disbioticheskikh narushenij biotopov slizistyh obolochek respiratornogo i urogenital'nogo traktov [Microbiological and immunological characteristics of dysbiotic disorders of biotopes of the mucous membranes of the respiratory and urogenital tracts]. Vestn. Ros. AMN. 2006;1:3-5. Russian.

16. Gajsina JuR. Osobennosti mikrobnogo pejzazha ,endotoksemii i pokazatelej gemostaza u zhenshin s bakterial'nym vaginozom [Features of the microbial landscape, endotoxemia and hemostasis indicators in women with bacterial vaginosis] [dissertation]. Ufa; 2013. Russian.

17. Grigor'ev AB, Znamenskij VM, Bondarenko LG. Adgezija patogennoj mikroflory na kremnijorganicheskih sorbentah. Immuno-biologicheskie preparaty novogo pokolenija i metody ih kontrolja [Adhesion of pathogenic microflora on organosilicon sorbents. Immuno-biological drugs of the new generation and methods of their control]. NIIEM im. N.F. Gamalei AMN SSSR, Kievskij gosudarstvennyj institut usovershenstvovanija vrachej. Moscow; 1988. Russian.

18. Gusak JuK, Aleksejuk LI, Gusak NJ, Tarasova LV. Opyt ispol'zovanija preparata jenterosgel' v terapii fonovyh zabolevanij shejki matki. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [Experience of using the drug enterosgel in the treatment of background diseases of the cervix]. Izdanie 2. Chast' V. Akusherstvo i ginekologija. Moscow; 2002. Russian.

19. Gusak JuK, Morozov VN, Chikin VG, Karin NS. Primenenie preparata jenterosgel' v posleoperacionnom periode v akusherstve [The use of the drug enterosgel in the postoperative period in obstetrics. Collection of works on the use of enterosorbent enterosgel in medicine]. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine. Chast' V. Moscow; 2004. Russian.

20. Gusak JuK, Zotov VV Aleksejuk LA. Lechenie fonovyh zabolevanij shejki matki u bol'nyh s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti [Treatment of background diseases of the cervix in patients with infertility and miscarriage]. V kn.: Materialy nauchnoj konferencii posvjashhennoj 60-letiju osnovanija Rjazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Rjazan'; 2004. Russian.

21. Gusak JuK, Morozov VN, Chikin VG, Karin NS. Primenenie preparata jenterosgel' v posleoperacionnom periode v akusherstve. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [The use of the drug enterosgel in the postoperative period in obstetrics. Collection of works on the use of enterosorbent enterosgel in medicine]. Chast' V. Moscow; 2004. Russian.

22. Gusak JuK, Tarasov VN, Gusak NJu. Vozmozhnosti polimetilsiloksana v lechenii vospalitel'nyh zabolevanij vlagalishha [Possibilities of polymethylsiloxane in the treatment of inflammatory vaginal diseases]. Vserossijskij mezhdisciplinarnyj medicinskij zhurnal Terra medica. 2016;4 (86): 65-6. Russian.

23. Gusak JuK, Bragina EE, Gusak NJu. Ispol'zovanie jenterosorbicii v kompleksnom vosstanovlenii fertill'nosti v bezdetnyh sem'jah [Use of enterosorption in the complex restoration of fertility in childless families]. Vserossijskij mezhdisciplinarnyj medicinskij zhurnal Terra medica. 2017;1-2:66-7. Russian.

24. Dikova IG, Il'chenko OI, Ruban VI. Izuchenie vzaimodejstvija patogennyh mikroorganizmov s sorbentom polimetilsiloksanom [Study of the interaction of pathogenic microorganisms with the sorbent polymethylsiloxane]. Mikrobiologicheskij zhurnal. 1993;3:47-53. Russian.

25. Zenkov N, Men'shikova EB, Shergin SM. Okislitel'nyj stress [Oxidative stress]. Novosibirsk; 1993. Russian.

26. Il'enko LN, Petrovich EA. Primenenie jenterosgelja v kompleksnoj terapii vospalitel'nyh zabolevanij matki i pridatkov [The use of enterosgel in the treatment of inflammatory diseases of the uterus and appendages. Sorption technologies in obstetrics and gynecology]. Sorbicionnye tehnologii v akusherstve i ginekologii. Sb. nauch. tr. Moscow; 2000. Russian.

27. Il'enko LN, Ivanova EV. Primenenie jenterosgelja v kompleksnoj terapii vospalitel'nyh zabolevanij matki i pridatkov [The use of enterosgel in the treatment of inflammatory diseases of the uterus and appendages. Sat works on the use of the drug enterosgel in medicine]. Sb. rabot po primeneniju preparata jenterosgel' v medicine. Izd. 2, chast' V, Akusherstvo i ginekologija. Moscow; 2002. Russian.

28. Il'enko LN, Petrovich EA. Primenenie jenterosgelja v kompleksnoj terapii vospalitel'nyh zabolevanij matki i pridatkov [The use of enterosgel in the treatment of inflammatory diseases of the uterus and appendages. Sat works on the use of enterosorbent enterosgel in medicine]. Sb. rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine. Izdanie 2. Chast' V. Moscow; 2004. Russian.

29. Il'enko LN, Ivanova EV. Ocenka jeffektivnosti primenenija sorbenta jenterosgel' v kompleksnom lechenii recidivirujushhijh form nespecificeskogo vaginita [Evaluation of the effectiveness of enterosgel sorbent in the complex treatment of recurrent forms of nonspecific vaginitis]. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine. Moscow; 2004. Russian.

30. Il'enko LN, Ivanova EV. Ocenka jeffektivnosti primenenija sorbenta jenterosgel' v kompleksnom lechenii recidivirujushhijh form nespecificeskogo vaginita. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [Evaluation of the effectiveness of enterosgel sorbent in the complex treatment of recurrent forms of nonspecific vaginitis]. Chast' V. Moscow; 2004. Russian.

31. Kartvelishvili KZ. Jeffektivnost' primenenija sorbicii v kompleksnom lechenii recidivirujushhijh form bakterial'nogo vaginoza, vaginal'nogo kandidoza i nespecificeskogo vaginita [The effectiveness of sorption in the complex treatment of recurrent forms of bacterial vaginosis, vaginal candidiasis and nonspecific vaginitis] [dissertation]. Moscow; 2000. Russian.

32. Kohanevich EV, Suhanova AA, Sumenko VV. Osobennosti lechenija infekcij nizhnih otdelov genital'nogo trakta u beremennyh zhenshhin s primeneniem jenterosgelja [Features of the treatment of infections of the lower genital tract in pregnant women]. Otchet o NIR. Kiev; 1997. Russian.

33. Kira EF. Klinika i diagnostika bakterial'nogo vaginoza [Clinic and diagnosis of bacterial vaginosis]. Akusherstvo i ginekologija. 1994;2:32-5.

34. Kira EF. Bakterial'nyj vaginoz [Bacterial vaginosis]. Moscow: MIA; 2012. Russian.

35. Kohanevich EV, Suhanova AA, Sumenko VV. Osobennosti lechenija infekcij nizhnih otdelov genital'nogo trakta u beremennyh zhenshhin s primeneniem jenterosgelja. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine. Izdanie 2. Chast' V. Akusherstvo i ginekologija [Features of the treatment of infections of the lower genital tract in pregnant women with enterosgel]. Moscow; 2004. Russian.

36. Kotibenko EN. Optimizacija terapii urogenital'noj infekcii u beremennyh s primeneniem sorbentov [Optimization of the treatment of urogenital infections in pregnant women with the use of sorbents]: [dissertation]. 2005. Russian.

37. Kuznecova IV, Burchakov DI, Alimbaeva GN. Ad'juvantnaja i al'ternativnaja terapija v akusherstve i ginekologii [Adjuvant and alternative therapy in obstetrics and gynecology]: ucheb. posobie. Indeks Med Medija; 2018. Russian.

38. Ljubarskij MS, Bobrova SV, Morozov VV, Kolpakov MA. Jendotoksikoz, jenterosorbicija, jenterosgel'. SO RAMN nauchno-issledovatel'skij institut klinicheskoj i jeksperimental'noj limfologii [Endotoxemia, enterosorption, enterosgel]. Moscow; 2007. Russian.

39. Mavzjutov AR, Bondarenko KR, Bondarenko VM. Jendotoksinemija i antijendotoksinovyj immunitet u zhenshhin pri bakterial'nom vaginoze [Endotoxemia and anti-endotoxin immunity in women with bacterial vaginosis]. Zhurn. mikrobiol. 2009;6:23-6 Russian.

40. Mullagalina AZ. Optimizacija lechenija bakterial'nogo vaginoza u zhenshhin s hronicheskim nespecificheskim jazvennym kolitom [Optimization of treatment of bacterial vaginosis in women with chronic nonspecific ulcerative colitis][dissertation]. Ufa; 2012. Russian.

41. Nikolaev VG. Jenterosgel' [Enterosgel], 2010. Russian.

42. Rezul'taty ispol'zovanija jenterosgelja i probiotikov dlja korekcii disbiozov vlagalishha i tolstoj kishki u zhenshhin s hronicheskim nespecificheskim jazvennym kolitom [The results of the use of enterosgel and probiotics for the correction of vaginal and colon dysbiosis in women with chronic ulcerative colitis]. Gajnutdinov FM, Tihonova TF, Kuljapin AV, Mullagalina AZ, et al. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2008;5:241-2 Russian.

43. Rishhuk SV, Kahiani EI, Rossol'ko DS, Savina LV. Urogenital'naja jendogennaja bakterial'naja infekcija i sistemnaja jenzimoterapija [Urogenital endogenous bacterial infection and systemic enzyme therapy]. Medicinskij sovet. 2016;17:124-32. Russian.

44. Rishhuk SV, Kahiani I, Mirskij VE. Dushenkova TA. Polovye infekcii i reproduktivnyj potencial sem'I [Dushenkova Sexual infections and the reproductive potential of the family]. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN (jelektronnyj zhurnal). 2016;2:1-54. Russian.

45. Sergeeva AI, Sultanova GF, Levina AA, Cibul'skaja MM. Pokazateli metabolizma zheleza u beremennyh i detej rannego vozrasta [Indicators of iron metabolism in pregnant women and young children]. Gematologija i transfuziologija. 1992;9:30-3. Russian.

46. Serov VN, Il'enko L. Ocenka jeffektivnosti sorbenta jenterosgel' v kompleksnom lechenii recidivirujushhh form bakterial'ngo vaginoza, vaginal'nogo kandidoza i nespecificheskogo vaginita [Evaluation of the effectiveness of enterosgel sorbent in the complex treatment of recurrent forms of bacterial vaginosis, vaginal candidiasis and nonspecific vaginitis]. Otchet o NIR. Moscow; 2000. Russian.

47. Sobolevskaja LV. Opyt primenenija sorbenta jenterosgel' u pacientov s hronicheskim urogenital'nymi infekcijami. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [Experience with the use of enterosgel sorbent in patients with chronic urogenital infections. Collection of works on the use of enterosorbent enterosgel in medicine]. Izdanie 2. Chast' V. Moscow; 2004. Russian.

48. Suhanova AA, Kohanevich EV, Sumenko VV. Ispol'zovanie preparata jenterosgel' v kompleksnom protivovospalitel'nom lechenii ginekologicheskikh bol'nyh. Sbornik rabot po primeneniju jenterosorbenta jenterosgel' v medicine [The use of enterosgel in the complex anti-inflammatory treatment of gynecological patients]. Izdanie 2. Chast' V. Akusherstvo i ginekologija. Moscow; 2002. Russian.

49. Tabolin VA, Jakovlev MJ, Il'ina AJa. Patogeneticheskie mehanizmy i klinicheskie aspekty dejstvija termostabil'nogo jendotoksina kischečnoj mikroflory [Pathogenetic mechanisms and clinical aspects of the action of thermostable endotoxin of the intestinal microflora]. Rossijskij Medicinskij Zhurnal. 2003;11(3):10-8. Russian.

50. Terehov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Bondar' NV, Voevodin AA. Izmenenie sodержanija komponentov Ivtoll-signal'nogo puti i NF-KB v mononuklearnyh kletkah cel'noj krovi pod vlijaniem nizkointensivnogo jelektronnogo izluchenija chastotoj 1 GGc [The change in the content of the compo-

nents Iltoll-signaling pathway and NF-KB in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation with a frequency of 1 GHz]. *Geny i Kletki*. 2017;12(2):90-6. Russian.

51. Terehov IV, Hadarcev AA, Bondar' SS, Voevodin AA Jekspressija toll- i nod-podobnyh receptorov, uroven' v mononuklearnyh kletkah cel'noj krovi reguljatornyh faktorov protivovirusnoj zashhity i produkcija interferona pod vlijaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izluchenija chastotoj 1 GGc [Expression of toll- and nod-like receptors, the level of whole blood in the mononuclear cells of regulatory factors of antiviral protection and the production of interferon under the influence of low-intensity microwave 1 GHz radiation frequency]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf>. DOI: 12737/21557

52. Hajatova ZB, Bobrova SB, Shpagina LA, Pekarev OG, Kuz'mina VV. Primenenie jenterosorbenta jenterosgel' pri vospalitel'nyh zabolevanijah polovyh organov u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta [he use of enterosorbent enterosgel in inflammatory diseases of the genital organs in women of reproductive age]. *Metodicheskie rekomendacii*, 2003. Russian.

53. Hadarceva KA Hadarcev AA, Morozov VN, Volkov V, Karaseva JV, Hromushin VA, Granatovich NN, Gusak JuK, Chukseeva JV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno vosstanovitel'nyh tehnologij v akusherstve: monografija [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: a monograph]. Pod red. Hadarcevoj KA Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

54. Hajatova ZV, Pekarev OG, Bobrova SV. Osobennosti korrekcii anemii u zhenshhin s ochagami genital'noj infekcii. Differencirovannyj podhod k lecheniju anemicheskogo sindroma u zhenshhin s ochagami genital'noj infekcii [Features of the correction of anemia in women with foci of genital infection. Differentiated approach to the treatment of anemic syndrome in women with foci of genital infection]. Moscow; 2004. Russian.

55. Hrjanin AA. Bakterial'nyj vaginoz: v nogu so vremenem [Bacterial vaginosis: keeping up with the times]. *Zhurnal Status Praesens*. 2017;1. Russian.

56. Shevchenko JuN. Preparaty sorbcionno-detoksikacionnogo dejstvija dlja mediciny. Sorbcionnye tehnologii v akusherstve i ginekologii [Drugs sorption-detoxification action for medicine. Sorption technologies in obstetrics and gynecology]. Sb. nauch. tr. Moscow; 2000. Russian.

57. Jenukidze GG. Jendotoksinovaja agressija v patogeneze zhenskogo besplodija na fone hronicheskikh ginekologicheskikh vospalitel'nyh zabolevanij [Endotoxin aggression in the pathogenesis of female infertility against the background of chronic gynecological inflammatory diseases]. *Medpomoshh'*. 2007;6:23-6 Russian.

58. Jankovskij DS, Shirokobokov VP, Antipkin JuG Mikrobiom i zdorov'e zhenshhiny (obzor literatury) [Microbiome and Woman's Health (Literature Review)]. *Reproduktivna jendokrinologija*. 2015;4:13-28. Russian.

59. Aroutcheva A, Ling Z, Faro S. *Prevotella bivia* as a source of lipopolysaccharide in the vagina. *Anaerobe*. 2008;14(5):256-60.

60. Arzeni D, Del Poeta M, Simonetti O, Offidani AM, Lamura L. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(4):447-50.

61. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis*. 2006;194:828-354.

62. Donders G, Bellen G, Ausma J, Verguts L, Vaneldere J, Hinoul P. The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with vulvo-vaginal yeast infection with or without bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:59-63.

63. Cauci S, Monte R, Driussi S. Impairment of the mucosal immune-system: IgA and IgM cleavage detected in vaginal washings of subgroup of patients with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 1998;6:1698-706

64. Donders G, Bellen G, Ausma J, Verguts L, Vaneldere J, Hinoul P. The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with vulvo-vaginal yeast infection with or without bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:59-63.

65. Eschenback DA, Hiller SL. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;158:819-28.

66. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, Bentley RC, Feng L. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(1):8.

67. Gelber SE, Aquilar L, Lewis KLT, Rather AJ. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol*. 2008;190:3896-03.

68. Guidozi F, Patel R, MacPhail AP. A protective study of iron status in white and black pregnant women in an urban hospital. *South. African. Melbcal. j*. 1995;85/3:170-3.

69. Jetsky EA. Erythropoiesis in pregnancy. *j. Perinat. med*. 2002;21/1:31-2.

70. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353:1899-911.

71. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Oakley BB, Marrazzo JM. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3270-6.

72. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, Bentley RC, Feng L. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(1):8
73. Leung KW, Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Bacterial endotoxin activates retinal pigment epithelial cells and induces their degeneration through IL-6 and IL-8 autocrine signaling. *Molecular Immunology*. 2009;46:1374-86
74. Lops VR. Anemia in pregnancy. *Amer. Family Physician*. 2003;41/2:1251-4
75. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86:58-64.
76. Malazy OT, Shariat M, Heshmat R, Majlesi F. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(4):399-404 .
77. Miller L, Thomas K, Hughes JP. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *BJOG*. 2004;9:982-8.
78. Mirmonsef P, Gilbert D, Veazey RS, Wang J, Kendrick SR, Spear G. comparison of lower genital tract glycogen and lactic acid levels in women and macaques: Implications for HIV and SIV susceptibility. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:76-81.
79. Money D. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:77-9
80. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:170.
81. Prince AL, Antony KM, Chu DM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol*. 2014;10:104-5.
82. Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. *Mol Hum Reprod*. 2009;15:131-7.
83. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1283-9.
84. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin. microbiol. rev*. 1991;4:485-502.
85. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladnoff A. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1013-2.
86. Taylor-Robinson D, Hay PE. The pathogenesis of the clinical signs of bacterial vaginosis and possible reasons for its occurrence. *International journal of STD&AIDS*. 1997;8:13-6.
87. Thinkhamrop J. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *CochraneDatabaseSyst. Rev*. 2015;26:1.
88. Zozaya-Hinchliffe M, Lilli R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1812-9.

Библиографическая ссылка:

Гусак Ю.К., Рищук С.В., Тарасов В.Н., Гусак В.Н. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-3.pdf> (дата обращения: 04.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16485.*

Bibliographic reference:

Gusak YUK, Rischuk SV, Tarasov VN, Gusak VN. Infekcionnye zabolevaniya vlagalishha. Poiski optimal'nogo reshenija v ih terapii. Zashhita ili napadenie? (obzor literatury) [Infectious diseases of the vagina. Searching for an optimal solution in their therapy, protection or attack? (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 July 04];1 [about 19 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16485.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ
(обзор литературы)**

А.Н. ЧЕХОЕВА, Г.М. ГАБАРАЕВ, М.Д. БАРОЕВА

*ФГБОУ ВО Северо-Осетинская Государственная Медицинская Академия
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия*

Аннотация. Проблема гиперпластических процессов остается наиболее актуальной, поскольку является фоном для развития злокачественного новообразования – рака эндометрия. Учитывая, многообразие данных о методах обследования и лечения пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии, возникает клиническая необходимость в разработке алгоритмов тактики ведения пациенток соответственно возрасту и паталого-морфологической картине. В настоящее время существует довольно-таки много методов диагностики, однако, одни из них потеряли свою прогностическую ценность, а другие остаются ценными и по сей день, в данной статье рассмотрены проблемы диагностики гиперпластических процессов эндометрия, а также тактики лечения. Проанализированы прогностическая ценность ультразвуковых, эндоскопических критериев гиперпластических процессов. Описаны разработанные алгоритмы тактики ведения пациенток в репродуктивном, пременопаузальном, менопаузальном и постменопаузальном периодах, основанные на клинических наблюдениях и анализе библиографических, реферативных баз данных.

Ключевые слова: гинекология, гиперпластические процессы, гиперплазия эндометрия, репродуктивная система, обзор.

**CLINICO-DIAGNOSTIC ASPECTS AND TREATMENT TACTICS OF HYPERPLASTIC
ENDOMETRY PROCESSES WITH MODERN POSITIONS
(literature review)**

A.N. CHEKHOEVA, G.M. GABARAEV, M.D. BAROEVA

FSBEI HE "North Ossetian State Medical Academy", Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

Abstract. The problem of hyperplastic processes remains the most urgent, since it is the background for the development of a malignant neoplasm - endometrial cancer. Given the diversity of data on the methods of examination and treatment of patients with endometrial hyperplastic processes, there is a clinical need to develop algorithms for the management of patients according to age and morphological picture. Currently, there are many diagnostic methods. However, some of them have lost their predictive value, while others remain valuable to this day. This article discusses the problems of diagnosis of endometrial hyperplastic processes, as well as treatment tactics. The prognostic value of ultrasonic, endoscopic criteria of hyperplastic processes is analyzed. The review describes the developed algorithms for management of patients in the reproductive, premenopausal, menopausal and postmenopausal periods, based on clinical observations and analysis of bibliographic, abstract databases.

Keywords: gynecology, hyperplastic processes, endometrial hyperplasia, reproductive system, review.

В структуре гинекологической патологии *гиперпластические процессы эндометрия* (ГПЭ) встречаются с частотой 15-40% [2, 24]. По данным обращаемости, частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30%. Наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия выявляют в возрасте 45-55 лет. По мнению некоторых авторов, данная патология встречается у 50% пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. Вместе с тем, постоянное развитие новых технологий в медицине позволяет пересмотреть известные постулаты диагностики и лечения различных заболеваний.

Учитывая, многообразие данных о методах обследования и лечения пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии, возникает клиническая необходимость в разработке алгоритмов тактики ведения пациенток соответственно возрасту и паталого-морфологической картине.

Современные позиции патогенетических особенностей гиперпластических процессов эндометрия.

Согласно общепризнанной точке зрения, ведущее значение в генезе гиперпластических процессов в эндометрии отводится воздействию повышенных концентраций эстрогенов [5, 6, 13].

Формирование гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и переходном возрасте происходит в условиях стойкой гиперэстрогении на фоне пониженной продукции прогестерона [6]. Для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие определенных концентраций как эстрадиола, так и прогестерона. Нарушение баланса в «системе» эстрогены-прогестерон приводит к торможению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов.

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие гиперпластических процессов, выделяют также нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормональнозависимых структур и формированию гиперпластических процессов эндометрия [14].

В генезе ГПЭ определенная роль отводится гепато-билиарной патологии, которая может стимулировать хроническую гиперэстрогению, как следствие замедленной утилизации эстрогенов в печени [18]. Ряд авторов связывают развитие гиперпластических процессов эндометрия с дисфункцией коры надпочечников, поскольку андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами [20]. В последние годы с помощью гистохимических, иммунохимических и электронно-микроскопических методов исследования были уточнены и расширены представления о тканевом гомеостазе эндометрия как органа-мишени [1]. Установлено, что в регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, меланотонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, глюкагон, гастрин), хориогонин и прочие пептиды, вырабатываемые клетками, так называемой диффузной эндокринной системы – АПУД-системы (*Amino Prekursor Uptake and Dekarboxylation*). В эндометрии, обнаружено многократное увеличение концентрации апудоцитов, что создает условия для гиперсекреции биологически активных веществ в общий кровоток и воздействия последних на организм больной в целом. К продуктам апудоцитов относятся и простагландины, являющиеся регулятором роста, дифференцировки и пролиферации клеток [10]. В литературе имеются сообщения о «воспалительном» генезе ГПЭ. Одни авторы рассматривают возможность «воспалительного» механизма развития гиперплазии слизистой матки только у женщин в постменопаузе. При этом неспецифический раздражитель может вызвать формирование, как очаговой пролиферации, так и, диффузной гиперплазии эпителия и стромы. Таким раздражителем является любой фактор, способный возбудить воспалительную реакцию, тем более что для инфекционного фактора тонкий атрофичный эндометрий является хорошей питательной средой [11]. При длительно текущем воспалении развивается фиброз стромы и гиалинизация волокон, из-за блокады выводных протоков в железах эпителия образуется кистозное расширение. Нарушения в гипофизарно-яичниковой системе приводят к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции по типу абсолютной или относительной гиперэстрогении и, следовательно, к формированию гиперпластических процессов в эндометрии. Таким образом, патологическую трансформацию слизистой тела матки необходимо рассматривать как сложный биологический процесс, затрагивающий все звенья нейрогуморальной регуляции организма женщин [8, 10].

С методологических позиций обоснована система обследования больных гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде и пременопаузе, основанная на применении современных методик – гистероскопии, гистерорезектоскопии, трансвагинального ультразвукового сканирования. Основная задача диагностики гиперпластических процессов эндометрия - исключение органических поражений слизистой тела матки (подслизистая миома, железисто-фиброзные полипы, карцинома) или ее придатков (гормонально-активные опухоли яичников, рак яичников) [23]. Безусловно, решающим методом диагностики патологических состояний эндометрия является гистологическое изучение полного его соскоба, позволяющее определить характер морфоструктурных изменений [3].

В настоящее время не вызывает сомнений, что гистероскопия представляет наиболее информативный инструментальный метод диагностики при ГПЭ. При осмотре визуализируется неравномерно утолщенный, складчатый эндометрий с резко выраженным сосудистым рисунком. Изменение давления в полости матки при ее растяжении жидкими средами позволяет визуализировать волнообразные движения слизистой оболочки — признак «подводных растений». Отличительной особенностью кистозной формы железистой гиперплазии является наличие множественных кистозных полостей, расположенных в проекции поверхностных сосудов слизистой, имеющих различную

толщину (так называемый феномен «ловушки»). Полиповидная форма гиперплазии эндометрия характеризуется появлением множества полиповидных разрастаний (шарообразной формы структуры на широком основании) бледно-розового или сине-багрового цвета, свисающих в просвет полости матки. Величина полиповидных разрастаний может варьировать от нескольких миллиметров до 1,5 см. Полипы эндометрия отличает признак органонности — наличие «ножки»

Показатели отражают основное преимущество гистероскопии, идентификацию анатомических

изменений в стенках матки (табл. 2).

Наиболее широко применяется пайпель-биопсия. Данный метод является менее инвазивной манипуляцией, предполагающий локальное повреждение эндометрия и взятия биоптата. Проводимые ранее исследования показали высокую информативность пайпель-биопсии у женщин в пременопаузальном периоде [4].

Актуальным остается метод выскабливания стенок матки с последующим гистологическим исследованием эндометрия (его полный соскоб, резецированные фрагменты эндометрия) в постменопаузальном периоде.

Таблица 1

Эндоскопические критерии гиперпластических процессов эндометрия

| ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК | ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ (%) |
|---|------------------------------|
| Феномен «подводных растений» (гиперплазия эндометрия) | 80.34 |
| Феномен «ловушки» (полиповидная гиперплазия эндометрия) | 75.01 |
| Поверхность слизистой неровная с множественными полиповидными разрастаниями (полиповидная гиперплазия эндометрия) | 89.12 |
| Визуализация образований на тонком основании, колеблющихся под действием тока жидкости (полипы эндометрия) | 93.76 |

Ультразвуковое сканирование так же обладает преимуществами в диагностике заболеваний эндометрия и матки [22]. Методом выбора ультразвуковой диагностики патологии эндометрия является трансвагинальная эхография [21] (табл. 2). При гиперплазии эндометрия УЗИ проводится с целью изучения изменений, которые произошли в маточной полости, уточнения толщины эндометрия с выявлением очагов патологии и нахождения полипов. Особое внимание уделяется изучению *срединного маточного эха* (М-эхо), при этом оценивается форма, контуры и внутреннее строение. Учитывая наибольшую прогностическую ценность данного критерия при патологических состояниях эндометрия определяются величины *переднезаднего размера* (ПЗР) М-эхо [12].

Таблица 2

Ультразвуковые критерии гиперпластических процессов

| АКУСТИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК | ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ (%) |
|---|------------------------------|
| Обнаружение в зоне М-эха образования с однородной структурой и повышенной акустической плотностью (гиперплазия слизистой) | 64.14 |
| Утолщение контуров эндометрия (гиперплазия слизистой) | 68.22 |
| Расширение полости матки и появление внутри нее эхопозитивных образований овальной и/или округлой формы (полипы эндометрия) | 94.41 |
| Отсутствие деформации М-эха | 91.19 |

Проблему гиперпластических процессов необходимо рассматривать с позиции современных патогенетических особенностей ГПЭ. Выбор метода терапии гиперпластических процессов основывается на морфологических изменениях в слизистой эндометрия, возрасте пациентки, соматическом статусе, длительности заболевания, наличии или отсутствии сопутствующей патологии. Кроме того, обоснованы показания к применению различных методов лечения этих больных – консервативного (гормонального), традиционного хирургического и эндохирургического (гистерорезектоскопия). Традиционно одним из первых методов лечения ГПЭ является лечебно-диагностическое выскабливание слизистой матки с последующей гормонотерапией [7]. Назначение гормонотерапии в репродуктивном периоде предполагает устранение ановуляции, установление циклической секреторной трансформации эндометрия и восстановление репродуктивной функции. В пре- и постменопаузе стремятся к достижению стойкой аменореи и атрофии эндометрия.

Лечение ГПЭ предусматривает соблюдение трех основных принципов: 1) остановка кровотечения; 2) восстановление менструальной функции в репродуктивном периоде или стойкой менопаузы в более старшем возрасте; 3) профилактика рецидивов заболевания [15]. Также широко дискутировались вопросы консервативной терапии, в том числе, посвященные применению современных гормональных средств. Известны критерии инструментальной диагностики патологии эндометрия, разработана четкая концепция в системе обследования и тактике лечения больных ГПЭ с использованием новых технологий. В гормональной терапии гиперпластических процессов применяются синтетические гестагены-прогестагены (17-ОПК); производные гидроксипрогестерона (преимущественно, медроксипрогестерон и оксипрогестерон), и 19-норгестостерона. Особое место среди прогестагенов занимает гестринон – 19-норстероид, по химической структуре идентичный природным стероидам. Гестринон – норстероид «третьего поколения» – обладает не только антигестагенным, но и антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием. Гестринон полностью блокирует стимуляцию эндометрия, вызывая в них атрофические процессы и, как их следствие, псевдоменопаузу. Выраженное селективное действие на рецепторы прогестерона, подавляя овуляцию вызывают прогестагены третьего поколения - гестоден, дезогестрел и норгестимат, обладающие сродством с левоноргестрелом [16].

В терапии атипических форм гиперплазии эндометрия нередко используют даназол-изоксальное производное 17-этинил тестостерона с преимущественным антигонадотропным действием. Несмотря на успехи гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия, хирургическое вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения атипических изменений слизистой тела матки. Внедрение в клиническую практику гистерорезектоскопии позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных. Клиническое значение гистерорезектоскопии изучено в многочисленных исследованиях. По мнению большинства авторов, с появлением гистерорезектоскопии появилась возможность избежать как неоправданного применения экзогенных гормонов, так и радикального хирургического вмешательства.

Разработаны методы диагностики и обследования пациенток в репродуктивном периоде:

1. Клинико-анамнестическое исследование (менструальной и репродуктивной функций, оценка характера телосложения пациентки, детальное изучение анамнеза заболевания и т.д.).

2. В репродуктивном возрасте при относительно правильном менструальном цикле и отсутствии маточного кровотечения показано обследование с помощью тестов функциональной диагностики для выявления ановуляции.

3. Для исключения патологии шейки матки провести более информативный и современный метод диагностики – жидкостную цитологию.

4. Для первичного выявления гиперпластической трансформации слизистой тела матки следует использовать цитологическое исследование эндометриальных аспиратов (4).

5. Пайпель-биопсия (как менее инвазивный метод).

6. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование.

7. Гистероскопия с лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой тела матки и последующим гистологическим исследованием соскоба эндометрия (оценка состояния слизистой, устьев, маточных труб, наличие объемных патологических образований).

8. В последовательности диагностических мероприятий раздельное выскабливание слизистой оболочки шеечного канала и стенок матки должно быть обязательно завершающим этапом, который обеспечивает гистологическую верификацию диагноза и в сочетании с предшествующими данными позволяет сформулировать окончательный диагноз.

9. Изучение результатов патоморфологического исследования (по необходимости производят компьютерную томографию турецкого седла, электроэнцефалографию).

Предложена тактика лечения:

1. При наличии железистой гиперплазии, выявленной впервые – циклическая гормональная терапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, при отсутствии противопоказаний. Тера-

пию сочетать с применением Индинола 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес, Эпигаллата 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

2. При обнаружении полипов эндометрия на фоне неизменной слизистой – кюретаж под контролем гистероскопии, при невозможности удаления «ножки» полипа – гистерорезектоскопия. С целью профилактики рецидивирования полипов эндометрия лечение сочетать с применением Индинола 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес., Эпигаллата 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

3. При выявлении атипической гиперплазии эндометрия при заинтересованности женщины в сохранении детородной функции – циклическая гормональная терапия прогестагенами с последующей контрольной гистероскопией и диагностическим выскабливанием эндометрия через 3 месяца. Лечение сочетать с применением Индинола 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес, Эпигаллата 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

4. В случае морфологически верифицированного предрака в позднем репродуктивном периоде, при отсутствии заинтересованности пациентки в сохранении репродуктивной функции - гистерорезектоскопия (глубокая тотальная резекция эндометрия с помощью электрода петли) [15].

5. При диагностировании аденоматозных полипов на фоне неизменной слизистой эндометрия при заинтересованности женщины в сохранении детородной функции – «локальная» гистерорезектоскопия с последующей контрольной гистероскопией и диагностическим выскабливанием эндометрия через 3 месяца.

6. При отсутствии эффекта от гормональной терапии в течение 6 месяцев у больных атипической гиперплазией эндометрия в репродуктивном периоде - гистерорезектоскопия (глубокая тотальная резекция эндометрия с помощью электрода петли).

7. Осуществление контроля над пролеченными пациентками, включающее динамическое трансвагинальное ультразвуковое сканирование в сроки 30, 60 и 90 дней от момента операции и гистероскопию - спустя 90 дней от момента операции.

8. При сочетании гиперпластических процессов эндометрия с заболеваниями матки и ее придатков, при рецидивирующем процессе и верифицированном предраке требуется оперативное лечение – радикальная хирургия (тотальная или субтотальная гистерэктомия с придатками или без придатков).

Определен алгоритм тактики ведения пациенток в *пременопаузальном периоде* (в среднем 47-55 лет). Пременопауза – 2-5 лет до прекращения менструаций.

Проведение диагностики и обследование:

1. Клинико-анамнестическое исследование (менструальной и репродуктивной функций, оценка характера телосложения пациентки, детальное изучение анамнеза заболевания и т.д.).

2. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование.

3. Для исключения патологии шейки матки провести более информативный и современный метод диагностики – жидкостную цитологию.

4. Для выявления гиперпластической трансформации слизистой тела матки следует использовать цитологическое исследование эндометриальных аспиратов (7).

5. Пайпель-биопсия (как менее инвазивный метод).

6. Гистероскопия с лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой тела матки и последующим гистологическим исследованием соскоба эндометрия (оценка состояния слизистой, устьев, маточных труб, наличие объемных патологических образований).

7. Раздельное диагностическое выскабливание в пременопаузальном возрасте (47-55 лет).

8. Изучение результатов патоморфологического исследования.

Тактика лечения определяется после диагностического обследования.

1. При железистой гиперплазии эндометрия в пременопаузальном периоде, выявленная впервые – гормональная терапия «чистыми» гестагенами. Лечение сочетать с применением Индинола 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес, Эпигаллата 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

2. Полипы эндометрия на фоне неизменной слизистой – кюретаж под контролем гистероскопии, при невозможности удаления «ножки» полипа – гистерорезектоскопия.

3. При диагностировании аденоматозных полипов на фоне неизменной слизистой эндометрия при заинтересованности женщины в сохранении детородной функции – «локальная» гистерорезектоскопия с последующей контрольной гистероскопией и диагностическим выскабливанием эндометрия через 3 месяца. С целью профилактики рецидивирования полипов эндометрия лечение сочетать с применением Индинола 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес., Эпигаллата 2 капсул. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

4. В случае морфологически верифицированного предрака эндометрия в пременопаузе при отсутствии заинтересованности пациентки в сохранении репродуктивной функции – гистерорезектоскопия (глубокая тотальная резекция эндометрия с помощью электрода петли).

5. При отсутствии эффекта от гормональной терапии в течение 6 месяцев у пациенток с железистой гиперплазией эндометрия в пременопаузальном периоде или рецидивирующей железистой

гиперплазией эндометрия в менопаузе – гистерорезектоскопия (глубокая тотальная резекция эндометрия с помощью электрода петли).

6. При наличии противопоказаний к гормональной терапии больных железистой ГПЭ в менопаузальном периоде – гистерорезектоскопия (глубокая тотальная резекция эндометрия с помощью электрода петли) в сочетании с Индинолом 2 капс. 2 р. в сутки в течение 6 мес., Эпигаллатом 2 капс. 2 р. в сутки в течение 6 мес. [17].

7. В случаях сочетания ГПЭ с заболеваниями матки и ее придатков, с соматическими заболеваниями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания гепато-билиарной системы) необходимо проведение оперативного лечения – радикальная хирургия (тотальная или субтотальная гистерэктомия с придатками или без придатков) [21].

Менопаузальный период – собственно прекращение менструаций. Постменопаузальный период – после 5-летнего прекращения менструаций. В данных возрастных периодах гиперпластические процессы эндометрия следует рассматривать с позиции развития онкопатологии (аденокарцинома).

Методы диагностики и обследования:

1. Клинико-анамнестическое исследование (детальное изучение анамнеза заболевания и соматического статуса).

2. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование.

3. Для исключения патологии шейки матки провести более информативный и современный метод диагностики – жидкостную цитологию.

4. Для выявления гиперпластической трансформации слизистой тела матки следует использовать цитологическое исследование эндометриальных аспиратов [9].

5. Пайпель-биопсия (как менее инвазивный метод).

6. Гистероскопия с лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой тела матки и последующим гистологическим исследованием соскоба эндометрия (оценка состояния слизистой, устьев, маточных труб, наличие объемных патологических образований).

7. Раздельное диагностическое выскабливание.

8. Изучение результатов патоморфологического исследования (4).

Тактика лечения данного возрастного периода трактуется в зависимости от онкологической настороженности [23, 25]. При условии морфологически подтвержденного предрака эндометрия, возникает необходимость выполнения радикального хирургического вмешательства. Обычно хирургическое лечение показано при очаговой форме гиперплазии эндометрия. Показания к радикальному хирургическому лечению (субтотальной гистерэктомии с придатками) является:

- типичная (простая, комплексная) гиперплазия эндометрия в сочетании с патологией яичников, миомой, эндометриозом, эндокринно-метаболическими нарушениями [19];
- рецидив типичной простой (комплексной) гиперплазии эндометрия;
- гиперплазия эндометрия с атипией;
- аденоматозные полипы эндометрия.

Хирургическое лечение включает:

1. абляцию или прижигание лазером проводят при полипах эндометрия;

2. кюретаж или выскабливание для удаления функционального слоя матки;

3. ампутация матки и придатков при риске развития злокачественной опухоли.

В случае доброкачественного течения, единственное показание к консервативному лечению патологии эндометрия в постменопаузе, является простая гиперплазия эндометрия без атипии. При данной клинической ситуации применяются следующие гормональные препараты: 17а-ОПК, Депо-провера, Провера, Норколут (табл. 3).

Таблица 3

Рекомендуемые препараты (по лечению гиперпластических процессов в менопаузальном периоде)

| Гестагены в непрерывном режиме | Дозировка | Кратность |
|--------------------------------|------------|-----------------|
| 17а-ОПК | 250-500 мг | 2 раза в 7 дней |
| Депо-провера | 450-600 мг | 1 раз в 7 дней |
| Провера | 20 мг | ежедневно |
| Норколут | 10 мг | ежедневно |

Контроль эффективности лечения проводят через 6 месяцев по данным УЗИ, аспирационная биопсия, повторное диагностическое выскабливание.

Заключение. В настоящее время возникла необходимость в детализации и пересмотре современных методов обследования, диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Предложенный систематизированный подход и разработанные алгоритмы ведения и лечения данной группы пациентов, дает возможность детализованного и комплексного подхода к прогнозированию и формированию гиперпластических процессов эндометрия на ранних этапах развития, своевременного системного лечения и профилактики рецидивирования в разных возрастных категориях.

Литература

1. Жданов А.В., Сухих Г.Т., Давыдова М.П., Слукина Т.В., Чернуха Г.Е., Самойлова Т.Е., Сметник В.П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов и гиперплазия эндометрия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. №136(3). С. 309–311.
2. Завалко А.Ф., Котельникова Н.А. Гиперплазия эндометрия — патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. 2016. №1. С. 22–27.
3. Клинышкова Т.В., Лаутеншлегер Е.В, Фролова Н.Б, Головин Ю.В. Роль современных диагностических возможностей при гиперпластических процессах эндометрия у женщин в пери- и в постменопаузе. Проблемы здоровья женщин репродуктивного возраста. Материалы межрегиональной практической конференции. Омск, 2009. С. 29–31.
4. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.Л. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах // Фундаментальные исследования. 2014. №10(2). С. 420–427.
5. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №2(50). С. 123–127.
6. Прилепская В.Н. Перименопауза и гормоны. Проблемы репродукции. Специальный выпуск. 2009. С. 207–210.
7. Свиридова Н.И. Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом. Материалы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Сочи, 2015. С. 81–82.
8. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Закаблукова С.В. Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. 2006. Т.8, №4. С. 213–220.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под редакцией Стрижакова А.Н. Ростов н/Д.: «Феникс», 2000.
10. Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. Биопсия эндометрия. Москва: Медицина, 1978. С. 215–216.
11. Траилина О.С., Шаповал Н.Л. Оценка состояния пролиферативных процессов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и их коррекция // Запорожский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 137–138.
12. Федотова А.С., Шешукова Н.А. Онкологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия. Сборник научных трудов. От родильного дома к перинатальному центру 25 лет. Тула, 2010. С. 83–85.
13. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Опыт профилактики патологии эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-9.pdf> (дата обращения: 06.06.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16085.
14. Честнова Г.П. «Офисная гистероскопия» в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период длительной постменопаузы // Воен.-мед. журн. 2013. № 10. С. 59–60.
15. Чернуха Г.Н., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 26–32.
16. Чехоева А. Н. Опыт применения индинола и эпигаллата в комплексном лечении доброкачественных гиперпластических процессов.
17. Чехоева А.Н. Современные возможности в системе обследования и тактике лечения больных гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде. Труды молодых ученых России. Ижевск, 2000. С. 273–274.
18. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. №24(5). С. 53–57. URL: <https://doi.org/10.17116/repro20182405153>

19. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016. Т. 1, № 2. С. 76–82.

20. Шешукова Н.А., Макаров И.О. Нарушение процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия // *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012. Т. 6, №3. С. 49–52.

21. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016. №27(1). P. 8–15.

22. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absoluta Risk of Endometrial Carcinoma During 20-year Follow-up Among Women With Endometrial Hyperplasia // *O Clin Oncol*. 2010. № 28 (5). P. 788–792.

23. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absoluta Risk of Endometrial Carcinoma During 20-year Follow-up Among Women With Endometrial Hyperplasia // *O Clin Oncol*. 2010. № 28 (5). P. 788–792.

24. Moore E., Shafi M. Endometrial hyperplasia // *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2013. №23(3). P. 88–93.

25. Zaino R.J., Kauderer J., Trimble C.L., Silverberg S.G., Curtin J.P., Lim P.C., Gallup D.G. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer*. 2006. №106(4). P. 804–811.

References

1. Zhdanov AV, Suhih GT, Davydova MP, Slukina TV, Chernuha G., Samojlova TE, Smetnik VP. Osobnosti korreljacionnyh svjazej v sisteme citokinov i giperplazija jendometrija [Features of correlations in the cytokine system and endometrial hyperplasia]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2003;136(3):309-11. Russian.

2. Zavalko AF, Kotel'nikova NA. Giperplazija jendometrija — patogeneticheskie aspekty, klassifikacija i rasprostranennost' patologii sredi pacientok reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury) [Endometrial hyperplasia - pathogenetic aspects, classification and prevalence of pathology among patients of reproductive age (literature review)]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2016;1:22-7. Russian.

3. Klinyshkova TV, Lautenshleger EV, Frolova NB Golovin JuV. Rol' sovremennyh diagnosticheskikh vozmozhnostej pri giperplasticheskikh processah jendometrija u zhenshhin v peri- i v postmenopauze. Problemy zdorov'ja zhenshhin reproduktivnogo vozrasta [The role of modern diagnostic capabilities in endometrial hyperplastic processes in women in peri-and postmenopausal women. Health problems of women of reproductive age]. *Materialy mezhhregional'noj prakticheskoy konferencii*. Omsk; 2009. Russian.

4. Mahina EV, Pichigina AK, Koldysheva EV, Molodyh OP, Lushnikova EL. Diagnosticheska i prognosticheskaja znachimost' ocenki proliferativnoj aktivnosti kletochnyh populacij jendo-metrija pri giperplasticheskikh i neoplasticheskikh processah [Diagnostic and prognostic significance of the assessment of the proliferative activity of endometrium cell populations in hyperplastic and neoplastic processes]. *Fundamental'nye issledova-nija*. 2014;10(2):420-7. Russian.

5. Pavlovskaja MA. Giperplazija jendometrija u zhenshhin fertil'nogo vozrasta: klinika, diagnostika, patogenez i vozmozhnosti terapii [Endometrial hyperplasia in women of fertile age: clinical presentation, diagnosis, pathogenesis and treatment options]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015;2(50):123-7. Russian.

6. Prilepskaja VN. Perimenopauza i gormony. Problemy reprodukcii [Perimenopause and hormones. Reproduction problems]. *Special'nyj vy-pusk*. 2009. Russian.

7. Sviridova NI. Obosnovanie differencirovannogo podhoda k lecheniju giperplasticheskikh processov jendometrija v sochetanii s hronicheskim jendometritom [Rationale for a differentiated approach to the treatment of endometrial hyperplastic processes in combination with chronic endometritis]. *Materialy VIII Obssherossijskogo seminaru «Reproduktivnyj potencial Rossii: versii i kontraversii»*. Sochi; 2015. Russian.

8. Sidorova IS, Sheshukova NA, Zakablukova SV. Patologija jendometrija pri nalichii miomy matki [Endometrial pathology in the presence of uterine fibroids]. *Ginekologija*. 2006;8(4):213-20. Russian.

9. Strizhakov AN, Davydov AI, Belocerkovceva LD. Izbrannye lekicii po akusherstvu i gi-nekologii [Selected lectures on obstetrics and gynecology]. *Pod redakciej Strizhakova AN*. Rostov n/D.: «Feniks»; 2000. Russian.

10. Topchieva OI, Prjanishnikov VA, Zhemkova ZP. Biopsija jendometrija [Endometrial biopsy]. Moscow: Medicina; 1978. Russian.

11. Trailina OS, Shapoval NL. Ocenka sostojanija proliferativnyh processov u zhenshhin s giperplasticheskimi processami jendometrija i ih korrekcija [Evaluation of the state of proliferative processes in women with endometrial hyperplastic processes and their correction]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2011;4:137-8. Russian.

12. Fedotova AS, Sheshukova NA. Onkologicheskie aspekty giperplasticheskikh processov jendometrija. Sbornik nauchnyh trudov [Oncological aspects of endometrial hyperplastic processes]. Ot rodil'nogo doma k perinatal'nomu centru 25 let. Tula; 2010. Russian.

13. Pan'shina MV, Hadarceva KA. Opyt profilaktiki patologii jendometrija [Experience in the prevention of endometrial pathology]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 June 06];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16085.

14. Chestnova GP. «Ofisnaja gisteroskopija» v diagnostike giperplasticheskikh processov jendometrija u zhenshhin v period dlitel'noj postmenopauzy [“Office hysteroscopy” in the diagnosis of endometrial hyperplastic processes in women during the period of prolonged postmenopause]. Voen.-med. zhurn. 2013;10:59-60. Russian.

15. Chernuha GN, Dumanovskaja MR. Sovremennye predstavlenija o giperplazii jendometrija [Modern concepts of endometrial hyperplasia]. Akusherstvo i ginekologija. 2013;3:26-32. Russian.

16. Chehoveva AN. Opyt primeneniya indinola i jepigallata v kompleksnom lechenii dobrokachestvennyh giperplasticheskikh processov [The Experience of Using Indinol and Epigallat in the Complex Treatment of Benign Hyperplastic Processes]. Russian.

17. Chehoveva AN. Sovremennye vozmozhnosti v sisteme obsledovaniya i taktike lecheniya bol'nyh giperplasticheskimi processami jendometrija v reproduktivnom periode [Modern possibilities in the system of examination and tactics of treatment of patients with endometrial hyperplastic processes in the reproductive period]. Trudy molodyh uchennyh Rossii. Izhevsk; 2000. Russian.

18. Chistjakova GN, Grishkina AA, Remizova II. Giperplazija jendometrija: klassifikacija, osobennosti patogeneza, diagnostika (obzor literatury) [Endometrial hyperplasia: classification, pathogenesis, diagnosis (review)]. Problemy reprodukcii. 2018;24(5):53-7. Russian. URL:<https://doi.org/10.17116/repro20182405153>

19. Shakirova EA, Zotova OA. Sostojanie metabolicheskikh processov u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem i giperplasticheskimi processami jendometrii [he state of metabolic processes in women of reproductive age with obesity and endometrial hyperplastic processes]. Fundamental'naja i klinicheskaja medicina. 2016;1(2):76-82. Russian.

20. Sheshukova NA, Makarov IO. Narushenie processov reguljicii angiogeneza i sklerozirovaniya pri giperplasticheskikh processov jendometrija [Violation of the processes of regulation of angiogenesis and hardening in endometrial hyperplastic processes]. Akusherstvo, ginekologija, reprodukcija. 2012;6(3):49-52. Russian.

21. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. Journal of Gynecologic Oncology. 2016;27(1):8-15.

22. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB. Absoluta Risk of Endometrial Carcinoma During 20-year Follow-up Among Women With Endometrial Hyperplasia. O Clin Oncol. 2010;28 (5):788-92.

23. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB. Absoluta Risk of Endometrial Carcinoma During 20-year Follow-up Among Women With Endometrial Hyperplasia. O Clin Oncol. 2010;28(5):788-92.

24. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2013;23(3):88-93.

25. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2006;106(4):804-11.

Библиографическая ссылка:

Чехова А.Н., Габараев Г.М., Бароева М.Д. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-4.pdf> (дата обращения: 08.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16483.*

Bibliographic reference:

Chekhoeva AN, Gabaraev GM, Baroeva MD. Kliniko-diagnosticheskie aspekty i lechebnaja taktika giperplasticheskikh processov jendometrija s sovremennyh pozicij (obzor literatury) [Clinico-diagnostic aspects and treatment tactics of hyperplastic endometry processes with modern positions (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 08];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16483.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ОСОБЕННОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

О.В. КОМИССАРОВА, Е.В. ДОРОХОВ

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: dorofov@mail.ru*

Аннотация. В исследовании приняло участие 322 практически здоровых ребенка в возрасте 7-10 лет. Проведен анализ показателей variability сердечного ритма и уровня свободного кортизола в слюне. Для оценки показателей variability сердечного ритма использовалась методика вариационной кардиоинтервалометрии, которую проводили с помощью устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 – «ПСИХОФИЗИОЛОГ». Оценивались следующие параметры variability сердечного ритма: амплитуда моды, вариационный размах, индекс напряжения регуляторных систем и по показателям спектрального анализа ритма сердца: общая мощность волн, мощность волн высокой частоты, мощность волн низкой частоты, мощность волн очень низкой частоты, нормализованный индекс мощности волн высокой частоты, нормализованный индекс мощности волн низкой частоты вагосимпатический индекс. Для определения уровня кортизола в слюне применялся метод иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного анализатора формата *Multiskan FC* с использованием наборов реагентов *DBC cortisol saliva elisa kit*. Концентрацию кортизола выражали в нг/мл. В ходе проведенного исследования установлено, что у детей от 7 к 10 лет отмечалось нарастание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, происходила активация стресс-реализующих систем. Отмечалось повышение уровня кортизола в ротовой жидкости с активацией гипоталамо-кортикальной системы. Установлены гендерные отличия. У мальчиков младшего школьного возраста отмечалось доминирующее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы. У детей ваготоников и симпатотоников от 7 к 10 годам наблюдалось доминирующее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, дети, младший школьный возраст, стресс-реализующая система, кортизол, ротовая жидкость, слюна, адаптация.

FEATURES OF THE ACTIVITIES OF STRESS-IMPLEMENTING SYSTEMS OF CHILDREN OF YOUNGER SCHOOL AGE

O.V. KOMISSAROVA, E.V. DOROKHOV

*FSBEI HE "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko",
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: dorofov@mail.ru*

Abstract. The study involved 322 practically healthy children aged 7-10 years. The analysis of heart rate variability and the level of free cortisol in saliva was carried out. To assess the indices of heart rate variability, we used the method of variation cardiointervalometry, which was carried out using psychophysiological testing device the UPFT-1/30 - "PSYCHOPHYSIOLOGIST". The following heart rate variability parameters were estimated: mode amplitude, variational span, voltage index of regulatory systems and spectral analysis of heart rhythm: total wave power, high frequency wave power, low frequency wave power, very low frequency wave power, high normal wave power index frequency, normalized power index of low-frequency waves, vagosympathetic index. To determine the level of cortisol in saliva, an enzyme immunoassay method was used a microplate analyzer *Multiskan FC* and the reagents *DBC cortisol saliva elisa kit*. The concentration of cortisol was expressed in ng / ml. In the course of the study, it was found that in children from 7 to 10 years old there was an increase in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system, and activation of stress-implementing systems took place. There was an increase in the level of cortisol in the oral fluid with the activation of the hypotalamo-cortical system. We found gender differences. It was noted the dominant influence of the sympathetic division of the autonomic nervous system in boys of primary school age. In children of vagotonics and sympathotones from 7 to 10 years, the dominant influence of the sympathetic division of the autonomic nervous system on the heart rhythm was observed.

Keywords: heart rate variability, children, primary school age, stress-implementing system, cortisol, oral fluid, saliva, adaptation.

Введение. Анализ деятельности стресс-реализующих систем в период младшего школьного возраста является важнейшим направлением современной медицины и физиологии. Отклонения в работе этих систем свидетельствуют об индивидуальной адаптационной перестройке в организме детей при изменяющихся внешних и внутренних факторах, сопровождающих рост и развитие ребенка [1, 6]. Это связано с тем, что в препубертатный период отмечается интенсивный скачок в морфофункциональном развитии с напряжением адаптационных процессов в организме ребенка. На протяжении последних лет предиктором вегетативных изменений функционального состояния организма и его реакций на различные нагрузки все чаще используется метод анализа *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) [4, 7, 13-15].

Немаловажную роль в деятельности регуляторных систем организма в период младшего школьного возраста отводится гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковому комплексу, завершающим звеном деятельности которого является кора надпочечников, которая секретирует глюкокортикоиды. Они обладают регулирующим влиянием на различные виды обмена, лимитируют энергетические запасы и затраты организма, оказывают мощное действие на состояние иммунной системы [8-11]. При адаптации организма ребенка на различные внешние воздействия происходят изменения секреторной деятельности коры надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны, к которым относятся и кортизол, являются основными соединениями, обеспечивающими развитие общего адаптационного синдрома. По мнению большинства исследователей, ротовая жидкость является наиболее удобным объектом для определения кортизола, так как он стабилен и представлен в ней в виде свободной фракции. Этот анализ является неинвазивным методом в отличие от забора крови [3, 12, 16-20]. По мнению ряда авторов, определение кортизола в слюне имеет важное диагностическое значение, не смотря, на то, что приходится учитывать более низкую его концентрацию по сравнению с содержанием его в плазме крови [2, 5, 17-20].

Цель исследования – выявление возрастных и гендерных особенностей становления вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей в возрасте 7-10 лет.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на базе БУЗ Сомовский санаторий для детей г. Воронежа. В ходе работы обследовано 322 практически здоровых ребенка обоего пола в возрасте 7-10 лет. Критерием исключения из исследования служило наличие клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции, все заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения, все болезни крови в острой стадии и стадии обострения, кахексия любого происхождения, фаза обострения основного или сопутствующего заболевания [1]. Нами были соблюдены этические принципы проведения биологических и медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации биомедицинских исследований. Участие в исследовании являлось добровольным. Родителями или законными представителями детей, было подписано информированное согласие на участие их детей в исследовании.

Для выявления особенностей вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы анализировали показатели вариабельности сердечного ритма. Регистрацию проводили с помощью устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 – «ПСИХОФИЗИОЛОГ»: регистрировали сигнал *электрокардиограммы* (ЭКГ) в I-м стандартном отведении. Стандартное время регистрации составляло 5 минут. Исследование проводилось в первой половине дня, когда все физиологические функции у ребенка наиболее активны. Нами оценивались следующие параметры вариабельности сердечного ритма: *амплитуда моды* (АМо, %), *вариационный размах* (ВР, с), *индекс напряжения регуляторных систем* (ИН, у.е.), *общая мощность волн* (ТF, мС²), *мощность волн высокой частоты* (HF, мС²), *мощность волн низкой частоты* (LF, мС²), *мощность волн очень низкой частоты* (VLF, мС²), *нормализованный индекс мощности волн высокой частоты* (HF порт п.и.), *нормализованный индекс мощности волн низкой частоты* (LF порт п.и.) *вагосимпатический индекс* (LF/HF, у.е.). Для решения поставленных задач детей распределили в группы по полу и возрасту. Также провели типизацию этих групп в зависимости от исходного уровня активности *вегетативной нервной системы* (ВНС), распределив детей на 3 подгруппы по величине *вагосимпатического индекса* (LF/HF): *ваготоники* (LF/HF < 0,7), *нормотоники* (LF/HF = 0,7 - 1,5), *симпатотоники* (LF/HF > 1,5).

Для определения уровня кортизола в ротовой жидкости у детей нами был использован метод *иммуноферментного анализа* (ИФА) с помощью вертикального фотометра *Multiscan FC C* (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием наборов реагентов *Cortisol saliva Elisa* (Diagnostics Biochem Canada, Канада). Для проведения анализа мы собирали 4-5 мл ротовой жидкости без стимуляции с помощью слюносорбников в чистую подписанную пробирку после пробуждения перед едой, питьем и чисткой зубов. Образцы хранили во время транспортировки при температуре 4°С не более 24 часов. Концентрацию кортизола выражали в нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета *SPSS Statistics 20*. Определялись основные статистические характеристики: *среднее* (M), *стандартная ошибка* (m), *достигнутый уровень значимости* (p). При статистической обработке данных применялись

непараметрические методы, с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными считались результаты, если $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения. С целью выявления возрастных и гендерных особенностей вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей в возрасте 7-10 лет был проведен сравнительный анализ показателей ВСП и уровня кортизола в ротовой жидкости.

При анализе параметров ВСП в зависимости от возраста нами установлено, что существуют достоверно значимые отличия показателей спектральных характеристик ритма сердца. Так у детей в возрасте 7 лет VLF ($1930,19 \pm 230,44$), $LF\ norm$ ($57,20 \pm 1,97$) и LF/HF ($1,98 \pm 0,22$) ниже, чем у 9 летних VLF ($2700,77 \pm 598,08$), $LF\ norm$ ($64,74 \pm 1,58$) и LF/HF ($2,55 \pm 0,23$), а $HF\ norm$ ($42,80 \pm 1,97$) в 7 лет был ниже, чем $HF\ norm$ ($35,26 \pm 1,58$) в 9 лет. По мнению некоторых авторов, [7] мощность волн очень низкой частоты отражает активность симпатического отдела ВНС и его амплитуда тесно связана с психоэмоциональным напряжением и состоянием коры больших полушарий головного мозга, $HF\ norm$ характеризует активность парасимпатического кардиоингибирующего центра, $LF\ norm$ отражает активность симпатического отдела. В состоянии стресса или при физической нагрузке наблюдается снижение $HF\ norm$ и повышение $LF\ norm$. Повышение LF/HF наблюдается при активации симпатического отдела ВНС, а снижение этого параметра отмечается при активации влияния вагуса.

При анализе уровня кортизола в ротовой жидкости установлено, что в возрасте 9 лет содержание кортизола ($12,30 \pm 0,56$) было достоверно выше, чем в 7 лет ($11,25 \pm 0,48$), $p = 0,028$. В возрасте 10 лет уровень кортизола ($10,62 \pm 0,50$) был ниже, чем у детей 7 лет ($11,25 \pm 0,48$), $p = 0,025$. В данном случае мы наблюдали активацию стресс-реализующих систем, это проявлялось в увеличении симпатических влияний на организм ребенка и увеличение уровня кортизола в ротовой жидкости от 7 к 9 годам. Стоит отметить, что у детей младшего школьного возраста происходит разнонаправленное изменение показателей ВСП. Это может быть связано с тем, происходит гормональная перестройка организма в препубертатный период и если симпато-адреналовая система срабатывает недостаточно эффективно, то будет включаться гипоталамо-кортикальная система за счет увеличения секреции АКТГ, который через кору надпочечников будет усиливать выделение глюкокортикоидов.

Анализируя параметры ВСП в зависимости от пола (табл. 1) мы отметили, что у мальчиков $LF\ norm$ ($61,58 \pm 1,32$) и LF/HF ($2,45 \pm 0,18$) были выше, чем у девочек $LF\ norm$ ($57,60 \pm 1,23$), LF/HF ($1,76 \pm 0,10$). $HF\ norm$ ($38,42 \pm 1,32$) был ниже у мальчиков, чем у девочек $HF\ norm$ ($42,40 \pm 1,23$).

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма у мальчиков и девочек

| Показатель | Пол | |
|------------------|--------------------|---------------------------------------|
| | Девочки, $n = 155$ | Мальчики, $n = 167$ |
| $LF\ norm, n.u.$ | 57.60 ± 1.23 | $61.58 \pm 1.32^*$ ($p = 0,035$) |
| $HF\ norm, n.u.$ | 42.40 ± 1.23 | $38.42 \pm 1.32^*$ ($p = 0,035$) |
| $LF/HF, y.e.$ | 1.76 ± 0.10 | $2.45 \pm 0.18^*$ ($p = 0,034$) |

Примечание: n – количество исследованных; знаком * – достоверность различий между детьми разного пола. Достоверных отличий уровня кортизола в ротовой жидкости у детей в зависимости от пола не было отмечено

Далее группы детей были проанализированы в зависимости от исходного уровня активности вегетативной нервной системы. Нами установлено, что среди детей в возрасте 7 лет (рис. 1) 43,59% являлись симпатотониками, 41,03% были нормотониками и 15,38% – ваготониками. В возрасте 8 лет (рис. 2) 40,00% детей были симпатотониками, 45,35% – нормотониками и 14,67% – ваготониками.

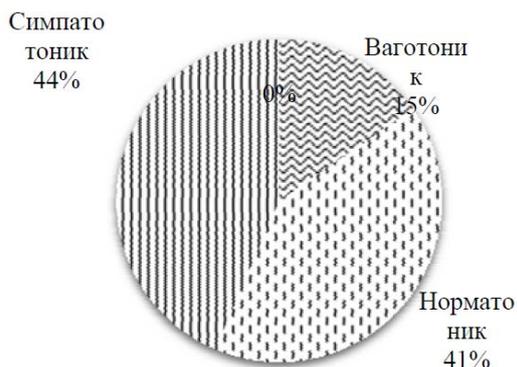


Рис. 1. Уровень активности ВНС в возрасте 7 лет

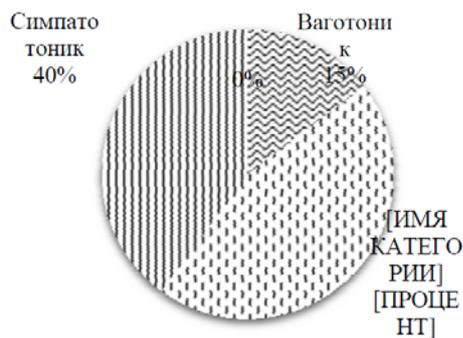


Рис. 2. Уровень активности ВНС в возрасте 8 лет

В возрасте 9 лет (рис. 3) 69,97% являлись симпатотониками, 34,15% – нормотониками и 4,88% – ваготониками. В возрасте 10 лет (рис. 4) 49,42% детей были симпатотониками, 34,48% – нормотониками и 16,09% – ваготониками.

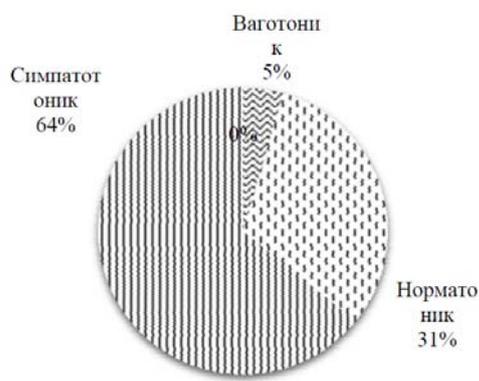


Рис. 3. Уровень активности ВНС в возрасте 9 лет

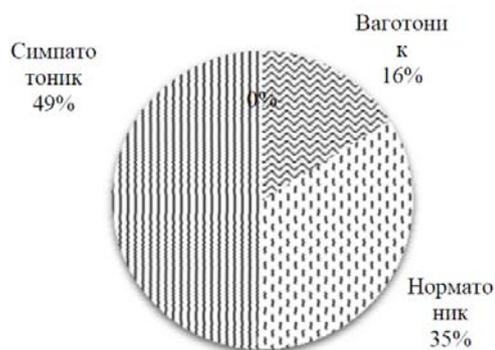


Рис. 4. Уровень активности ВНС в возрасте 10 лет

Следует подчеркнуть, что у детей в возрасте 9 лет было наибольшее количество симпатотоников, это может быть связано с нарастающей активностью симпато-адреналовой системы. Это подтверждается данными литературы (Бабунц И.В.), у детей в возрасте 9-10 лет наблюдается вторая перестройка регуляции, происходит централизация управления ритмом сердца и соответственно это приводит к повышению активности симпатического отдела ВНС. Также в данном случае имеет значение влияние такого фактора, как психоэмоциональная перестройка в связи с началом препубертатного периода.

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у детей ваготоников в зависимости от возраста

| Показатель | Ваготония | | |
|---------------|-------------|--------------------------|--------------|
| | 7 лет, n=12 | 8 лет, n=11 | 10 лет, n=14 |
| LF norm, n.u. | 29,64±1,65 | 34,50±2,05* (p=0,056) | 31,01±2,28 |
| HF norm, n.u. | 70,36±1,65 | 65,50±2,05* (p=0,056) | 68,99±2,28 |
| LF/HF, y.e. | 0,43±0,03 | 0,54±0,04* (p=0,045) | 0,47±0,04 |

Примечание: n – количество исследованных; знаком * – достоверность различий между детьми ваготониками 7 и 8 лет

Анализируя параметры ВСР у детей ваготоников в зависимости от возраста (табл. 2) нами установлено, что существуют достоверно значимые отличия параметров спектральных характеристик. У детей в возрасте 8 лет $LF\ norm$ ($34,50 \pm 2,05$) и LF/HF ($0,54 \pm 0,04$) были выше, чем у детей в возрасте 7 лет $LF\ norm$ ($29,64 \pm 1,65$) и LF/HF ($0,43 \pm 0,03$) соответственно.

Так как в возрасте 9 лет количество ваготоников было недостаточное для статистического анализа, эти данные нами не использовались.

У детей нормотоников в возрасте 7 лет показатель HF ($2371,03 \pm 334,35$) отражающий активность парасимпатического кардиоингибирующего центра, был достоверно выше, чем у детей в возрасте 8 лет HF ($1475,73 \pm 269,95$).

У детей симпатотоников (табл. 3) в возрасте 8 лет ВР ($344,70 \pm 31,44$) характеризующий состояние вагусной регуляции сердечного ритма, увеличивающийся при активации парасимпатического отдела ВНС был выше, чем у детей 7 лет ($283,26 \pm 26,14$). К 9 годам отмечалось снижение Амо, так в возрасте 7 лет этот показатель составлял $45,69 \pm 2,59$, а в 9 лет $39,72 \pm 1,66$. Индекс напряжения в 7 лет был $183,79 \pm 26,92$, а в 9 лет составлял $108,13 \pm 11,24$. Вариационный размах в 7 лет составлял $283,26 \pm 26,14$, а в 9 лет $336,98 \pm 20,66$. Также стоит отметить, что от 7 к 9 годам происходило повышение спектральных характеристик ВСР. Общая мощность волн ($8564,33 \pm 2831,79$), отражающая суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции (чем выше ТР, тем лучше адаптационные возможности организма), VLF ($3109,99 \pm 966,42$), LF ($3804,47 \pm 1210,79$) и HF ($1649,87 \pm 666,57$) были достоверно выше у детей симпатотоников 9 лет в сравнение с детьми 7 лет ТР ($4932,68 \pm 908,04$), VLF ($2021,85 \pm 450,19$), LF ($2125,68 \pm 371,97$) и HF ($785,15 \pm 170,88$) соответственно.

Таблица 3

Показатели variability сердечного ритма у детей симпатотоников в зависимости от возраста

| Показатель | Симпатотония | | | |
|------------------|----------------------|---------------------------------------|---|----------------------|
| | 7 лет, n=34 | 8 лет, n=30 | 9 лет, n=50 | 10 лет, n=43 |
| Амо, % | $45,69 \pm 2,59$ | $40,57 \pm 3,19$ | $39,72 \pm 1,66^{**}$ ($p=0,069$) | $46,57 \pm 1,80$ |
| ВР, мс | $283,26 \pm 26,14$ | $344,70 \pm 31,44^*$ ($p=0,054$) | $336,98 \pm 20,66^{**}$ ($p=0,035$) | $287,70 \pm 19,12$ |
| ИН, у.е. | $183,79 \pm 26,92$ | $172,02 \pm 48,51$ | $108,13 \pm 11,24^{**}$ ($p=0,031$) | $171,17 \pm 22,19$ |
| ТР, мс | $4932,68 \pm 908,04$ | $6989,92 \pm 1150,99$ | $8564,33 \pm 2831,79^{**}$ ($p=0,039$) | $3627,47 \pm 319,42$ |
| $VLF, мс^2$ | $2021,85 \pm 450,19$ | $3071,01 \pm 658,69$ | $3109,99 \pm 966,42^{**}$ ($p=0,027$) | $1538,87 \pm 169,43$ |
| $LF, мс^2$ | $2125,68 \pm 371,97$ | $2715,50 \pm 394,06$ | $3804,47 \pm 1210,79^{**}$ ($p=0,052$) | $1521,95 \pm 138,10$ |
| $HF, мс^2$ | $785,15 \pm 170,88$ | $1203,41 \pm 249,96$ | $1649,87 \pm 666,57^{**}$ ($p=0,044$) | $566,65 \pm 58,86$ |
| $LF\ norm, н.у.$ | $73,72 \pm 1,55$ | $72,57 \pm 1,41$ | $73,93 \pm 1,25$ | $73,19 \pm 1,28$ |
| $HF\ norm, н.у.$ | $26,78 \pm 1,55$ | $27,43 \pm 1,41$ | $26,07 \pm 1,25$ | $26,81 \pm 1,28$ |
| $LF/HF, у.е.$ | $3,40 \pm 0,38$ | $3,06 \pm 0,31$ | $3,50 \pm 0,31$ | $3,36 \pm 0,35$ |

Примечание: n – количество исследованных; знаком * – достоверность различий между детьми симпатотониками 7 и 8 лет, ** – достоверность различий между детьми симпатотониками 7 и 9 лет

Анализируя параметры ВСР у детей ваготоников и нормотоников в зависимости от пола достоверных отличий выявлено не было.

У детей симпатотоников были выявлены достоверные отличия в спектральных показателях ВСР между мальчиками и девочками. Как видно на рисунке 5 у мальчиков $LF\ norm$ ($74,49 \pm 0,96$), $HF\ norm$ ($25,51 \pm 0,96$), LF/HF ($3,73 \pm 0,26$) характеризуют более выраженное напряжение симпатического отдела ВНС, чем у девочек $LF\ norm$ ($71,70 \pm 0,89$), $HF\ norm$ ($28,30 \pm 0,89$), LF/HF ($2,84 \pm 0,16$) соответственно.

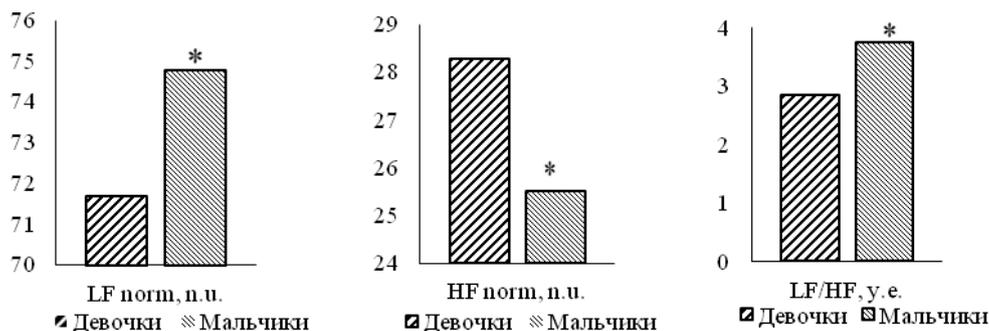


Рис.5. Спектральные характеристики ВСР в группе девочек и мальчиков симпатотоников

Уровень кортизола в ротовой жидкости (рис.9) у мальчиков ваготоников ($9,87 \pm 1,26$) был достоверно ниже, чем у девочек ($13,38 \pm 1,05$). Уровень кортизола у мальчиков симпатотоников ($12,08 \pm 0,46$) был выше, чем у девочек ($10,77 \pm 0,50$).

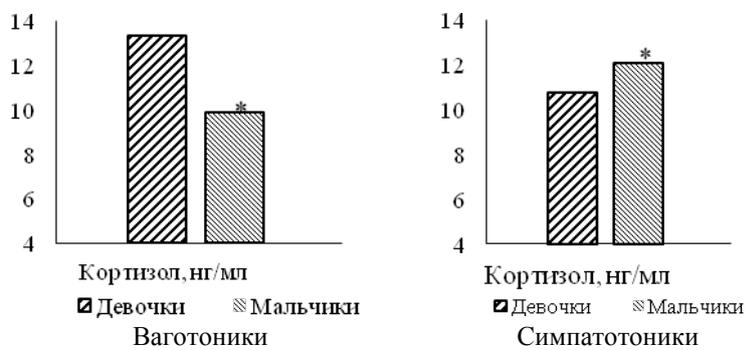


Рис. 6. Уровень кортизола в ротовой жидкости у детей ваготоников и симпатотоников

Достоверных половых отличий уровня кортизола в ротовой жидкости в подгруппе норматоников выявлено не было.

Выводы. В результате проведенного сравнительного анализа деятельности стресс-реализующих систем детей различных возрастов отмечались следующие особенности:

1. У детей от 7 к 10 лет отмечалось нарастание активности симпатического отдела ВНС. Это характеризовалось увеличением мощности волн очень низкой частоты, мощности волн низкой частоты и вагосимпатического индекса, а мощность волн высокой частоты уменьшалась.
2. Установлены гендерные отличия. У мальчиков отмечается доминирующее влияние симпатического отдела ВНС. Нами установлено, что нормированный индекс мощности волн низкой частоты и вагосимпатический индекс были выше у мальчиков, чем у девочек, а нормированный индекс мощности волн высокой частоты был ниже у мальчиков, чем у девочек соответственно.
3. Нами отмечено, что от 7 к 10 годам происходит активация стресс-реализующих систем. Отмечается как увеличение симпатических влияний на организм ребенка, увеличивались мощность волн очень низкой частоты, нормированный индекс мощности волн низкой частоты и вагосимпатический индекс, так и повышение уровня кортизола в ротовой жидкости с активацией гипоталамо-кортикальной системы.
4. У детей ваготоников и симпатотоников от 7 к 10 годам наблюдалось нарастание доминирующего влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм.

Литература

1. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь, 2011. 112 с.
2. Ботвиньева В.В., Карапетян Э.Э., Балабанов А.С. Возрастная динамика и референсные интервалы тиреоидных гормонов и кортизола у здоровых школьников // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. Т. 1, № 4. С. 24–27.
3. Васильева А.О., Павлова Г.В., Караева Т.Ф., Ваганова Н.П. Определение биохимического со-

става слюны у школьников с различной физической нагрузкой в комплексных гигиенических исследованиях // *Соврем. пробл. науки и образован.* 2013. №5. С. 350.

4. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Возрастные особенности variability сердечного ритма детей в условиях санаторно-курортного лечения с использованием спелеоклиматотерапии // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2016. №3. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-13.pdf> (дата обращения: 06.09.2016). DOI: 10.12737/21409.

5. Пинелис В.Г., Арсеньева Е.Н., Сенилова Я.Е. Содержание кортизола в слюне у здоровых детей // *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2009. Т. 1, № 1. С. 49–52.

6. Шарапов А.Н. Функциональные характеристики кардио-васкулярной системы у младших школьников с различными типами variability сердечного ритма // *Новые исследования.* 2015. Т. 42, № 1. С. 38–49.

7. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 259. с.

8. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия анти-стрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.

9. Хадарцев А.А., Сафоничева О.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА» – Москва, 2006. 152 с.

10. 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.

11. 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.

12. Aguilar G.M.J. Salivary cortisol as an indicator of physiological stress in children and adults; a systematic review // *Nutr. Hosp.* 2014. V, 29, № 5. P. 960–968.

13. Aziz W., Schlindwein F.S., Wailoo M. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children // *Clin. Auton. Res.* 2012. V. 22(2). P. 91.

14. Blood J.D. The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 186. P. 119–126.

15. Doğru M.T. The relationship between serum sex steroid levels and heart rate variability parameters in males and the effect of age // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010. V. 38, № 7. P. 459–465.

16. Kang J.Y. Puberty-related changes in cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol-17 β secretions within the first hour after waking in premenarcheal girls // *Neuroendocrinology.* 2014. V. 99, № 3-4. P. 168–177.

17. Michels N. Children's heart rate variability as stress indicator: Association with reported stress and cortisol // *Biol. Psychol.* 2013. V. 94, № 2. P. 433–440.

18. Noppe G. Validation and reference ranges of hair cortisol measurement in healthy children // *Horm. Res. Paediatr.* 2014. V. 82, № 2. P. 97–102.

19. Oskis A., Loveday C., Hucklebridge F. [Diurnal patterns of salivary cortisol across the adolescent period in healthy females // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. V. 34. № 3. P. 307–316.

20. Saczawa M.E. Methodological considerations in use of the cortisol/DHEA(S) ratio in adolescent populations // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38, № 11. P. 2815–2819.

References

1. Babunc IV, Miridzhanjan JeM, Mashaeh JuA. Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma [BC analysis of heart rate variability]. Stavropol'; 2011. Russian.

2. Botvin'eva VV, Karapetjan JeJ, Balabanov AS. Vozrastnaja dinamika i referensnye intervaly tireoidnyh gormonov i kortizola u zdorovyh shkol'nikov [Age dynamics and reference intervals of thyroid hormones and cortisol in healthy schoolchildren]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2009;1(4):24-7. Russian.

3. Vasil'eva AO, Pavlova G, Karaeva TF, Vaganova NP. Opredelenie biohimicheskogo sostava sljuny u shkol'nikov s razlichnoj fizicheskoj nagruzkoy v kompleksnyh gigenicheskikh issledovaniyah [Determination of the biochemical composition of saliva in schoolchildren with different physical exertion in complex hygienic studies]. *Sovrem. probl. nauki i obrazovan.* 2013;5:350. Russian.

4. Komissarova OV, Dorohov EV. Vozrastnye osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma detej v uslovijah sanatorno-kurortnogo lechenija s ispol'zovaniem speleoklimatoterapii [Age features of heart rate variability of children in the conditions of sanatorium-resort treatment using speleoclimatotherapy]. *Vestnik novyh*

medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Sep 06];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-13.pdf>. DOI: 10.12737/21409.

5. Pinelis VG, Arsen'eva EN, Senilova JaE. Soderzhanie kortizola v sljune u zdorovyh detej [The content of cortisol in saliva in healthy children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009;1(1):49-52. Russian.

6. Sharapov AN. Funkcional'nye harakteristiki kardio-vaskuljarnoj sistemy u mladshih shkol'nikov s razlichnymi tipami variabel'nosti serdechnogo ritma [functional characteristics of the cardio-vascular system in younger schoolchildren with different types of heart rate variability]. *Novye issledovaniya*. 2015;42(1):38-49. Russian.

7. Shlyk NI. Serdechnyj ritm i tip reguljacii u detej, podrostkov i sportsmenov [Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes]. *Izhevsk: Izd-vo «Udmurtskij universitet»*; 2009. Russian.

8. Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG, Karaseva JV, Morozova VI. Depressija antistressovyh mehanizmov kak osnova razvitija patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;4 (chast' 2):371-5. Russian.

9. Hadarcev A, Safonicheva OG, Es'kov VM, Kidalov V. Teorija i praktika vosstanovi-tel'noj mediciny. Tom VI. Manual'naja diagnostika i terapija: Monografija [Theory and Practice of Restorative Medicine. Volume VI. Manual diagnosis and therapy]. Tula: OOO RIF «IN-FRA» – Moscow; 2006. Russian.

10. Hadarcev AA, Hritinin DV, Olejnikova MM, Mihajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psihosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekcija) [Psychosomatic and Somatoform Disorders in Rehabilitation (Diagnosis and Correction)]: Monografija. Tula; 2003. Russian.

11. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihojemocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in the sport. Physiological bases 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.

12. Aguilar GMJ. Salivary cortisol as an indicator of physiological stress in children and adults; a systematic review. *Nutr. Hosp.* 2014;29(5):960-8.

13. Aziz W, Schindwein FS, Wailoo M. Heart rate variability analysis of normal and growth re-stricted children. *Clin. Auton. Res.* 2012;22(2):91.

14. Blood JD. The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescent. *J. Affect. Disord.* 2015;186:119-26.

15. Dođru MT. The relationship between serum sex steroid levels and heart rate variability parameters in males and the effect of age. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010;38(7):459-65.

16. Kang Y. Puberty-related changes in cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol-17 β secretions within the first hour after waking in premenarcheal girls. *Neuroendocrinology*. 2014;99(3-4):168-77.

17. Michels N. Children's heart rate variability as stress indicator: Association with reported stress and cortisol. *Biol. Psychol.* 2013;94(2):433-40.

18. Noppe G. Validation and reference ranges of hair cortisol measurement in healthy children. *Horm. Res. Paediatr.* 2014;82(2):97-102.

19. Oskis A, Loveday C, Hucklebridge F. Diurnal patterns of salivary cortisol across the adolescent period in healthy females. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(3):307-16.

20. Saczawa ME. Methodological considerations in use of the cortisol/DHEA(S) ratio in adolescent populations. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2815-9.

Библиографическая ссылка:

Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Особенности деятельности стресс-реализующих систем детей младшего школьного возраста // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-5.pdf> (дата обращения: 12.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16479.*

Bibliographic reference:

Komissarova OV, Dorokhov EV. Osobennosti dejatel'nosti stress-realizujushih sistem detej mladshego shkol'nogo vozrasta [Features of the activities of stress-implementing systems of children of younger school age]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 July 12];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16479.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ПОЛЕМ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВТОРИЧНОГО КАРИЕСА ЗУБОВ**

Н.С. МОИСЕЕВА, А.А. КУНИН, Д.Ю. ХАРИТОНОВ, А.В. ПОДОПРИГОРА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, ул. Проспект Революции, д. 14, Воронеж, 394036, Россия,
e-mail: natazarova@yandex.ru*

Аннотация. Высокая распространенность кариеса зубов обуславливает необходимость разработки и усовершенствования имеющихся лечебных технологий с учетом детального изучения физико-механических и химических свойств пломбировочных материалов. Учитывая важность улучшения физических и механических свойств стоматологических материалов нами было изучено влияние электромагнитного поля на стоматологические пломбировочные материалы. *Целью исследования* явилось усовершенствование структурных особенностей стоматологических материалов с помощью электромагнитного поля с целью повышения эффективности лечения и профилактики вторичного кариеса зубов. Клиническое исследование предполагало пломбирование зубов со средним кариесом с дальнейшей оценкой качества пломбирования с помощью окрашивания 2% раствором метиленового синего, определения качества пломбирования по Д.М. Каральнику (1978) с учетом 5-ти критериев и электропроводности эмали. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение года. По результатам исследования получен достоверный положительный результат пломбирования материалом *Spectrum* в группе с воздействием электромагнитного поля в 100% случаев, подтвержденный отсутствием окрашивания границы пломбирования, удовлетворительным качеством пломбирования по Д.М. Каральнику и нормальной краевой проницаемостью эмали по данным электропроводности, что будет способствовать повышению эффективности лечения и профилактики вторичного кариеса.

Ключевые слова: профилактика и лечение кариеса, пломбировочные материалы, электромагнитное поле, электропроводность эмали.

**CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF FILLING MATERIALS MODIFIED
BY ELECTROMAGNETIC FIELD TO IMPROVE THE QUALITY OF TREATMENT
AND PREVENTION OF SECONDARY TEETH CARIES**

N.S. MOISEEVA, A.A. KUNIN, D.Yu. KHARITONOV, A.V. PODOPRIGORA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko” of the Ministry
Health of the Russian Federation, Revolution Avenue, 14, Voronezh, 394036, Russia,
e-mail: natazarova@yandex.ru*

Abstract. The high prevalence of dental caries necessitates the development and improvement of existing therapeutic technologies, taking into account the detailed study of the physico-mechanical and chemical properties of filling materials. Taking into account the importance of improving the physical and mechanical properties of dental materials, we studied the effect of the electromagnetic field on dental filling materials. The research purpose was to improve the structural features of dental materials using an electromagnetic field to increase the effectiveness of treatment and prevention of secondary dental caries. A clinical study suggested tooth filling with medium caries with a further assessment of the quality of filling by staining with 2% methylene blue solution, determining the quality of filling according to D.M. Karalnik (1978), taking into account the 5 criteria and electrical conductivity of enamel. Patients were monitored for a year. According to the results of the study, a reliable positive result was obtained by filling the *Spectrum* material in a group with an electromagnetic field in 100% of cases. This result is confirmed by the absence of staining of the border of the filling, satisfactory quality of sealing according to D.M. Karalnik and normal regional permeability of enamel according to electrical conductivity. This technique will enhance the effectiveness of treatment and prevention of secondary caries.

Keywords: prevention and treatment of caries, filling materials, electromagnetic field, electrical conductivity of enamel.

Актуальность. Несмотря на значительные успехи и определенные достижения в области диагностики и лечения стоматологических заболеваний, кариес зубов является наиболее распространенной патологией зубочелюстной системы, достигая 100% распространенности во всем мире. Кариес зубов, являясь полиэтиологичным заболеванием, нередко приводит к возникновению различных осложнений, таких как дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, в результате потери зубов, развитие и прогрессирование общесоматических заболеваний, к которым относится патология желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистая патология, взаимосвязь которой с микробной обсемененностью в полости рта является научно-обоснованным фактом [1]. Таким образом, серьезность кариозной болезни не вызывает сомнений, в связи с чем, поиск новых подходов и методов усовершенствования лечебных технологий, направленных в том числе и на профилактику вторичного кариеса, является актуальной задачей современной стоматологии [3].

Эффективность лечения кариеса зубов в основном зависит от качества имеющихся в распоряжении врача-стоматолога материалов и инструментов, так как имеющиеся технологии препарирования и формирования полости сведены к единым требованиям, включающим тщательное удаление размягченного и пигментированного дентина. Неуклонный рост стоимости реставрационного лечения, а также большой ассортимент расходных стоматологических материалов создает сложности у врачей-стоматологов, связанные с их выбором, а дефекты поверхности, возникающие на границе с пломбирочным материалом и адгезивной системой часто приводят к развитию вторичного кариеса зубов. В связи с вышеизложенным, особого внимания представляет исследование, направленное на повышение качества стоматологических материалов и усовершенствования их физико-механических свойств [1, 3].

На качество реставрации влияет множество параметров, включая мастерство специалиста и функциональные параметры пломбирочных материалов. Физико-механические параметры пломбирочных материалов должны быть идентичными твердым тканям зуба по прочностным и эстетическим свойствам, так как это необходимо для долгосрочного и качественного пломбирования [5].

На сегодняшний день известны различные методы усовершенствования расходных стоматологических материалов, *повышающие их механические и физические характеристики*, включающие использование лечебных подкладочных материалов, введение различных минеральных компонентов в состав пломбирочных материалов, изменение их химической структуры, определенная роль принадлежит физическим факторам терапии [3, 5]. Учитывая актуальность усовершенствования физических и механических свойств стоматологических материалов нами было изучено влияние электромагнитного поля на стоматологические полимерные восстановительные материалы [5-9].

Цель исследования – усовершенствование структурных характеристик стоматологических материалов с помощью электромагнитного поля с целью повышения эффективности лечения и профилактики вторичного кариеса зубов.

Материалы и методы исследования. В стоматологической поликлинике ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2014 года и при участии ВГУ, ВГЛУ им. Г.Ф. Морозова нами были проведены клинико-лабораторные исследования пациентов при лечении среднего кариеса пломбирочным материалом на полимерной основе, обработанным электромагнитным полем [4-8]. Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко от 25 февраля 2016 года и соответствовало Хельсинской декларации.

Использование в нашей работе пломбирочного материала *Spectrum (Dentsply, США)* было обосновано многолетними исследованиями, подтверждающими его высокую распространенность и широкие показания к применению [3, 5].

В работе была применена специальная установка для обработки полимерных материалов в электромагнитном поле [7]. Пломбирочный материал *Spectrum (Dentsply, США)* в заводской упаковке располагали в рабочую область установки, в которой создавалось электромагнитное поле и обрабатывали в течение 20 минут и показателях напряженности до 22×10^4 А/м [5-9].

Основой для проведения клинических исследований явился контингент из 12 человек, имеющих диагноз средний кариес зуба. Для исследования были отобраны лица, не имеющие выраженной общесоматической патологии в возрасте от 18 до 34 лет, далее отобранные лица были разделены на 2 группы в зависимости от типа лечения с использованием пломбирочного материала *Spectrum (Dentsply, США)* с воздействием и без воздействия электромагнитного поля. Лечение зубов со средним кариесом проводили по общепринятой методике, затем проводили оценку качества пломбирования на этапах наблюдения (после, через 6 месяцев, через 1 год) с помощью окрашивания эмали на границе пломбирования 2% раствором метиленового синего, определения качества пломбирования по Д.М. Каральнику (1978) и электропроводности эмали с помощью аппарата Дентэст, ЗАО ГеософтДент, Москва.

В нашей работе применяли стандартный пакет программ *STATISTICA 8.0, Statsoft* [2]. Нами были рассчитаны: среднее и среднеквадратичное отклонение, медиана и стандартная ошибка среднего, квантильный размах. При сравнительной характеристике применяли непараметрический критерий Манна-Уитни и средний тест. Значимыми были различия $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены данные клинических изменений в состоянии эмали зуба, подвергнутого пломбированию по поводу среднего кариеса, по наличию или отсутствию окрашивания очагов разгерметизации.

Таблица 1

Результаты окрашивания границы пломбирования

| Группа | Окрашивание | После лечения | Через 6 месяцев | Через 1 год |
|--------|-------------|---------------|-----------------|-------------|
| 1 | нет | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) |
| | есть | - | - | - |
| 2 | нет | 6 (100%) | 6 (100%) | 5 (83,3%) |
| | есть | - | - | 1 (16,7%) |

По данным табл. 1 после лечения кариеса окрашиваемая граница пломбирования отсутствовала, что характеризовало полноценную краевую адаптацию пломбировочного материала к эмали зубов в обеих группах, эффект сохранялся в течение 6 месяцев. Через год после пломбирования при окрашивании границы пломбировочного материала и эмали в 1 группе уровень пломбирования был удовлетворительным, а во 2 группе появилось окрашивание границы у 1 (16,7%) пациента, что свидетельствовало о более качественном пломбировании зубов материалом с электромагнитным воздействием.

Для объективизации результатов проводили оценку качества пломбирования по Д.М. Каральнику (1978) по пяти характеристикам (табл. 2).

Таблица 2

Результаты оценки состояния пломб по Д.М. Каральнику

| Группа | Параметр | После лечения | Через 6 мес. | Через 1 год | |
|--------|-----------------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| 1 | анатомия пломбы | A | A | A | |
| | прилегание пломбы | A | A | A | |
| | цвет | A | A | A | |
| | изменение цвета по наружному краю | A | A | A | |
| | вторичный кариес | A | A | A | |
| | всего | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | |
| 2 | анатомия пломбы | A | A | A | |
| | прилегание пломбы | A | A | A - 5 (83,3%) | Б - 1 (16,7%) |
| | цвет | A | A | A - 5 (83,3%) | Б - 1 (16,7%) |
| | изменение цвета по наружному краю | A | A | A - 5 (83,3%) | Б - 1 (16,7%) |
| | вторичный кариес | A | A | A | |
| | всего | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | |

Из табл. 2 следует, что после пломбирования отмечено удовлетворительное качество пломбирования («А») по всем пяти характеристикам в 100% случаев. Полученный результат сохраняется в обеих группах в течение 6 месяцев. Через год после пломбирования в 1 группе качество пломбирования сохраняется на удовлетворительном уровне («А»), а во 2 группе у 1 (16,7%) пациента наблюдалась пломба с начальными признаками нарушения краевого прилегания (по результатам прицельного зондирования) («б»), несоответствием цвета пломбы в пределах обычной вариабельности цвета зубов («б») и изменением цвета пломбы по наружному краю пломбы («б»), что свидетельствует о наличии предрасположенности к развитию вторичного кариеса во 2 группе без воздействия электромагнитного поля.

Для изучения реминерализации эмали после лечения среднего кариеса измерена электропроводность эмали на этапах наблюдения. Краевую адаптацию пломбировочного материала оценивали по шкале Буянкиной Р.Г. [4] (табл. 3).

Динамика изменения электропроводности эмали на этапах наблюдения

| До лечения | После лечения | Через 6 месяцев | Через 1 год |
|-----------------|---------------|-----------------|-------------|
| 1 группа | | | |
| 34,167±1,046 | 0,977±0,270 | 1,405±0,243 | 1,480±0,237 |
| 2 группа | | | |
| 42,000±1,9664 | 1,737±0,221 | 2,482±0,196 | 3,333±0,155 |

Примечание: $p < 0.01$

В соответствии с табл. 3 после пломбирования электропроводность эмали значительно снизились в 1 и 2 группе, что указывает на качественное пломбирование и краевое прилегание пломбировочного материала к эмали зуба в обеих группах, причем в 1 группе эффект снижения показателей электропроводности был более выраженный, что указывает на положительное влияние электромагнитного поля ($p < 0,01$). Через 6 месяцев после пломбирования электропроводность эмали в 1 группе остается примерно на том же уровне, а во 2 группе электропроводность начинает расти, что соответствует нарушению краевого прилегания пломбы без развития вторичного кариеса по шкале Р.Г. Буянкиной ($p < 0,01$).

Через год после пломбирования электропроводность эмали в 1 группе остается примерно на том же уровне, что и через 6 месяцев, а во 2 группе показания электропроводности продолжают возрастать, что свидетельствует о нарушении краевой адаптации пломбы без развития вторичного кариеса по шкале Р.Г. Буянкиной ($p < 0,01$).

Выводы. Таким образом, за период годового наблюдения электропроводность эмали стабилизировалась только в 1 группе исследования, что свидетельствует о наличии компенсаторной реакции в эмали зуба и более герметичном пломбировании. Однако во 2 группе значительное повышение электропроводности эмали на границе пломбирования материалом без воздействия электромагнитного поля свидетельствует о нарастающей разгерметизации краевого прилегания пломбировочного материала Charisma и, как следствие, прогрессировании нарушений обменных процессов в эмали зуба и риске развития вторичного кариеса в дальнейшем. Таким образом, можно сделать заключение о благоприятном влиянии электромагнитного поля на пломбировочный материал *Spectrum (Dentsply, США)* в плане повышения эффективности лечения и профилактики вторичного кариеса.

Литература

1. Боровский Е.В. Клинико-морфологическая характеристика кариеса эмали // Клиническая стоматология. 2009. №4. С. 40–41.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Москва: Практика, 1998. 459 с.
3. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М., 2006. 416 с.
4. Леонтьев В.К., Иванова Г.Г., Буянкина Р.Г. Электрометрическая диагностика краевой проницаемости пломб и вторичного кариеса // Стоматология. 1987. Т. 67, № 3. С. 4–5.
5. Моисеева Н.С. Влияние электромагнитного поля на микроструктурные свойства стоматологических материалов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т.20, №12. С. 120–123.
6. Моисеева Н.С. Клинико-лабораторная оценка прочностных свойств стоматологических материалов на полимерной основе под влиянием электромагнитного поля // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 13, №2 С. 61–66.
7. Моисеева Н.С., Кунин А.А. Пат. 2594255 Российская Федерация, МПК: А61К6/08, А61С5/00. Способ улучшения адгезионных и прочностных параметров пломбировочных материалов и бондов; заявитель и патентообладатель ВГМУ. № 2015124103/15; заявл. 22.06.2015; опубл. 10.08.2016. Бюл. № 22.
8. Moiseeva N.S., Kunin A.A. Efficiency of dental caries prevention with the use of polymer-based toothpastes modified by the electromagnetic field // EPMA Journal. 2018. № 9. P. 319–329.
9. Moiseeva N.S., Kunin A.A. Clinical and laboratory evaluation of microstructural changes in the physical, mechanical and chemical properties of dental filling materials under the influence of an electromagnetic field // EPMA Journal. 2018. № 9(1). P. 47–58.

References

1. Borovskij EV. Kliniko-morfologicheskaja harakteristika kariesa jemali [Clinical and morphological characteristics of enamel caries]. *Klinicheskaja stomatologija*. 2009;4:40-1. Russian.
2. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]: per. s angl. Moscow: Praktika; 1998. Russian.
3. Leont'ev VK, Pahomov GN. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanij [Prevention of dental diseases]. Moscow; 2006. Russian.
4. Leont'ev VK, Ivanova GG, Bujankina RG. Jelektrometricheskaja diagnostika kraevoj proni-caemosti plomb i vtorichnogo kariesa [Electrometric diagnosis of the marginal permeability of fillings and secondary caries]. *Stomatologija*. 1987;67(3):4-5. Russian.
5. Moiseeva NS. Vlijanie jelektromagnitnogo polja na mikrostrukturnye svojstva stomatologicheskikh materialov [The influence of the electromagnetic field on the microstructural properties of dental materials]. *Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018;20(12):120-3. Russian.
6. Moiseeva NS. Kliniko-laboratornaja ocenka prochnostnyh svojstv stomatologicheskikh materialov na polimernoj osnove pod vlijaniem jelektromagnitnogo polja [Clinical and laboratory assessment of the strength properties of dental materials based on polymers under the influence of the electromagnetic field]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2019;13(2):61-6. Russian.
7. Moiseeva NS, Kunin AA. Patent 2594255 Russian Federation, MPK: A61K6/08, A61C5/00. Sposob uluchshenija adgezionnyh i prochnostnyh parametrov plombirovochnyh materialov i bondov; zajavitel' i patentoobladatel' VGMU [A method for improving the adhesive and strength parameters of filling materials and bonds; applicant and patent holder of VSMU]. № 2015124103/15; zajavl. 22.06.2015; opubl. 10.08.2016. *Bjul. № 22*. Russian.
8. Moiseeva NS, Kunin AA. Efficiency of dental caries prevention with the use of polymer-based tooth-pastes modified by the electromagnetic field. *EPMA Journal*. 2018;9:319-29.
9. Moiseeva NS, Kunin AA. Clinical and laboratory evaluation of microstructural changes in the physical, mechanical and chemical properties of dental filling materials under the influence of an electromagnetic field. *EPMA Journal*. 2018;9(1):47-58.

Библиографическая ссылка:

Моисеева Н.С., Кунин А.А., Харитонов Д.Ю., Подпригора А.В. Клиническое обоснование применения модифицированных электромагнитным полем пломбировочных материалов для повышения качества лечения и профилактики вторичного кариеса зубов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-6.pdf> (дата обращения: 15.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16476.*

Bibliographic reference:

Moiseeva NS, Kunin AA, Kharitonov DY, Podprigora AV. Klinicheskoe obosnovanie primenenija modifitsirovannyh jelektromagnitnym polem plombirovochnyh materialov dlja povyshenija kachestva lechenija i profilaktiki vtorichnogo kariesa zubov [Clinical substantiation of the use of filling materials modified by electromagnetic field to improve the quality of treatment and prevention of secondary teeth caries]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 July 15];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16476.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

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

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

Аннотация. Артериальная гипертензия, протеинурия при преэклампсии возникает после 20 недель беременности у женщин, имевших ранее нормальное артериальное давление. В настоящее время многие исследования направлены именно на изучение, прогнозирование развития и степени тяжести преэклампсии. Это непростая задача, т.к. некоторые вопросы патогенеза преэклампсии остаются открытыми. Но главное звено занимает эндотелиальная дисфункция. В патогенезе развития эндотелиальной дисфункции у беременных преобладает нарушение процесса инвазии трофобласта, патологические изменения маточно-плацентарного кровообращения, снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать-плацента-плод, поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости. Особое внимание имеют исследования, посвященные изучению прогнозирования и профилактике осложнения течения беременности на этапе прегравидарной подготовки или на ранних сроках гестационного периода. Несмотря на кажущуюся простоту диагностики преэклампсии, ее ранее прогнозирование не всегда возможно, ввиду отсутствия классической триады. Именно этим объясняется высокая частота материнской заболеваемости, а так же неблагоприятных перинатальных исходов. Важна должная оценка клиницистами дальнейших осложнений, поскольку преэклампсия повышает риск развития хронической артериальной гипертензии и почечной недостаточности после родов. Женщины, у которых развилась тяжелая преэклампсия относятся к группе высокого риска по развитию почечной недостаточности и наступления смерти более чем в течение 20 лет после родов. Предположительно, такая ситуация складывается вследствие системных оксидантных повреждений, перенесенных организмом. В данной статье приведена структура экстрагенитальной патологии, играющая большую роль в развитии преэклампсии, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, а так же участие ренин - ангиотензивной системы в регуляции артериального давления. Изучены биохимические показатели сыворотки крови для прогнозирования функционального состояния жизненно важных органов. К тому же проанализированы данные о состоянии детей по шкале Апгар, рожденных от женщин с физиологически протекающим гестационным периодом и с диагнозом преэклампсия.

Ключевые слова: преэклампсия, артериальная гипертензия, ренин - ангиотензиновая система.

FORECASTING DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA BASED ON CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS

S.G. TSAKHILOVA, L.V. AKULENKO, N.Yu. SAKVARELIDZE, A.V. DZANSOLOVA, A.S. ZYKOVA,
A.A. MORGEOVA, D.R. KHADJIMBA

*FSBEI HE "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov" of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20 / 1, Moscow, 127473, Russia*

Abstract. Arterial hypertension, proteinuria with preeclampsia occurs after 20 weeks of pregnancy in women who previously had normal blood pressure. Currently, many studies are aimed specifically at studying, predicting the development and severity of preeclampsia. This is not an easy task, because some issues of the pathogenesis of preeclampsia remain open. An endothelial dysfunction is the main link. In the pathogenesis development of endothelial dysfunction in pregnant women, a violation of the trophoblast invasion process, pathological changes of the uteroplacental circulation, a decrease in compensatory-adaptive reactions in the mother-placenta-fetus system, a defeat of the placental barrier with a violation of its permeability prevail. Studies devoted to the study of prediction and prevention of pregnancy complications at the stage of pregravid preparation or in the early stages of the gestational period are of particular importance. Despite the seeming simplicity in the diagnosis of preeclampsia, its earlier prediction is not always possible, due to the absence of the classical triad. This explains the high incidence of maternal morbidity, as well as adverse perinatal outcomes. A proper assessment by clinicians of further complications is important, as preeclampsia increases the risk of developing chronic hypertension and renal failure after delivery. Women who have developed severe preeclampsia are at high risk for developing renal failure and death for more than 20 years after delivery. Presumably, this situation is due to

systemic oxidative damage suffered by the body. This article presents the structure of extragenital pathology, which plays a large role in the preeclampsia development aggravated obstetric and gynecological history, as well as the participation of renin - angiotensive system in the regulation of blood pressure. The biochemical parameters of blood serum were studied to predict the functional state of vital organs. Analyzed According to Apgar scale, the data on the children born to women with a physiologically proceeding gestational period and with a diagnosis of preeclampsia were analyzed.

Keywords: preeclampsia, arterial hypertension, renin - angiotensive system.

Введение. Осложнения во время беременности, сопровождающиеся повышением АД, осложняют примерно 10% всех родов в Соединенных Штатах Америки и являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 1/3 из всех случаев материнской смертности, из-за осложнившейся беременности, наступили вследствие нарушений, вызванных *преэклампсией* (ПЭ) – 1,5 на 100 тыс. живорождений [4]. Около 40% этих смертей обусловлены развитием цереброваскулярных осложнений [11]. Нарушения гемодинамики – одно из распространенных состояний при беременности; они ассоциированы с повышением риска ПЭ, отслойки плаценты, смерти плода/новорожденного, и/или матери, преждевременного родоразрешения и маловесности при рождении [13]. ПЭ в первом и втором триместре беременности повышает риск смерти плода [*относительный риск* (ОР) – 5,8], она сопровождается значительным повышением ОР перинатальной смертности и высоким уровнем неонатальной смертности (ОР – 15,4). Для поздней ПЭ – ОР перинатальной и неонатальной смертности составляет 2,0 [6-8, 11].

В течение 3 месяцев после родов у 39% пациенток с ПЭ отмечается *артериальная гипертензия* (АГ), а у 20% – протеинурия; более того, протеинурия сохраняется на протяжении 1 года после родов у 10-15% [8]. У женщин с ПЭ в анамнезе частота развития хронической АГ в 15,8 раза выше наряду с повышением риска развития сахарного диабета типа 2 в будущем [11, 14, 15].

Полной ясности относительно пусковых механизмов ПЭ пока не предоставлено.

При повреждении эндотелиоцитов, высвобождаются факторы, относящиеся к классу антиангиогенных протеинов. Это растворимая *FMS – подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1)*. *sFLT-1* связывает *фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)*, блокируя *VEGF*-сигнализации. При этом отмечается дисфункция эндотелия в спиральных артериях матки, в результате чего развивается гипертензия, протеинурия.

Фактором, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, является антиангиогенный протеин – эндоглин 8 *Eng*. При взаимодействии с *sFLT-1* может развиваться ПЭ [11].

Эту проблему решить нелегко, так как многие вопросы патогенеза ПЭ остаются открытыми [9]. Вместе с тем, принимая во внимание недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям или беременности, вызывающих патологические состояния, в основе которых лежит носительство определенных генетических изменений [10, 12, 13].

Вклад генетических факторов в развитии ПЭ составляет более 50%. Однако доля материнских генов превалирует над плодовыми [2, 3]. Результаты исследований зарубежных и отечественных авторов являются не убедительными и не дают четкой структуры предрасположенности к данному осложнению беременности.

Цель исследования – определить роль полиморфизма генов ренин-ангиотензивной системы в развитии ПЭ.

Материалы и методы исследования. В настоящее исследование пациенток включали открытым когортным методом. Беременные принадлежали к славянской этнической группе и обращались в период с 2013г. по 2017 г. Были обследованы 97 беременных и родильниц в возрасте от 18 до 40 лет, давших письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения в основную группу явились: наличие верифицированного диагноза ПЭ, возраст от 18 до 40 лет, одноплодная беременность. **Критериями исключения** в обеих группах являлись: экстрагенитальные заболевания (системные аутоиммунные, эндокринные заболевания), наличия у плода аномалий развития, *Rh*-конфликт, наличия специфических инфекций, нейроинфекций, черепно-мозговые травмы в анамнезе, нейродегенеративные заболевания, опухоль головного мозга, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, наркотиками).

В основную группу вошли 49 пациенток с ПЭ. Контрольную группу составили 48 беременных с физиологически протекающим гестационным периодом (без признаков ПЭ и отсутствии ПЭ в анамнезе).

У всех пациенток проводили стандартные общеклинические методы исследования, тщательное изучение семейного анамнеза, акушерское исследование и обследование новорожденных.

Определение аллельных вариантов генов рецепторов ангиотензина II проводили на ПЦР-Амплификаторе «Тэрцик-2» (производства «Сибэнзим») с последующей рестрикцией полученных ампликонов эндонуклеазой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с исследованием пакета *Statistica 8.0* США Анализ полученных клинико-анамнестических и генотипических данных проводился метода-

ми бинарной и многофакторной математической статистики. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

При многофакторном анализе использовалась Байесовская процедура (пошаговый дискриминантный анализ). Сравнение групп наблюдения друг с другом производили с помощью непараметрических критериев достоверности различий (χ^2 -квадрат, точный критерий Фишера). Доверительные интервалы вычислялись с помощью биномиального распределения по методу Бонферрони (учет «многократных сравнений») [8, 9].

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ результатов в исследованных выборках показал достоверное отличие среднего возраста в основной и контрольной выборке, который составил – $32,7 \pm 1,2$ и $27,8 \pm 0,5$ соответственно, $p < 0,05$.

В развитии ПЭ важную роль играют фоновые заболевания. Структура экстрагенитальной патологии показала, что в основной выборке в 1,4 раза чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, чем в контрольной. Выявлена высокая частота беременных с ПЭ и эндокринопатией. Отмечена встречаемость метаболического синдрома в основной выборке в 36,7% наблюдений, в контрольной в 4,2%, $p < 0,05$.

При анализе анамнестических данных обнаружено, что у беременных с ПЭ по материнской линии семейный анамнез отягощен гипертонической болезнью в 2,7 раза чаще, чем в контрольной выборке.

При анализе исходов предыдущих беременностей, отличалась достоверная разница в частоте плацентарной недостаточности в основной выборке в 12,2% наблюдений и 4,1% в контрольной, преждевременные роды – 8,1% и 2%, соответственно ($p < 0,05$). При анализе течения настоящей беременности, наиболее частыми осложнениями были в основной выборке, чем в контрольной: угроза преждевременных родов в 1,7 раз, гестационный пиелонефрит – 8,1 % и 2% соответственно, $p < 0,05$.

Маловодие в 2,5 раза чаще встречалось у беременных с ПЭ, чем в контрольной выборке, что свидетельствует о снижении иммунной реактивности и присоединении инфекции.

Клиническая картина ПЭ не всегда позволяет прогнозировать течение беременности и функциональное состояние жизненно важных органов. В связи с этим были изучены биохимические показатели сыворотки крови. Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), *гамма-глутаминтрансферазы* (ГГТ), в 2 раза по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Отмечено снижение белковообразователей функции печени в 1,5 раза при тяжелой ПЭ ($p < 0,05$). Наиболее чувствительным маркером функций гепатобиллиарной системы является активность *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), отражающая повреждение гепатоцитов и тяжесть гемолиза. В основной выборке у беременных наблюдалось достоверное повышение значений ЛДГ, а так же *щелочной фосфатазы* (ЩФ), свидетельствующие о хронической гипоксии и задержке роста плода.

В основе патогенеза плацентарной недостаточности лежит инвазия трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки, отсутствие ремоделирования сосудов, формирование плацентарного эндотелиоза и ишемии плаценты.

Результаты исследования маточно-плацентарного кровотока показали, что при ПЭ тяжелой отмечается достоверное повышение среднего показателя систолидиастолического отношения и индекса резистентности в 1,5 раза, пульсационного индекса в 1,3 раза по сравнению с нормальными показателями кровотока.

При исследовании кровотока в основной выборке, отмечено достоверное увеличение индекса резистентности в 2 раза ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании не было случаев запоздалых родов. Преждевременные роды в основной выборке наблюдались у 30,5% пациенток, а в контрольной только у 8,2% пациенток.

Оперативное родоразрешение было у 27 (55%) у беременных с ПЭ и 7 (14,5%) – в контрольной выборке.

При анализе осложнений послеродового периода обнаружено, что анемия в основной выборке встречалась в 1,5 раза чаще, чем в контрольной.

Отмечаются статистически значимые отличия в состоянии новорожденных по шкале Апгар при сравнении исследуемых выборок. В основной – у 48,9% новорожденных зарегистрирована асфиксия легкой степени, в контрольной – 22,9%; средняя степень асфиксии – 32,6% и 4,1%, соответственно ($p < 0,05$).

Проведены молекулярно-генетические исследования. Изучены белковые продукты генов *ренин-ангиотензиновой системы* (РААС), участвующих в регуляции артериального давления. Основной задачей РААС является поддержание системного АД и достаточного кровотока в жизненно важных органах. При длительной активации РААС наблюдается спазм и повышение общего периферического сопротивления сосудов.

Ангиотензин II является биологически активным веществом ренин-ангиотензиновой системы. Существует два вида рецепторов, *AngII: AT1* (продукт гена *AGTR1*) и *AT2* (продукт гена *AGTR2*). Связываясь с этими рецепторами *Ang II* вызывает сужение сосудов и повышение артериального давления.

Сравнительный анализ полученных результатов, представленных в табл. 1 показал, что распространенность генотипов *AA*, *AC* и *CC* гена *AGTR1* (*A1166C*) среди женщин с ПЭ и контрольной выборке статистически не различается.

Таблица 1

Распространенность генотипов гена *AGTR1* (*A1166C*) в сравниваемых группах

| Генотип | <i>AGTR1</i> (<i>A1166C</i>) | | | | <i>p</i> |
|-----------|--------------------------------|-------|----------|-------|----------------|
| | Количество женщин | | | | |
| | ПЭ | | Контроль | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| <i>AA</i> | 24 | 49,0 | 29 | 60,4 | <i>p</i> >0,05 |
| <i>AC</i> | 21 | 42,9 | 15 | 31,3 | <i>p</i> >0,05 |
| <i>CC</i> | 4 | 8,1 | 4 | 8,3 | <i>p</i> >0,05 |
| Всего | 49 | 100,0 | 48 | 100,0 | |

При сравнительной оценке частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *AGTR2* (*C4599A*) оказалось, что в группе женщин с ПЭ распространенность генотипа *AA* ниже, чем в контрольной группе (22,4% и 60,4%, соответственно, *p*<0,05); генотип *AC* отличается незначительно (36,7% и 31,3%, соответственно *p*>0,05); генотип *CC* среди женщин с ПЭ значительно превышает таковую среди женщин контрольной выборки (40,8% и 12,5%, *p*<0,05).

В результате проведенных исследований установлено, что носительство гомозиготного варианта *CC* гена *AGTR2* (*C4599A*) ассоциируется с развитием ПЭ и его можно отнести как предиктор осложненного течения беременности.

Конечным результатом многофакторного анализа предикторов развития преэклампсии явились клиничко-анамнестические и генетические признаки, первично тестируемые на факторы риска развития преэклампсии. Были отобраны наиболее информативные признаки (предикторы) – (табл. 2).

Таблица 2

Признаки, достоверно различающие обследованные группы

| № п/п | Признак | Значение критерия различия | Коэффициент информативности |
|-------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. | <i>AGTR2</i> (<i>c4599a</i>) | <i>P</i> =0,004 <i>x</i> | 0,0766 |
| 2. | Возраст/год рождения | <i>P</i> < 0,001 <i>x</i> * | 0,2518 |
| 3. | Течение беременности у матери | <i>P</i> < 0,001 <i>x</i> | 0,1033 |
| 4. | Гипертоническая болезнь у матери | <i>P</i> <0,001 <i>x</i> * | 0,1454 |
| 5. | Гинекологические заболевания | <i>P</i> <0,001 <i>x</i> * | 0,1367 |
| 6. | Экстрагенитальные заболевания | <i>P</i> = 0,008 <i>x</i> | 0,1152 |
| 7. | Метаболический синдром | <i>P</i> <0,001 <i>f</i> | 0,1132 |
| 8. | Хронические воспалительные заболевания | <i>P</i> =0,046 <i>x</i> | 0,0361 |
| 9. | Систолическое артериальное давление в первом триместре | <i>P</i> < 0,001 <i>x</i> * | 0,2417 |
| 10. | Диастолическое артериальное давление в первом триместре | <i>P</i> < 0,001 <i>x</i> * | 0,1646 |
| 11. | Осложнение предыдущих беременностей | <i>P</i> =0,042 <i>x</i> * | 0,0399 |
| 12. | Артериальная гипертензия в анамнезе | <i>P</i> =0,022 <i>f</i> | 0,0414 |

Примечание: *x* – критерий «хи-квадрат», *f* – точный критерий Фишера, * – перед вычислением значения критерия выполнено объединение строк или столбцов таблицы сопряженности

На основе выявленных предикторов ПЭ с помощью пошагового дискриминантного анализа построен прогностический тест (Байесовское «решающее правило») – (табл. 3), в которой перечислены 12 признаков с градациями и весовыми коэффициентами. Пороговое значение интерпретации полученного результата, составляет «0».

Прогностический тест (решающее правило) для определения индивидуального прогноза развития преэклампсии

| № п/п | Признаки (факторы риска) | Градации признаков | Коэффициент решающего правила |
|-------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Возраст (годы) | до 20 | -210 |
| | | 21-27 | -137 |
| | | 28-34 | 52 |
| | | 35-40 | 193 |
| 2 | Как протекала беременность у вашей мамы | Без осложнений | -47 |
| | | С преэклампсией | 159 |
| | | Нет данных | -22 |
| 3 | Страдает ли ваша мать ГБ | Да | 95 |
| | | Нет данных | -141 |
| | | Нет | -88 |
| 4 | Гинекологические заболевания | Эктопия шейки матки | 8 |
| | | Эндометриоз | -2 |
| | | Сальпингоофорит | -53 |
| | | Эндометрит | 152 |
| | | СПКЯ | 137 |
| | | Миома матки | -20 |
| | | Пороки развития | 108 |
| 5 | Экстрагенитальные заболевания | Без особенностей | -104 |
| | | Варикозная болезнь | 68 |
| | | Нарушение гемостаза | 81 |
| | | Хронический пиелонефрит | 68 |
| | | Заболевания ЖКТ | -53 |
| 6 | Метаболический синдром | Здорова | -111 |
| | | Да | 183 |
| 7 | Наличие хронических воспалительных заболеваний | Нет | -40 |
| | | Синусит | -17 |
| | | Фарингит, тонзиллит | -51 |
| 8 | Систолическое артериальное давление в первом триместре | 73 | 73 |
| | | 90-100 | -184 |
| | | 110-115 | 37 |
| | | 115-120 | 127 |
| 9 | Диастолическое артериальное давление в первом триместре | 125-130 | 193 |
| | | 130 и выше | 68 |
| | | 60-65 | -92 |
| | | 70-75 | 63 |
| 10 | Осложнения предыдущих беременностей | 80-85 | 238 |
| | | 90 и выше | 68 |
| | | Преждевременные роды | 128 |
| | | Анемия | -42 |
| 11 | Артериальная гипертензия в анамнезе | Плацентарная недостаточность | -2 |
| | | Угроза прерывания беременности | -14 |
| | | Да | 116 |
| 12 | AGTR2(c4599a) | Нет | -21 |
| | | генотип AA | -67 |
| | | генотип AC | -12 |
| | | генотип CC | 108 |

В результате оказалось, что чувствительность «решающего правила» составляет 89,5%, специфичность – 84,6%, точность – 87,5%, что позволяет рекомендовать его использование на этапе планирования беременности или в самых ранних ее сроках.

Выводы:

1. На этапе прегравидарной подготовки с целью прогнозирования развития преэклампсии целесообразно использовать определение носительства мутантного генотипа гена *AGTR2 (C4599A)* в периферической крови матери.
2. Прогностический тест на основе многофакторного анализа с включением анамнестических, генетических данных показан для индивидуального прогноза развития преэклампсии.

Литература

1. Аржанова О.Н. Роль артериальной гипертензии в патогенезе гестоза и плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. №1. С. 31–35.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528с.
3. Веропотвелян П.Н., Смородская Е.П.. Современные подходы к диагностике преэклампсии // Здоровье женщины. 2013. №8(84). С. 79.
4. 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.
5. Зарипова Л.Р., Гаина Т.В., Голикова Т.П. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акуш. и гин». 2012. №6. С. 15–22.
6. Паньшина М.В. Технология немедикаментозной профилактики преэклампсии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf> (дата обращения 19.02.2013)
7. Паньшина М.В., Волков В.Г. Выявление предикторов гестоза с помощью статистического анализа // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 229–230.
8. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Прогнозирование и немедикаментозная профилактика преэклампсии. Saarbrücken, 2015.
9. Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации // Российский Вестник акушера – гинеколога. 2012. Т. 12, №6. С. 18–20.
10. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management // Hamostaseologie 2006. № 26(1). P. 72–74.
11. Dhariwal N.K., Lynde G.C. Update in the management of patients with preeclampsia // Anesthesiol Clin. 2017. № 35. P. 95–106.
12. Foidart J.M., Schaaps J.P., Chantraine F. Dysregulation of anti-angiogenic agent (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia step forward but not the definitive answer // J.Reprod. Immunol. 2009. V. 82, №2. P. 106–111.
13. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350, №7. P. 672–683.
14. Narayan B., Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy // Clin Med. 2016. № 16(6). P. 110–116.
15. Savignano Ch., Rinaldi C., De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management // Transfus Apher Sci. 2015. №53 (3). P. 8–262.

References

1. Arzhanova ON. Rol' arterial'noy gipertenzii v patogeneze gestoza i platsentarnoy nedostatocnosti [The role of arterial hypertension in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2010;1:31-5. Russian.
2. Baranov VS. Geneticheskij pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg: Izd-vo N-L; 2009. Russian.
3. Veropotvelyan PN., Smorodskaya YP. Sovremennyye podkhody k diagnostike preeklampsii [Modern approaches to the diagnosis of pre-eclampsia]. Zdorov'ye zhenschiny. 2013;8(84):79. Russian.
4. 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.
5. Zaripova LR, Gaina TV, Golikova TP. Prognozirovaniye i rannaya diagnostika preeklampsii [Forecasting and early diagnosis of preeclampsia]. Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina. Akush. i gin». 2012;6:15-22. Russian.
6. Pan'shina MV. Tehnologija nemedikamentoznoj profilaktiki preeklampsii [Technology of non-drug prevention of pre-eclampsia]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Feb 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf>.

7. Pan'shina MV, Volkov VG. Vyjavlenie prediktorov gestoza s pomoshh'ju statisticheskogo analiza [Identification of predictors of preeclampsia with the help of statistical analysis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;4:229-30. Russian.

8. Pan'shina MV, Hadarceva KA. Prognozirovaniye i nemedikamentoznaya profilaktika prejeklampsii [Prediction and non-drug prevention of pre-eclampsia]. Saarbrücken; 2015. Russian.

9. Tret'yakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. Geneticheskiye prediktory akusherskikh oslozhneniy: mezhgennyye assotsiatsii [Genetic predictors of obstetric complications: intergenic associations]. Ros. vest. akush – gin. 2012;12(6):18-20. Russian.

10. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management. Hamostaseologie 2006;26(1):72-4.

11. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the management of patients with preeclampsia. Anesthesiol Clin. 2017;35:95-106.

12. Foidart JM., Schaaps JP, Chantraine F. Dysregulation of anti-angiogenic agent (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia step forward but not the definitive answer. Immunol. 2009;82(2):106-11.

13. Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2004;350(7):672-83.

14. Narayan B, Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy. Clin Med. 2016;16(6):110-6.

15. Savignano Ch, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. Transfus Apher Sci. 2015;53 (3):8-262.

Библиографическая ссылка:

Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Дзансолова А.В., Зыкова А.С., Моргоева А.А., Хаджимба Д.Р. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических предикторов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-7.pdf> (дата обращения: 17.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16487. *

Bibliographic reference:

Tsakhilova SG, Akulenko LV, Sakvarelidze NY, Dzansolova AV, Zykova AS, Morgoeva AA, Khadjimba DR. Prognozirovaniye razvitiya prejeklampsii na osnove kliniko-geneticheskikh prediktorov [Forecasting development of preeclampsia based on clinical and genetic predictors]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16487.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ИНТЕНСИВНОСТИ
ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

О.А. ЛЕВАШОВА, И.Г. ЗОЛКОРНЯЕВ

Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Стасова, 8А, Пенза, 440060, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования было изучение зависимости между содержанием в сыворотке крови эндотелина-1, С-реактивного белка, циркулирующих эндотелиоцитов и тяжестью ишемического инсульта, а также их прогностической значимости. Обследовано 88 больных ишемическим инсультом различной степени тяжести в острой стадии заболевания. Анализ концентрации эндотелина-1 в зависимости от исхода заболевания показал статистически значимые отличия между группами пациентов: у больных с летальным исходом уровень пептида был выше. Изучение уровня С-реактивного белка у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести показало повышение изучаемого показателя, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Оценка интенсивности десквамации эндотелия по уровню циркулирующих эндотелиоцитов выявила достоверное повышение уровня циркулирующих эндотелиоцитов у больных с тяжелым течением ишемического инсульта и неблагоприятным исходом заболевания. Повышение концентрации эндотелина-1 и интенсивности десквамации эндотелия свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у больных в острой стадии ишемического повреждения. Использование комплекса показателей позволяет дополнить информацию о функциональном состоянии ткани мозга в остром периоде ишемического инсульта и позволяет прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогноз, эндотелиальная дисфункция, воспаление

**ASSESSMENT OF THE LEVEL OF ENDOTHELIN-1, C-REACTIVE PROTEIN AND INTENSITY
ENDOTHELIUM DESQUAMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE
IN THE SHARP PERIOD**

O.A. LEVASHOVA, I.G. ZOLKORNYAEV

Penza Institute for Advanced Medical Studies - Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stasov Str., 8A, Penza, 440060, Russia

Abstract. The research purpose was to study the relationship between the content of endothelin-1 in serum, C-reactive protein, circulating endotheliocytes and the severity of ischemic stroke, as well as their prognostic value. 88 patients with ischemic stroke of varying severity in the acute stage of the disease were examined. Analysis of the concentration of endothelin-1 depending on the outcome of the disease showed statistically significant differences between groups of patients: in patients with a fatal outcome, the level of peptide was higher. Studying the level of C-reactive protein in patients with ischemic stroke of varying severity showed an increase in the studied parameter, which indicates the development of an inflammatory response. An assessment of the desquamation intensity of endothelium by the level of circulating endotheliocytes revealed a significant increase in the level of circulating endotheliocytes in patients with severe ischemic stroke and an unfavorable outcome of the disease. An increase in the concentration of endothelin-1 and the intensity of desquamation of the endothelium indicates a pronounced endothelial dysfunction in patients in the acute stage of ischemic damage. The use of a set of indicators allows to supplement information about the functional state of the brain tissue in the acute period of ischemic stroke and to predict the outcome of the disease.

Keywords: ischemic stroke, prognosis, endothelial dysfunction, inflammation.

Ишемический инсульт относится к значимой медико-социальной проблеме, являющейся одной из основных причин высокой смертности и стойкой утраты трудоспособности населения. Исследования последних лет показали, что маркеры регуляции сосудистого тонуса и его повреждения могут иметь важное прогностическое значение. Согласно современным представлениям эндотелий рассматривается как метаболически активный орган, участвующий в регуляции сосудистого тонуса, ангиогенеза, в разви-

тии воспалительной реакции, иммунного ответа. Острая ишемия головного мозга сопровождается эндотелиальной дисфункцией вследствие развития воспалительного процесса, активации вазоконстрикторных механизмов [2, 9]. Известно, что эндотелины являются самыми мощными сосудосуживающими агентами. Накоплены данные, указывающие на участие активированных рецепторов эндотелина мозга в различных патофизиологических реакциях при его повреждении [1]. В острой фазе церебральной ишемии наблюдается длительный спазм сосудов головного мозга и его отек, что усугубляет нейрональное повреждение [6]. Нарушение целостности мозговой ткани способно запустить локальную и/или системную воспалительную реакцию. В настоящее время воспаление рассматривается в качестве потенциально значимой цели терапии при ишемическом инсульте [7]. Важным патофизиологическим механизмом развития острой ишемии мозга является нарушение функциональной активности и структурной целостности эндотелиальных клеток. Прямым клеточным маркером, позволяющим оценить повреждение эндотелия, являются циркулирующие эндотелиальные клетки в периферической крови [3, 4]. Комплексная оценка ключевых метаболитов, характеризующая значимые патофизиологические механизмы развития ишемического процесса, позволит прогнозировать течение и исход заболевания.

Цель исследования – изучение зависимости между содержанием в сыворотке крови эндотелина-1, *C-реактивного белка* (СРБ), *циркулирующих эндотелиоцитов* (ЦЭК) и тяжестью ишемического инсульта, а также их прогностической значимости.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное продольное исследование, в которое было включено 88 больных ишемическим инсультом, поступивших в 1 сутки от появления первых симптомов заболевания. Средний возраст больных составил $65 \pm 7,8$ лет. В группу обследуемых включены пациенты с ишемическим инсультом, подтвержденным методами нейровизуализации – *компьютерной томографией* (КТ). Критерием исключения стали пациенты, у которых инсульт развился вследствие декомпенсации хронического соматического заболевания, имеющие в анамнезе онкологическую патологию, страдающие эпилепсией, злоупотребляющие психоактивными веществами. Для оценки тяжести неврологического дефицита использовали шкалу инсульта *Национального института здоровья (NIHSS)*. Определение лабораторных показателей проводили в первые сутки. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| | | |
|--------------------------|-----------------------------|------------|
| Количество обследованных | 88 | |
| Пол | Женщины | 59 (67%) |
| | Мужчины | 29 (33%) |
| Сопутствующая патология | Артериальная гипертония | 78 (88,6%) |
| | Ишемическая болезнь сердца | 60 (68,2%) |
| | ОНМК в анамнезе | 15 (17%) |
| | Сахарный диабет | 31 (35,2%) |
| | Инфаркт миокарда в анамнезе | |
| Летальный исход | | 23 (26,1%) |

В зависимости от тяжести ишемического инсульта пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 42 пациента с инсультом легкой и средней степени тяжести с количеством баллов по шкале *NIHSS* до 14 включительно (средний балл 6 [5, 9]), во вторую группу вошли 46 пациентов с тяжелым инсультом (количество баллов по шкале *NIHSS* – свыше 14), что составило 20 [18, 26] баллов.

В группу контроля вошли 15 человек сопоставимого возраста. Критериями отбора в группу сравнения явились, помимо возраста, отсутствие в анамнезе перенесенных ранее острых ишемических эпизодов (ишемического инсульта, инфаркта миокарда).

Определение концентрации эндотелина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «*Biomedica*» (Австрия) на аппарате *StatFax 3200*. Концентрацию *C-реактивного белка* определяли иммунотурбидиметрическим методом реактивами «*DyaSis*» (Германия) с помощью биохимического полуавтоматического анализатора «*Screen Master*». Циркулирующие эндотелиоциты измеряли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «*FacsCalibur*» с использованием моноклональных флуоресцентно меченых антител к *CD45* и *CD146* [4]. Полученные данные анализировали с помощью программы *CellQuest*.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения *Statistica 6.0 (StatSoft, USA)*. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений *медианы (Me)*, нижнего и верхнего квартилей. Номинальные

данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух независимых групп проводилось по критерию Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для определения направленности и силы связи результатов исследования использовали критерий Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Результаты полученных исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка уровня эндотелина, С-реактивного белка и ЦЭК у больных ишемическим инсультом в острой стадии заболевания

| Показатель, единицы измерения | 1 группа (n=42) | 2 группа (n=46) | Группа контроля (n=15) | Уровень статистической значимости |
|---|----------------------|---------------------|------------------------|--|
| Эндотелин, фмоль/мл | 0,7 [0,3; 1,5] | 1,5 [0,6; 3,4] | 0,6 [0; 1,4] | $p1=0,615$ $p2=0,61$ $p3=0,316$ |
| С-реактивный белок, мг/мл | 12,0 [4,0; 27,0] | 20,0 [3,0; 77,0] | 0,5 [0; 2,0] | $p1 = 0,004$ $p2 = 0,0038$ $p3 = 0,76$ |
| Циркулирующие эндотелиоциты (кол-во ЦЭК×10 ⁵ лейкоцитов) | 2,5×10 [1,0; 4,0] | 5,0× [2,5; 7,0] | 1,0 [1,0; 2;0] | $p1 = 0,12$ $p2=0,008$ $p3=0,001$ |

Примечание: $p1$ – сравнение значений группы контроля и показателей пациентов 1 группы; $p2$ – сравнение значений группы контроля и показателей пациентов 2 группы; $p3$ – сравнение значений показателей 1 и 2 группы

Для оценки прогностической значимости исследуемые показатели сравнивались в группах в зависимости от исходов заболевания: с летальным исходом/выжившие. Данные представлены на рис.

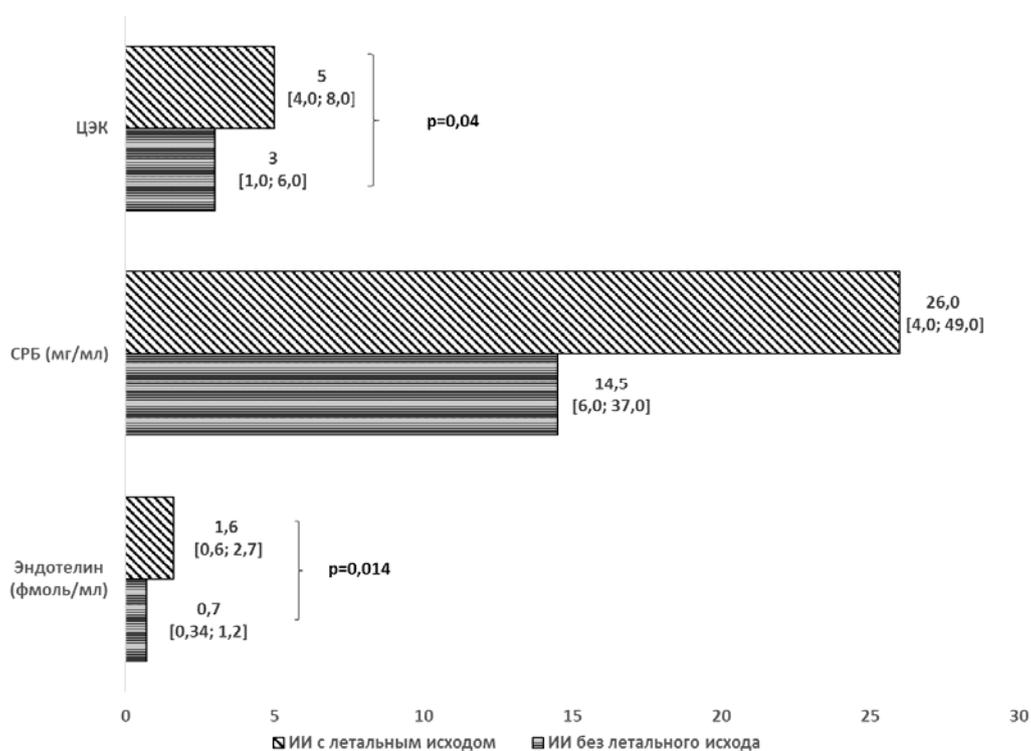


Рис. Уровень эндотелина-1 (фмоль/мл), С-реактивного белка (мг/мл) и ЦЭК (кол-во ЦЭК×10⁵ лейкоцитов) у больных ишемическим инсультом в зависимости от исхода заболевания

Как следует из данных, представленных в табл. 2, концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов не имела статистически значимых отличий у пациентов ишемическим инсультом различной степени тяжести. Концентрации эндотелина-1 у пациентов с острой недостаточностью мозгового кровообращения и группой контроля также статистически значимо не отличались. Согласно литературным данным старение организма сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции и сопровождается повышением концентрации эндотелина [10]. Известно, что возраст является одним из немодифицируемых факторов развития острой недостаточности мозгового кровообращения. Однако другими авторами показано, что у лиц молодого возраста (от 25 до 41 года) уровни эндотелина-1 коррелируют с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [5]. Известно, что основным ферментом, участвующим в образовании активной формы пептида – эндотелина-1, является *эндотелин-превращающий фермент (ECE-1)*. Для этого энзима выявлена ассоциация полиморфизма *C338A*, расположенного в промоторной части гена *ECE-1*, с повышенным риском развития ишемического инсульта [8], что может оказывать влияние на плазменный уровень эндотелина-1. Анализ концентрации эндотелина в зависимости от исхода заболевания показал статистически значимые отличия между группами пациентов: у пациентов с летальным исходом уровень эндотелина-1 в сыворотке крови был выше. К настоящему времени накоплены доказательства, что при острой ишемии стимуляция эндотелиновых рецепторов в мозговой ткани оказывает влияние на различные патофизиологические механизмы: усиливает гладкомышечный спазм, опосредованно индуцирует развитие отека мозга [6].

Анализ уровня СРБ у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести показал достоверное повышение изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации СРБ свидетельствует о выраженной воспалительной реакции у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести.

Однако не выявлено статистически значимых отличий в группах пациентов, распределенных по степени тяжести. Возможным объяснением может служить тот факт, что активация воспалительных процессов происходит через несколько часов от начала тканевого повреждения. При изучении зависимости показателей СРБ от исхода ишемического инсульта не выявлено статистически значимого повышения концентрации белка в группе пациентов с летальным исходом.

С развитием воспалительной реакции тесно взаимосвязана эндотелиальная дисфункция – один из важнейших патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии острой ишемии головного мозга. Эндотелиальные клетки входят в состав нейроваскулярной единицы, составляющей основу *гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ). Острая стадия ишемии головного мозга сопровождается повышением проницаемости ГЭБ. В нашем исследовании выявлено повышение уровня ЦЭК у больных с тяжелым течением ишемического инсульта. Увеличение концентрации эндотелиальных клеток выявлено у больных ишемическим инсультом с летальным исходом. Проведение корреляционного анализа показало умеренную положительную взаимосвязь уровней эндотелина и ЦЭК ($R=0,36$, $p=0,021$). Как следует из полученных результатов, у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести выявляется выраженная дисфункция эндотелия, характеризующаяся повышенной десквамацией эндотелиальных клеток.

Заключение. Таким образом, анализ уровней эндотелина, СРБ и циркулирующих эндотелиоцитов свидетельствует о развитии выраженной эндотелиальной дисфункции у больных ишемическим инсультом в острой стадии заболевания. Использование комплекса показателей (эндотелин и ЦЭК) позволяет дополнить информацию о функциональном состоянии ткани мозга в острейшем периоде ИИ и прогнозирует исход заболевания.

Литература

1. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. 2014. № 11 (115). С. 83–87.
2. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1 (61). С. 4–15.
3. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Клочева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор) // Артериальная гипертензия. 2018. № 24 (1). С. 57–64.
4. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Ласковец А.Б., Ермаков А.И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 4. С. 23–39.

5. Bossard M., Pumpol K., van der Lely S., Aeschbacher S., Schoen T., Krisai T., Lam T., Todd J., Estis J., Risch M., Risch L., Conen D. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // *Atherosclerosis*. 2015. V. 239 (1). P. 186–191.
6. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues // *Biomol. Concepts*. 2013. № 4. P. 335–347.
7. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? // *Acta Neuropathol*. 2018. [Epub ahead of print].
8. Li R., Cui M., Zhao J., Yu M., Ying Z., Zhou S., Zhou H. Association of endothelin-converting-1b C-338A polymorphism with increased risk of ischemic stroke in Chinese Han population // *J. Mol. Neurosci*. 2013. № 51 (2). P. 485–492.
9. Madden J.A. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke // *Neurology*. 2012. № 79. P. 58–62.
10. Van Guilder G.P., Westby C.M., Greiner J.J. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic, exercise // *Hypertension*. 2007. № 50. P. 292–293.

References

1. Alieva AM, Chirkova NN, Pinchuk TV, Andreeva ON, Pivovarov VYU. Endoteliny i serdechno-sosudistaya patologiya [Endothelin and cardiovascular pathology]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;11(115):83-7. Russian.
2. Vasina LV, Petrishhev NN, Vlasov TD. EHndotelial'naya disfunktsiya i ee osnovnye marker [Endothelial dysfunction and its main markers]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017;16(61):4-15. Russian.
3. Topuzova MP, Alekseeva TM, Vavilova TV, Sirotkina OV, Klocheva EG. TSirkuliruyushhie ehndoteliotsity i ikh predshestvenniki kak marker disfunktsii ehndoteliya u bol'nykh arterial'noj gipertenziej, perenesshikh ishemicheskij insult (obzor) [Circulatory endotheliocytes and their precursors as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension after ischemic stroke (review)]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018;24 (1):57-64. Russian.
4. Feoktistova VS, Vavilova TV, Sirotkina OV, Boldueva SA, Gajkovaya LB, Laskovets AB, Ermakov AI. Novyj podkhod k otsenke disfunktsii ehndoteliya: opredelenie kolichestva tsirkuliruyushhikh ehndotelial'nykh kletok metodom protochnoj tsitometrii [A new approach to the assessment of endothelial dysfunction: determining the number of circulating endothelial cells using flow cytometry]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(4):23-39. Russian.
5. Bossard M, Pumpol K, van der Lely S, Aeschbacher S, Schoen T, Krisai T, Lam T, Todd J, Estis , Risch M, Risch L, Conen D. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. *Atherosclerosis*. 2015;239 (1):186-91.
6. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *Biomol. Concepts*. 2013;4:335-47.
7. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. 2018. [Epub ahead of print].
8. Li R, Cui M, Zhao J, Yu M, Ying Z, Zhou S, Zhou H. Association of endothelin-converting-1b C-338A polymorphism with increased risk of ischemic stroke in Chinese Han population. *J. Mol. Neurosci*. 2013;51 (2):485-92.
9. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79:58-62.
10. Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic, exercise. *Hypertension*. 2007;50:292-3.

Библиографическая ссылка:

Левашова О.А., Золкорняев И.Г. Оценка уровня эндотелина-1, с-реактивного белка и интенсивности десквамации эндотелия у больных ишемическим инсультом в остром периоде // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. №4. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-8.pdf> (дата обращения: 18.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16394. *

Bibliographic reference:

Levashova OA, Zolkornyaev IG. Ocenka urovnja jendotelina-1, s-reaktivnogo belka i intensivnosti deskvamacii jendotelija u bol'nykh ishemicheskim insult'om v ostrom periode [Assessment of the level of endothelin-1, c-reactive protein and intensity endothelium desquamation in patients with ischemic stroke in the sharp period]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 July 18];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16394.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
СТАРООСКОЛЬСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА**

С.Н. ГОНТАРЕВ*, И.С. ГОНТАРЕВА*, МОСТАФА ЯСИН*, Л.П. КОТЕНЕВА**

**Медицинский институт НИУ БелГУ, Народный б-р, д. 21, Белгород, Белгородская обл., 308001, Россия*

***ОГАУЗ Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола,
ул. Ольминского микрорайон, д. 6А, Старый Оскол, Белгородская обл., 309508, Россия,
e-mail: kotenyoova.larisa@yandex.ru*

Аннотация. *Цель исследования* – изучение подверженности кариесом у беременных женщин Старооскольского городского округа. *Материалы и методы исследования:* исследования проводились на 313 беременных женщинах, направленных для осмотра в ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника» города Старого Оскола. Разделение беременных женщин проводилось в зависимости от возраста и срока беременности. Особенностью при беременности является то, что количественный уровень минеральных веществ в слюне уменьшается, в результате повышается кислотность в ротовой полости, что приводит к сбою в кислотно-щелочном балансе в полости рта и происходит стремительное увеличение количества микроорганизмов, приводящих к кариесу. Вследствие этого подобное изменение минерального обмена понижает плотность зубной эмали, и зубы становятся хрупкими и легко подвергаются разрушению. Оценка уровня нарушения гигиены полости рта производилась по индексу Федоровой – Володкиной. Была сформирована клиническая группа из 87 женщин для установления интенсивности пораженных кариесом зубов по показателям КПУ. *Заключение.* Беременность вызывает у женщин процессы, которые способствуют снижению резистентности зубов к кариесу. Критическое повышение кариогенной ситуации у беременных женщин происходит в третьем триместре беременности. Скорость прироста кариеса у беременных взаимосвязана с гигиеной полости рта.

Ключевые слова: кариес; профилактика; гигиена полости рта; беременность; женщины.

**FREQUENCY OF TEETH CARIES IN PREGNANT WOMEN IN THE STAROOSKOL
URBAN DISTRICT**

S.N. GONTAREV*, I.S. GONTAREVA*, MOSTAFA YASIN*, L.P. KOTENEVA**

**Medical Institute of the Scientific and Research University of BelSU,
Narodny Blvd., 21, Belgorod, Belgorod Region, 308001, Russia*

***Dental Clinic of Stary Oskol, Olminsky microdistrict Str., 6A, Stary Oskol, Belgorod region, 309508, Russia,
e-mail: kotenyoova.larisa@yandex.ru*

Abstract. The research purpose is to study the caries susceptibility of pregnant women in the Stary Oskol urban district. Research methods. The studies were conducted on 313 pregnant women in the Dental Clinic of the city of Stary Oskol. The pregnant women were divided depending on the age and duration of pregnancy. A feature of pregnancy is that the quantitative level of minerals in saliva decreases, resulting in increased acidity in the oral cavity, which leads to a failure in the acid-base balance in the oral cavity and a rapid increase in the number of microorganisms, leading to caries. As a result, such a change in mineral metabolism lowers the density of tooth enamel, and the teeth become fragile and easily destroyed. The assessment of the level of oral hygiene impairment was made according to the Fedorova-Volodkina index. A clinical group of 87 women was formed to establish the intensity of the caries-affected teeth according to the indicators of the CPU. Conclusion. Pregnancy causes the processes that reduce tooth resistance to caries. A critical increase in the caries-genic situation in pregnant women occurs in the third trimester of pregnancy. The rate of caries growth in pregnant women is interrelated with oral hygiene.

Keywords: caries; prophylaxis; oral hygiene; pregnancy; women.

Введение. Кариес зубов представляет огромную общественную проблему и занимает важное место в основе стоматологической заболеваемости населения. К одной из групп повышенного риска возникновения стоматологических заболеваний относятся беременные женщины, что заслуживает особого внимания. Беременность является физиологическим процессом, так как она предъявляет организму женщины повышенные требования к абсолютно всем типам обмена – гормональному, белковому, жировому, углеводному и минеральному, так как перемена в обмене кальция приводит к понижению реминерализирующих свойств слюны. В нормальном состоянии укреплению эмали совершается за счет воздействия

кальция и фосфатов, которые содержатся в слюне. Особенностью при беременности является то, что количественный уровень минеральных веществ в слюне уменьшается, в результате повышается кислотность в ротовой полости, что приводит к сбою в кислотно-щелочном балансе в полости рта и происходит стремительное увеличение количества микроорганизмов, приводящих к кариесу. Вследствие этого подобное изменение минерального обмена понижает плотность зубной эмали, и зубы становятся хрупкими и легко подвергаются разрушению. Научные исследования и практический опыт показывают, что повышенная поражаемость кариесом у беременных женщин может иметь неблагоприятные последствия для плода. Высокий уровень кариесогенной инфекции у матери может привести к возникновению кариеса у младенцев.

Цель исследования – изучение подверженности кариесом у беременных женщин.

Материалы и методы исследования. Произведено исследование стоматологического здоровья 313 беременных женщин, обратившихся по направлению от гинеколога на осмотр в ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника» города Старого Оскола. Для исследования были взяты медицинские карты стоматологического больного (ф. № 043/у) и обменные карты. Следующим этапом исследования из группы беременных сформировали клиническую группу, состоящую из 87 женщин. С помощью стоматологических индексов исследовали состояние здоровья полости рта в первый, второй и третий триместры беременности. При исследовании были использованы следующие маркеры: показатель гигиены полости рта индекс кариеса КПУ по Федорову-Володкиной.

Устанавливали интенсивность пораженных кариесом зубов, число запломбированных и удаленных зубов с помощью индекса КПУ согласно критериям ВОЗ. В индексе КПУ элемент К обозначает случай обнаружения кариозной полости и рецидива кариеса уже после лечения, П – наличие пломбы без признаков рецидива кариеса, указывает число удаленных либо подлежащих удалению зубов (кроме 8-го зуба). Посредством сложения показателей был произведен расчет индекса. Степень интенсивности кариеса была охарактеризована в соответствии с рекомендациями ВОЗ: 0–1,5 – весьма низкая интенсивность; 1,6–6,2 – низкая; 6,3–12,7 – средняя; 12,8–16,2 – высокая; более 16,2 – очень высокая.

С целью проведения оценки уровня нарушения гигиены полости рта была использована 5-балльная шкала по Федорову-Володкиной. Данный индекс применяется для оценки гигиенического состояния полости рта у беременных, который определяется по интенсивности окраски вестибулярной поверхности шести нижних фронтальных зубов раствором Шиллера–Писарева (йодистый калий 2.0+кристаллический йод 1.0+дистиллированная вода до 40.0) или раствор фуксина. Оценивается по результатам окрашивания по следующим критериям: 5 – вся поверхность коронки; 4 – 3/4 поверхности коронки; 3 – 1/2 поверхности коронки; 2 – 1/4 поверхности коронки; 1 – отсутствие окрашивания коронки. Расчет ведется по формуле: К средняя (индекс гигиены) = Сумма показателей шести окрашенных зубов. Интерпретация индекса: уровень гигиены 1.1-1.5 – хороший; 1.6-2.0 – удовлетворительный; 2.1-2.5 – неудовлетворительный; 2.6-3.4 – плохой; 3.5-5.0 – очень плохой. Нормой является индекс гигиены около 1. Повышение значения указывает на ухудшение качества гигиены полости рта. Уровень качества гигиены полости рта во время протекания беременности выступает причиной риска возникновения кариеса.

Результаты их обсуждение. Результаты проведенной нами работы отражены в таблицах. В табл. 1 представлено разделение беременных женщин в эпидемиологической группе в зависимости от возраста и срока беременности.

Таблица 1

Характеристика беременных по возрасту и срокам беременности

| Длительность периода беременности, недели | Возраст беременных, годы | | | | | | | | | | Итого | |
|---|--------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|------------|------|-------|------|
| | Менее 20 | | 20–25 | | 25–30 | | 30–35 | | 35 и более | | | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| До 12 | 38 | 53,5 | 32 | 39,0 | 31 | 43,0 | 20 | 36,4 | 14 | 42,4 | 135 | 43,1 |
| 12–20 | 17 | 24,0 | 24 | 29,3 | 22 | 30,3 | 22 | 40,0 | 6 | 18,2 | 91 | 29,0 |
| 20–32 | 16 | 22,5 | 17 | 20,7 | 14 | 19,7 | 10 | 18,0 | 9 | 27,3 | 66 | 21,2 |
| 32 и более | – | – | 9 | 11,0 | 5 | 7,0 | 3 | 5,6 | 4 | 12,1 | 21 | 6,7 |
| Итого | 71 | 100 | 82 | 100 | 72 | 100 | 55 | 100 | 33 | 100 | 313 | 100 |

Выделение групп беременных женщин эпидемиологической группы ($n=313$), обратившихся за стоматологической помощью с жалобой на кариес, по возрасту и срокам беременности.

Проведенная аналитика сроков гестационного периода и возрастных характеристик из числа беременных женщин, которые обращались в стоматологическую поликлинику из женской консультации,

помогла выявить, что наиболее часто за помощью к врачу-стоматологу обращались беременные в возрасте до 20 лет на первоначальных сроках беременности – в 53,5 %. Во время течения первый триместра беременности чаще, чем в другие периоды гестации, обращались женщины и других возрастов: 20–25 лет – 39,0 %, 25–30 лет – 43,0 %, 30–35 лет – 36,4 %, более 35 лет – 42,4 %. До 32 недели беременным вне зависимости от возраста стоматологическую усиленно оказывали помощь. Однако согласно грани увеличения продолжительности гестационного периода женщины в стоматологическую поликлинику обращались реже, а уже в последние 2 месяца до родов – крайне редко, только в результате острой боли.

Распределение беременных женщин контрольной клинической группы ($n=87$) в зависимости от величины индекса КПУ показало, что индекс КПУ в пределах 0–2 баллов имели 9,2% ($n=8$), 3–5 баллов – 16,1% ($n=14$), 6–12 баллов – 54,0% ($n=47$) и более 13 баллов – 20,7% ($n=18$) беременных. Во все без исключения сроки беременности индекс КПУ чаще колебался в спектре 6–12 баллов: при сроке беременности до 3 месяцев – 52,9% ($n=46$), 3-5 месяцев – 48,3% ($n=42$), 5-8 месяцев – 55,2% ($n=48$).

Оценка индекса гигиены полости рта и интенсивности кариозного процесса, и состояния пародонта в зависимости от срока беременности отображена в табл. 2.

Таблица 2

Интенсивность кариеса и индекс гигиены полости рта

| Срок гестации, нед. | КПУ | Показатель гигиены |
|---------------------|------------|--------------------|
| До 12 | 9,45±0,45 | 3,21±0,12 |
| 12–20 | 8,70±0,33 | 2,95±0,16 |
| 20–32 | 10,05±0,63 | 3,17±0,28 |
| 32 и выше | 9,13±0,37 | 3,11±0,19 |

Оценка индекса интенсивности кариозного процесса и гигиены полости рта в клинической группе ($n=87$) в корреляции со сроком беременности ($M\pm m$)

С увеличением продолжительности гестационного этапа показатель КПУ повышался, однако максимальное его значение было выявлено при сроке беременности 5-8 месяцев (10,05±0,63 баллов) (табл. 2). Данные исследования выявили, что удовлетворительное состояние полости рта (показатель гигиены в пределах 1–1,3 балла) обладали 12,1% обследованных беременных женщин. Однако больший процент (40,9%) обследованных беременных имел плохое состояние полости рта (показатель гигиены в границах 3,1–4,0 балла). Состояние гигиены полости рта ухудшалось у беременных с увеличением срока беременности. Так, показатель гигиены варьировался в границах 4,1–5,0 балла в половине наблюдений (51,9%) у женщин со сроком беременности 5-8 месяцев и в 1/3 исследований (31,7%) – при сроке беременности более 8 месяцев. Среднее значение показателей гигиены было наибольшим у женщин со сроком беременности до 3 месяцев – 3,21±0,12 баллов. В остальные сроки показатель выделялся несущественно.

Выводы. Описанные ранее сведения говорят о том, что беременность вызывает в организме женщины процессы, которые способствуют снижению резистентности зубов к кариесу. Критическое повышение кариесогенной ситуации в оральной полости у беременных женщин происходит в третьем триместре беременности.

Скорость прироста кариеса у беременных взаимосвязана с гигиеной полости рта, концентрацией общего и активного кальция в ротовой жидкости и в целом организме, полноценным и сбалансированным питанием.

Практические рекомендации. Значимость данного исследования состоит в том, что обследуемые в нём критерии стоматологического показателя среди беременных женщин позволяют врачам-стоматологам ориентироваться в объёме необходимой стоматологической поддержки с целью их выздоровления. Это дает возможность планомерно составлять план работы врача-стоматолога по организации профилактической, хирургической и терапевтической санации полости рта беременных женщин.

При оказании стоматологической помощи всем беременным женщинам необходимо обеспечивать своевременное и в полном объёме выполнение saniрующих и профилактических стоматологических мер, при этом применяя методы и средства, направленные на повышение уровня устойчивости зубов к кариесу, такие как фторсодержащие зубные пасты, зубные нити, ополаскиватели для полости рта, прием комплексных витаминов и минералов и т.д.

В процессе оказания стоматологической помощи беременным женщинам со средним и низким уровнем резистентности зубов к кариесу необходимо осуществлять плановое стоматологическое наблюдение на всех триместрах беременности (I – 6-8 недель, II – 16-18 недель, III – 26-28 недель, IV – 36-38 недель), включая проведение профессиональной гигиены.

Внедрить в клиническую практику обязательное стоматологическое обследование женщин во втором триместре беременности – для формирования прогноза кариесогенной ситуации на последующих этапах беременности, выявления группы риска беременных женщин по этому критерию и, при необходимости, выполнения дополнительного объема профилактических и saniрующих мероприятий. Важно

уточнить, что в первом триместре беременности происходит закладка зубо-челюстной системы плода (6-8 недель) и применение местных анестетиков с вазоконстрикторами, антибиотиков и других лекарственных препаратов нежелательно.

Содействовать организации дальнейших исследований, позволяющих своевременно предупреждать развитие кариеса у беременных женщин.

Литература

1. Гонтарев С.Н., Четверикова А.В., Гонтарева И.С. Особенности проведения профилактических осмотров у детей и подростков с Патологией ЖКТ / Под ред. А.В. Цимбалистова, А.А. Копытова. В сборнике: Стоматология славянских государств. Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию заслуженного врача Российской Федерации, Доктора медицинских наук, профессора А.В. Цимбалистова, 2018. С. 72–73.
2. Гонтарев С.Н., Замулин Д.О., Гонтарева И.С., Никишаева А.В., Банчук А.Ю. Практика лечения деструктивных форм хронического периодонтита В сборнике: Стоматология славянских государств. Сборник трудов X международной Научно-практической конференции, посвящённой 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», 2017 С. 121–123.
3. Гонтарев С.Н., Агарков Н.М., Кича Д.И. Статистическое моделирование здоровья и здравоохранения. Белгород, 2018.
4. Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Хадарцев А.А., Пономарев А.А., Шевченко Л.В. Восстановительные технологии в стоматологии. Белгород, 2018.
5. Гонтарев С.Н., Денисова В.Ю., Зайцева О.В., Рыжова И.П., Трубникова И.В. Результаты анкетирования беременных женщин с целью изучения факторов развития зубочелюстных аномалий в пренатальном периоде // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 127–130.
6. Долгалев А.А., Нечаева Н.К., Бедрик Е.В., Зеленский В.А. Организация рентгенологического обследования стоматологических пациентов с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии. В сборнике: «Актуальные вопросы клинической стоматологии», 2017. С. 26–30.

References

1. Gontarev SN, Chetverikova AV, Gontareva S. Osobennosti provedeniya profilakticheskikh osmotrov u detej i podrostkov s Patologiej ZhKT. Pod red. AV. Cimbalistova, AA. Kopytova. V sbornike: Stomatologija slavyanskikh gosudarstv [Features of preventive examinations in children and adolescents with pathology of the gastrointestinal tract]. Sbornik trudov XI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhjonnoj 70-letiju zaslužennogo vracha Rossijskoj federacii, Doktora medicinskih nauk, professora AV. Cimbalistova; 2018. Russian.
2. Gontarev SN, Zamulin DO, Gontareva IS, Nikishaeva AV, Banchuk AJu. Praktika lechenija destruktivnyh form hronicheskogo periodontita [The practice of treatment of destructive forms of chronic periodontitis. In the collection: Dentistry of Slavic States] V sbornike: Stomatologija slavyanskikh gosudarstv. Sbornik trudov X mezhdunarodnoj Nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhjonnoj 25-letiju ZAO «OJeZ «VladMiVa»; 2017. Russian.
3. Gontarev SN, Agarkov NM, Kicha DI Statisticheskoe modelirovanie zdorov'ja i zdravo-ohranenija [Statistical modeling of health and health care.]. Belgorod; 2018. Russian.
4. Gontarev SN, Gontareva IS, Hadarcev AA, Ponomarev AA, Shevchenko LV. Vosstanovi-tel'nye tehnologii v stomatologii [Restorative technologies in dentistry]. Belgorod; 2018. Russian.
5. Gontarev SN, Denisova VJ, Zajceva OV, Ryzhova IP, Trubnikova IV. Rezul'taty anketirovanija beremennyh zhenshhin s cel'ju izuchenija faktorov razvitija zubochelestnyh anomalij v prenatal'nom periode [The results of the survey of pregnant women in order to study the factors of development of dental anomalies in the prenatal period]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;24(4):127-30. Russian.
6. Dolgalev AA, Nechaeva NK, Bedrik EV, Zelenskij VA. Organizacija rentgenologicheskogo obsledovanija stomatologicheskikh pacientov s ispol'zovaniem konusno-luchevoj komp'juternoj tomografii [Organization of X-ray examination of dental patients using cone-beam computed tomography. In the collection]. V sbornike: «Aktual'nye voprosy klinicheskoy stomatologii»; 2017. Russian.

Библиографическая ссылка:

Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Мостафа Ясин, Котенева Л.П. Частота проявления кариеса зубов у беременных женщин Старооскольского городского округа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-9.pdf> (дата обращения: 19.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16491.*

Bibliographic reference:

Gontarev SN, Gontareva IS, Mostafa Yasin, Koteneva LP. Chastota projavlenija kariesa zubov u beremennyh zhenshhin Starooskol'skogo gorodskogo okruga [Frequency of teeth caries in pregnant women in the Starooskol urban district]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 19];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16491.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

УДК: 617.586.2-018.46-002.2-073.43

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНОГО
С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ
НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ
(случай из практики)**

А.С. СУДНИЦЫН, Т.И. МЕНЩИКОВА, Е.Н. ЩУРОВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр
«Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
ул. М. Ульяновой, д. 6, г. Курган, 640014, Россия, e-mail: office@rncvto.ru*

Аннотация. В работе описан случай из практики, демонстрирующий возможности ультразвукового метода исследования в оценке структуры костной и мягких тканей на дооперационном этапе у больного с хроническим остеомиелитом костей заднего отдела стопы. Проведено комплексное обследование больного Г., 29 лет, у которого при поступлении в клинику гнойной остеологии имелась длительно не заживающая рана на опорной поверхности, деформация и нарушение опороспособности правой стопы. При анализе анамнеза пациента было определено наличие последствий (неврологические нарушения) пластики спинномозговой грыжи (*spina bifida*) в возрасте 4 месяца. В подростковом возрасте пациент получил травму правой стопы, вследствие чего сформировалась рана с гнойным отделяемым. Клинический диагноз: *spina bifida (mielomeningicele)*. Травматическая болезнь спинного мозга, поздний период. Нарушение функции тазовых органов. Нижний вялый парапарез. Хронический контактно-компрессионный остеомиелит таранной пяточной костей правой стопы, свищевая форма. Трофическая рана правой стопы. Дефект 2/3 тела пяточной кости. Пяточно-полая деформация правой стопы. В предоперационном периоде, наряду со стандартным комплексом обследований (рентгенография, бактериальный посев раневого отделяемого) больному было проведено УЗ сканирование стопы и параартикулярных тканей в зоне поражения. С помощью метода УЗИ проведена детальная оценка структуры и васкуляризации пораженных параоссальных и параартикулярных тканей стопы. Использование метода УЗИ для оценки остеомиелитического очага у пациента на предоперационном этапе позволило оптимизировать процесс выбора тактики и объема предстоящего хирургического реконструктивно-восстановительного лечения.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, задний отдел стопы, костная ткань, мягкие ткани, ультразвуковой метод исследования.

**COMPLEX ESTIMATION OF THE STRUCTURE OF BONE AND SOFT TISSUES IN A PATIENT
WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE BONES OF THE BACK FOOT AT THE
PREOPERATION STAGE (case from practice)**

A.S. SUDNITSYN, T.I. MENSHIKOVA, E.N. SHCHUROVA

*Federal State Budgetary Institution "Russian Research Center "Restorative Traumatology and Orthopedics
named after t Acad. G.A. Ilizarov" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Kurgan, M. Ulyanov Str., 6, 640014, Russia, e-mail: office@rncvto.ru*

Abstract. This paper describes a case from the practice, demonstrating the capabilities of the ultrasound method for assessing the structure of bone and soft tissues at the preoperative stage in a patient with chronic osteomyelitis of the bones of the back foot. A comprehensive examination of the patient G., 29 years old was carried out. Upon admission to the clinic of purulent osteology, this patient had a non-healing wound on the supporting surface, deformity and impaired support of the right foot. When analyzing the patient's history, the presence of consequences (neurological disorders) of spinal hernia repair (*spina bifida*) at the age of 4 months was determined. In adolescence, the patient suffered an injury to the right foot, resulting in a wound with purulent discharge. Clinical diagnosis: *spina bifida (mielomeningicele)*. Traumatic disease of the spinal cord, late period. Dysfunction of the pelvic organs. Lower flaccid paraparesis. Chronic contact-compression osteomyelitis of the ram calcaneus of the right foot, fistulous shape. Trophic wound of the right foot. Defect 2/3 of the body of the calcaneus. Heel-hollow deformity of the right foot. In the preoperative period, along with the standard set of examinations (radiography, bacterial seeding of the wound discharge), the patient was scanned with an ultrasound scan of the foot and paraarticular tissues in the affected area. Using the ultrasound method, a detailed assessment of the structure and vascularization of the affected paraossal and paraarticular tissues of the foot was carried out.

Using the ultrasound method to assess the osteomyelitis focus in a patient at the preoperative stage allowed to optimizing the process of choosing the tactics and the scope of the upcoming surgical reconstructive treatment.

Keywords: chronic osteomyelitis, back foot, bone tissue, soft tissue, ultrasound method.

Введение. Хронический остеомиелит костей заднего отдела стопы является одной из часто встречаемой патологией скелета – от 15% до 38% случаев, стопы – у 54% больных [1]. В силу особенностей анатомического строения стопы? характеризующихся губчатой структурой многих костей, узкими меж-фасциальными пространствами, небольшим диаметром сосудов, дефицитом мягких тканей, микробной обсемененностью кожного покрова – обширный гнойно-воспалительный процесс будет способствовать ишемизации и как следствие утрате тканей [2, 3, 6]. В этом случае для ликвидации гнойно-воспалительного процесса и восстановления функции конечности пострадавший будет нуждаться в проведении ряда реконструктивно-восстановительных вмешательств [4, 5]. Использование наряду с рентгенографией? современного ультразвукового метода исследования позволяет более детально оценить структурное состояние не только костной, но и окружающих мягких тканей.

Цель исследования – на основании клинического примера продемонстрировать опыт комплексной оценки структурного состояния костной и мягких тканей на дооперационном этапе лечения с помощью рентгенологического и ультразвукового методов исследования (УЗИ).

Материалы и метод исследования. Ультразвуковое исследование осуществляли на аппарате *Hitachi* (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Пациент находился в положении лежа на спине, конечность согнута, датчик устанавливали в нижней трети голени, оценивали структурное состояние большеберцовой и таранной костей. Следуя проксимально вверх по передней поверхности голени, в состоянии покоя и при статическом напряжении оценивали структуру и толщину *m.tibialis anterior* и *extensor digitorum longus*. При полипозиционном сканировании подошвенной поверхности в области остеомиелитического очага пяточной кости оценивали контур пяточной кости (прерывный, непрерывный, наличие фрагментов, глыбок). С помощью стандартных программ аппарата строили гистограммы в зоне интереса и оценивали *акустическую плотность* (АП) костной и мягких тканей. При использовании режима ЦДК оценивали наличие сосудов в области остеомиелитического очага.

Обследован больной Г., 29 лет, который при обращении в клинику гнойной остеологии ФГБУ РНЦ «ВТО» имени акад. Г.А. Илизарова предъявлял жалобы на длительно не заживающую рану (рис. 1, а, б) на опорной поверхности, деформацию и нарушение опороспособности правой стопы.



Рис. 1. Внешний вид нижних конечностей больного 29 лет. а) вид спереди; б) вид раны

Результаты и их обсуждение (клинический пример). Из анамнеза: в 4-х месячном возрасте больной перенес оперативное вмешательство по поводу спинномозговой грыжи. Однако в послеоперационном периоде сформировался неврологический дефицит в виде нарушения функции тазовых органов, нижнего вялого парапареза, патологической установки стоп. Не смотря на это, больной вел активный образ жизни, так в возрасте 12 лет после проникающего ранения гвоздем на подошвенной поверхности правой стопы сформировалась трофическая рана. Проводимое консервативное лечение способствовало лишь краткосрочному улучшению. В периоды рецидива гнойного процесса больной отмечал все большее увеличение деформации пораженной стопы. По этим причинам больной обратился за помощью в клинику.

После проведенного комплексного обследования больному поставлен диагноз: *Spina bifida (myelomeningocele)*. Травматическая болезнь спинного мозга, поздний период. Нарушение функции тазовых органов. Нижний вялый парапарез. Хронический контактно-компрессионный остеомиелит таранной

пяточной костей правой стопы, свищевая форма. Трофическая рана правой стопы. Дефект 2/3 тела пяточной кости. Пяточно-полая деформация правой стопы.

При локальном осмотре пациента на подошвенной поверхности правой стопы выявлена функционирующая рана величиной 2,3×2,4 см, с обильным отделяемым гнойного характера, через которое просматривалось дно раны с оголенными фрагментами пяточной кости (рис. 1, б), пяточно-полая установка стопы. Отсутствовала подошвенная флексия справа. Больной передвигался на костылях с частичной нагрузкой на задний отдел правой стопы.

Рентгенологически определялись признаки артроза голеностопного и подтаранного суставов, суб-тотальный дефект тела пяточной кости, деструктивные изменения таранной и пяточной костей (рис. 2, а, б).



Рис. 2. Рентгенограммы правой стопы больного 29 лет. а) прямая проекция; б) боковая проекция

С помощью метода УЗИ пациенту на предоперационном этапе пациенту провели комплексную оценку среднего и заднего отделов стопы, включая костную ткань и параартикулярные ткани. В работе использовали аппарат *AVIUS (Hitachi, Япония)* с линейным мультислотным трансдуктором. АП измеряли путем построения гистограмм. Контролем служил участок метафиза плюсневой кости ($АП=208\pm9,0$ усл. ед.). Васкуляризацию пораженной зоны оценивали в режиме дуплексного сканирования, измеряя спектральные и скоростные характеристики сосудов. Результаты УЗИ сопоставляли с данными рентгенографии.

При проведении ультразвукового исследования голеностопного сустава были выявлены деструктивные изменения, которые проявлялись в виде неровных, неоднородных по структуре контуров суставных поверхностей с наличием глыбок и фрагментов различной АП (рис. 3). Выявленные эхопризнаки свидетельствовали о наличии артроза голеностопного сустава.

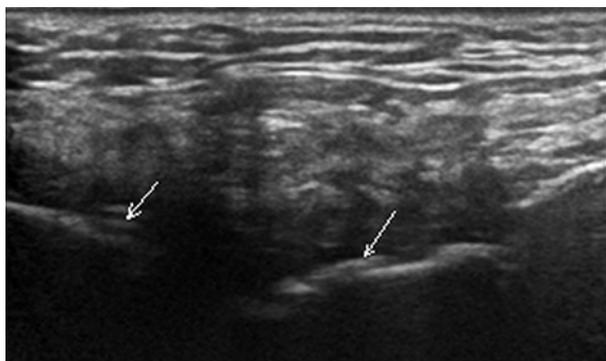


Рис. 3. Эхограммы голеностопного сустава.
Стрелками показаны фрагменты контура большеберцовой и таранной костей

О характере структурных нарушений пяточной кости судили при установке ультразвукового датчика со стороны подошвы над областью, соответствующей патологическому очагу пяточной кости. На рис. 4 в сравнительном аспекте представлены сонограммы правой (рис. 4, а) и левой (рис. 4, б) пяточных костей. На рис. 4, б показан неровный прерывистый контур пяточной кости с участками деструкции. На

рис. 4а в типичном месте визуализируются отдельные размытые фрагменты правой пяточной кости, что подтверждает факт субтотального дефекта пяточной кости.

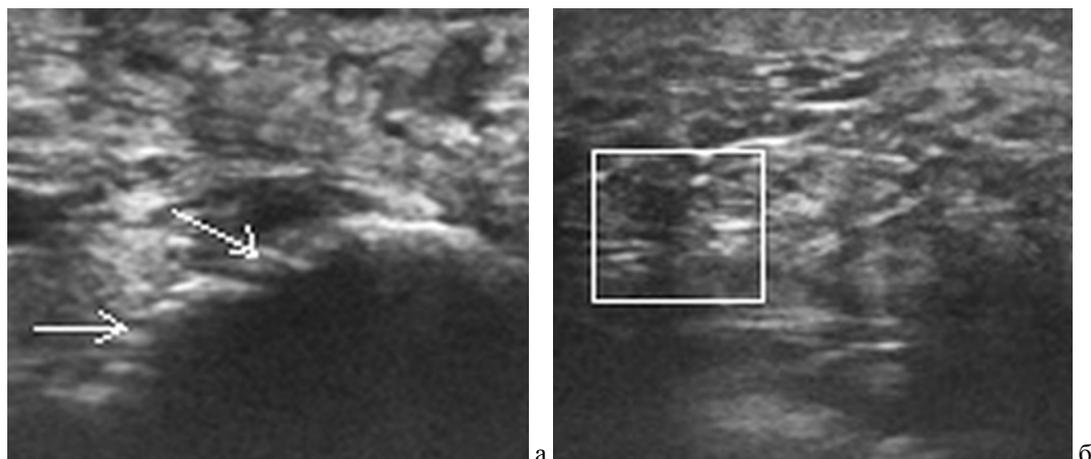


Рис. 4. Эхограммы пяточной кости справа (а) и слева (б), (подошвенная поверхность, косо-диагональное сканирование): а) визуализируется неровный, неоднородный по структуре контур пяточной кости (показано стрелками); б) в стандартной проекции пяточной кости визуализируется зона субтотального дефекта (показано квадратом) с фрагментами, глыбками

Использование метода ультразвукового метода исследования на этапе выбора и планирования хирургического лечения позволило выявить локализацию и размеры остеомиелитических очагов (рис. 5, а), нарушение структуры окружающих мягких тканей. У данного пациента отмечается утолщение и разволокнение структуры ахиллова сухожилия в области прикрепления к пяточной кости. При дуплексном сканировании (рис. 5, б) отмечалось увеличение количества сосудов в зоне остеомиелитического очага пяточной кости, увеличение значения их периферических индексов ($PI=2,14$; $RI=0,75$).

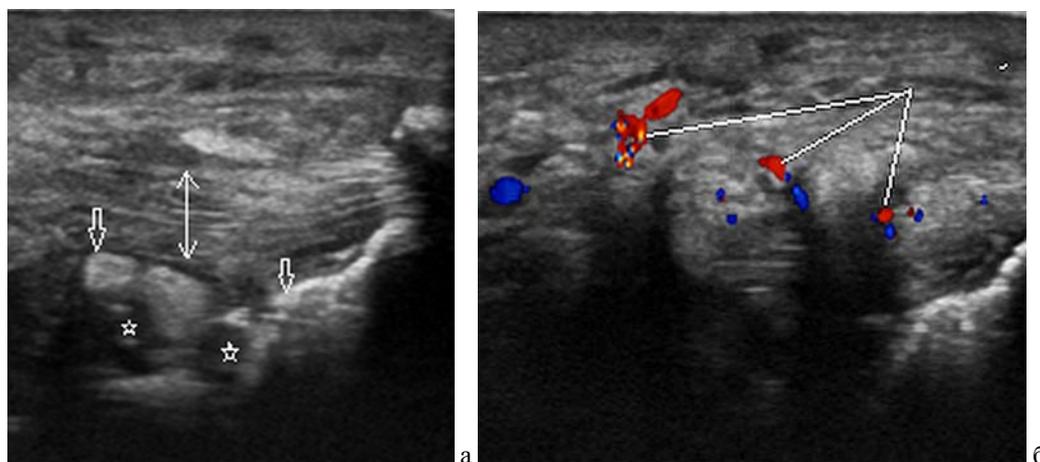


Рис. 5. Эхограммы пяточной кости. а) стрелками показаны деструктивные изменения пяточной кости, двойной стрелкой показана утолщенная и измененная структура ахиллова сухожилия, звездочками отмечены остеомиелитические полости. б) дуплексный режим сканирования, эхопризнаки усиления сосудистого рисунка в зоне остеомиелитического очага пяточной кости

Необходимо отметить, что при сканировании передней группы мышц голени характерная мышечная исчерченность *m.tibialis anterior* и *extensor digitorum longus* определялась, сократительная реакция мышц была сохранена (рис. 6).

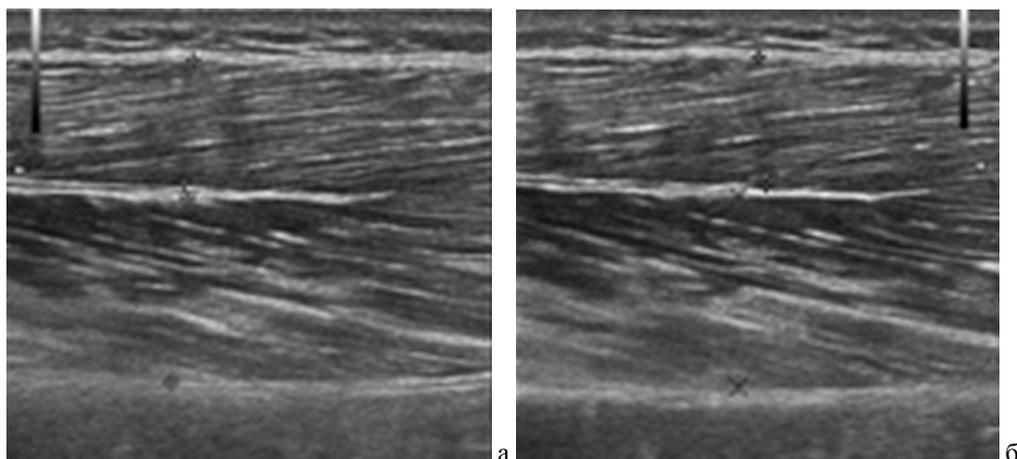


Рис. 6. Сонограммы передней группы мышц правой голени выполнены на двух экранах. а) в состоянии покоя; б) при статическом напряжении мышц. АП *m.tibialis anterior* и *extensor digitorum longus* в покое: АП=124,8 усл.ед. и АП=115 усл. ед. и при статическом напряжении АП=122 усл. ед. и АП=115 усл. ед. соответственно. Толщина мышц *m.tibialis anterior* и *extensor digitorum longus* в состоянии покоя 10,2 см и 15,8 см, при напряжении 10,7 см и 15,9 см

Заключение. Таким образом, использование стандартного рентгенологического метода исследования позволило выявить наличие субтотального дефекта в области пяточной кости, расположение и размеры остеомиелитических полостей. Ультразвуковое исследование дало возможность детально оценить степень поражения параоссальных и параартикулярных тканей, наличие васкуляризации в зоне остеомиелитического очага. Полученные диагностические данные позволят оптимизировать процесс выбора тактики и объема предстоящего хирургического реконструктивно-восстановительного лечения.

Литература

1. Пахомов И.А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей стопы // Гений ортопедии. 2011. № 3. С. 28–32.
2. Пекшев А.В. Транспозиции комплексов тканей при лечении хронического остеомиелита костей стопы. Томск: ТМЛ-Пресс, 2009. 164 с.
3. Jerzy K., Francis H. Chronic Osteomyelitis - Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges // Open Orthop. J. 2018. №12. P. 153–163. DOI: 10.2174/1874325001812010153.
4. Kliushin N.M., Sudnitsyn A.S., Subramanyam K.N., George J. Management of Neurologic Deformity of the Ankle and Foot With Concurrent Osteomyelitis With the Ilizarov Method // Foot Ankle Int. 2018. №39(2). P. 226–235. DOI: 10.1177/1071100717739396.
5. Tamir E., Daniels T.R., Finestone A., Nof M. Off-loading of hindfoot and midfoot neuropathic ulcers using a fiberglass cast with a metal stirrup // Foot Ankle Int. 2007. №28(10). P. 1048–1052.
6. Tiemann A., Hofmann G.O., Krukemeyer M.G., Krenn V., Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) – an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis // Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2014. №3. Doc08. DOI: 10.3205/iprs000049

References

1. Pakhomov IA. Rekonstruktivno-plasticheskoye khirurgicheskoye lecheniye khronicheskogo osteomiyelita pyatochnoy kosti, oslozhnennogo kollapsom myagkikh tkaney stopy [Reconstructive plastic surgical treatment of chronic osteomyelitis of the calcaneus, complicated by the collapse of the soft tissues of the foot]. Geniy ortopedii. 2011;3:28-32. Russian.
2. Pekshev AV. Transpozitsii kompleksov tkaney pri lechenii khronicheskogo osteomiyelita kostey stopy [Transposition of tissue complexes in the treatment of chronic osteomyelitis of the foot bones]. Tomsk: TML-Press; 2009. Russian.
3. Jerzy K, Francis H. Chronic Osteomyelitis - Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges. Open Orthop. J. 2018;12:153-63. DOI: 10.2174/1874325001812010153.

4. Kliushin NM, Sudnitsyn AS, Subramanyam KN, George J. Management of Neurologic Deformity of the Ankle and Foot With Concurrent Osteomyelitis With the Ilizarov Method. *Foot Ankle Int.* 2018;39(2):226-35. DOI: 10.1177/1071100717739396.

5. Tamir E, Daniels TR, Finestone A, Nof M. Off-loading of hindfoot and midfoot neuropathic ulcers using a fiberglass cast with a metal stirrup. *Foot Ankle Int.* 2007;28(10):1048-52.

6. Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, Krenn V, Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) – an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014;3. Doc08. DOI: 10.3205/iprs000049

Библиографическая ссылка:

Судницын А.С., Менщикова Т.И., Щурова Е.Н. Комплексная оценка структуры костной и мягких тканей у больного с хроническим остеомиелитом костей заднего отдела стопы на предоперационном этапе (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-10.pdf> (дата обращения: 28.08.2019). *

Bibliographic reference:

Sudnitsyn AS, Menshikova TI, Shchurova EN. Kompleksnaja ocenka struktury kostnoj i mjagkih tkanej u bol'nogo s hronicheskim osteomielitom kostej zadnego otdela stopy na predoperacionnom jetape (sluchaj iz praktiki) [Complex estimation of the structure of bone and soft tissues in a patient with chronic osteomyelitis of the bones of the back foot at the preoperation stage (case from practice)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 Aug 28];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-10.pdf>.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ПИТЕРБАКЕТ КАК МЕТОД ОЗДОРОВЛЕНИЯ И ФИЗИЧЕСКОГО
ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
(краткий обзор литературы)**

А.А. НЕСМЕЯНОВ*, В.П. ОВЧИННИКОВ**, С.Л. ФЕТИСОВА**

**Федерация питебаскета Санкт-Петербурга,
Калужский переулок, д.7., оф.95., г. Санкт-Петербург, 191015, Россия*
***Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
набережная реки Мойки д. 48, г. Санкт-Петербург, 190031, Россия*

Аннотация. Статья посвящена методике обучения детей дошкольного возраста основам баскетбола, целесообразности использования новой спортивной игры мини-питебаскет в процессе оздоровления и физического воспитания дошкольников. Рассматривается возможность использования игры мини-питебаскет в процессе предварительного усвоения наиболее важных элементов техники владения мячом. Представлены преимущества новой игры позволяющей решать игровые задачи коллективно с помощью взаимодействий, основанных на правильном выборе места и своевременной передаче мяча. Использование инновационных методов в физическом воспитании детей дошкольного возраста дает возможность успешно решать весь комплекс воспитательно-образовательных и оздоровительных задач для полноценного развития ребенка.

Ключевые слова: спортивная игра мини-питебаскет, дети дошкольного возраста, методика, физическое воспитание, начальное обучение.

**METHODOLOGY OF PRIMARY EDUCATION OF PRESCHOOL AGE CHILDREN
THE FUNDAMENTALS OF BASKETBALL WITH SPORTS GAMES MINI- PITERBASKET
(short literature review)**

A.A. NESMEYANOV*, V.P. OVCHINNIKOV**, S.L. FETISOVA**

**Federation of Piterbasket of St. Petersburg, Kaluzhsky Pereulok, 7, 95, St. Petersburg, 191015, Russia*
***Russian State Pedagogical University named after A. I. Herzen, Moika Embankment, 48, St. Petersburg, 190031, Russia*

Abstract. The article is devoted to methods of teaching preschool children the fundamentals of basketball, the feasibility of using the new sports games mini-piterbasket in the process of rehabilitation and physical education of preschool children. The authors characterize the possibilities of using games mini-piterbasket in the process of pre-assimilation of the most important elements of the art of possession. Advantages of the new game allow to solving the game problems collectively by means of the interactions based on the correct choice of a place and timely transfer of a ball. The use of innovative methods in physical education of preschool children is successfully solve the whole complex of educational and health problems for the full development of the child.

Keywords: sports game mini-piterbasket, children of preschool age, methods, physical education, and elementary education.

В системе физического воспитания детей дошкольного возраста особое место занимают действия с мячом. В программы по физическому воспитанию действия с мячом включены со второго года жизни. Это упражнения в катании мячей, метании – бросании, ведении, передачи и ловли. С учетом возрастных особенностей детей эти упражнения усложняются от группы к группе за счет введения дополнительных заданий, изменения способов выполнения. Рассматриваемые в образовательных программах действия с мячом применяются в спортивной игре баскетбол. Нужно отметить, что использование занятий с элементами баскетбола, дает возможность комплексного использования разнообразных методов, направленных на формирование ребенка [1, 8, 9, 11, 14].

На начальном этапе формирования умений и навыков владения мячом игровой метод является самым эффективным методом обучения. Занятия содержат интересные для детей двигательные задания, игровые образы, неожиданные моменты и характеризуются повышенной эмоциональностью.

Положительные эмоции являются важной предпосылкой здоровья, профилактикой различных заболеваний. В качестве основного и эффективного способа решения этой задачи может быть избран метод использования различных упрощенных вариантов игры в баскетбол и в том числе новой его разновидности игры радиальный баскетбол (мини-питебаскет) [3, 7]. Официальные правила по мини-питебаскету

приняты на заседании президиума Федерации питербаскета Санкт-Петербурга 01.04.2011 года [10]. Мини-питербаскет - это адаптированный к возможностям детей самого младшего возраста вариант игры с мячом, созданный на базе баскетбола. Используемые в этом случае упрощенные правила этой игры предполагают возможность проведения соревнований с детьми 4-7 лет, составляющих две возрастные категории соревнующихся: 4-5 лет и 6-7 лет. В игре соревнуются две команды, целью которых являются попадание мяча в корзину, защищаемую соперником, и препятствование другой команде в овладении мячом. Мяч можно ловить, бросать, катить и вести в любом направлении, соблюдая правила [2, 4-6].

Начальный этап обучения характерен ограничением в содержании изучаемых приемов техники мини-питербаскета. Для изучения отбираются только важнейшие элементы игровой деятельности баскетболистов, с целью приобретения умений первичного порядка, позволяющих выполнять главные игровые приемы без существенных ошибок и правильно использовать их в игре. Поэтому обучение ограничивается главным образом изучением техники и тактики индивидуальных действий в нападении и в защите и простейших (базовых) взаимодействий в нападении. В число изучаемых на этом этапе игровых действий входят индивидуальные действия игрока, действующего в нападении без мяча и с мячом, и действия в защите против игрока, владеющего мячом и без него:

- выбор места, осуществляемый с помощью техники передвижений;
- приемы владения мячом - ловля и держание мяча, передачи, ведение, броски мяча в кольцо, подбор мяча отскочившего от щита.

Действия в защите - освоение стойки и передвижения защитника, выбивание и перехват мяча.

Изучение индивидуальных действий дополняется освоением способов коллективного обыгрывания соперника с помощью передачи мяча в типовых игровых ситуациях: численного перевеса - двое против одного, трое против двоих, и численного равенства - двое против двоих и трое против троих. Одновременно они приступают к изучению системы личной защиты - с держанием ближайшего игрока.

Ребенок должен научиться быстро бежать, мгновенно менять направление бега, внезапно останавливаться прыжком на две ноги или двумя шагами, прыгать вверх и в длину с места или после разбега, легко варьируя направление и длину шагов. Защитник, не умея быстро передвигаться спиной вперед и приставными шагами, никогда не сможет сдержать противостоящего ему нападающего.

С обучения передвижениям начинается освоение содержания игры мини-питербаскет. Для этого используются подвижные игры, разнообразные упражнения в передвижениях и упражнения технико-тактического характера в выборе места в нападении в виде упражнений с открыванием для получения мяча и противодействия получению мяча. Особое место занимает овладение правильной техникой передвижений после овладения мячом. Здесь изучается остановка с мячом в руках, выполняемая прыжком на две ноги (на два счета), а также ловля мяча в движении и последующей передачей или броском после двух шагов на третий. Элементом, имеющим промежуточное положение, является техника поворотов и вышагивания с мячом в руках. Поворот, как и вышагивание, позволяет отдалить мяч от соперника и не дать ему выбить или отобрать его. Осваивать этот прием следует начинать как можно раньше, так как групповой отбор мяча очень часто используется новичками и в этом случае применение поворотов и вышагиваний поможет сохранить мяч у себя.

Знакомство и начальное обучение технике передвижений проходит в процессе участия занимающихся в простейших подвижных играх, например, таких, как «Пятнашки», «Пустое место», «Вызов номеров», «Стой!», а также различных эстафет с разными способами передвижений. Эти навыки закрепляются в упражнениях игрового характера таких, как «Зеркало», где один игрок произвольно выполняет изучаемые приемы, а другой их повторяет. Двухтактный ритм первоначально усваивается в упражнениях в ходьбе и беге, когда по слуховому сигналу выполняются два длинных шага или прыжка. В дальнейшем это движение выполняется в сочетании с ловлей, передачей или броском мяча. Этого можно добиться и в игре «Пятнашки с домом», где играющие получают возможность избежать быть запятнанными, применив остановку на два счета.

Повороты и вышагивание также сначала осваиваются путем повторения движений преподавателя. Затем применяется игра-эстафета «Гонка мячей в колоннах», В дальнейшем используется упражнение «Сохрани мяч». Параллельно с освоением техники передвижений изучаются тактические основы ее рационального применения в нападении и защите. В числе первых осваивается «открывание» - выход на свободное место для ловли мяча, переданного партнером, затем выход на свободное место с помощью ведения мяча.

Первое чему следует научиться, так это ловле и последующему держанию мяча, а также основной стойке баскетболиста, владеющего мячом.

Несмотря на кажущуюся простоту, освоение этого приема детьми связано с определенными трудностями. У некоторых из них летящий в него мяч вызывает инстинктивный страх и защитную реакцию в виде задерживания или отбивания мяча. Поэтому здесь нужна серия подводящих упражнений и, в частности: ловля мяча, подброшенного над собой, отскочившего от стены или от пола. Затем ловля мяча, пе-

реданного тренером, потом партнером, сначала с высокой траекторией и после отскока от пола. В дальнейшем этот прием осваивается вместе с навыками передач мяча.

Все передачи мяча представляют собой разновидности метаний и, следовательно, имеют отношение и к броскам мяча в кольцо. Однако на начальном этапе обучения внимание сосредотачивается только на трех способах передачи: передаче двумя руками от груди, отскоком от пола и одной рукой от плеча.

Передача двумя руками чаще всего используется в игре. Это самый быстрый и надежный способ передачи на короткое и среднее расстояние. Для передач на среднее и чаще всего дальнейшее расстояние применяется передача одной рукой от плеча. Ознакомление и начальное изучение ловли и передач мяча проводится в процессе подвижных игр. Весьма полезными в этом случае будут такие широко известные игры, как «Гонка мячей в колоннах», «Лишний мяч», «Не дай мяч водящему», «Перестрелка», «Пятнашки мячом». Вначале изучается передача двумя руками и несколько позже, когда будет сформирован достаточно устойчивый навык, переходят к передаче отскоком и одной рукой. Совершенствование проходит в игровых упражнениях – игре на большее количество передач - 2×2, 3×3 и др. – на ограниченном пространстве.

После того, как освоены ловля и передача мяча двумя руками и некоторые способы взаимодействия с партнерами, можно перейти к изучению ведения мяча. Обучение ведению лучше начинать с освоения правильного положения кисти и пальцев на мяче. Для этого можно использовать многократное отбивание мяча левой и правой рукой поочередно. Затем переходят к ведению мяча сидя на полу, стоя на коленях и на выпрямленных ногах с открытыми и закрытыми глазами. Далее приступают к ведению в движении - сначала шагом, потом бегом по прямой, затем с изменением направления и обводкой препятствий и постепенным повышением скорости передвижения. Завершающий этап – совершенствование в игровых упражнениях. Здесь ведущему мяч могут противостоять сразу несколько защитников. Первоначальное знакомство с ведением проходит в подвижных играх, где состязательность отсутствует или проявляется незначительно: «Коршун и цыплята», «Волк во рву», «Прогулка в лесу», «Вызов номеров», «Парные пятнашки», «Зеркало». В дальнейшем переходят к использованию эстафет, где условия выполнения так же последовательно усложняются.

К изучению техники бросков мяча в кольцо - первоначально не баскетбольное - можно приступать после того, как будут освоены передачи мяча двумя и одной рукой. Научиться точным броскам и как можно быстрее – желанная цель каждого новичка. На начальном этапе обучения внимание необходимо сосредоточить на овладении техникой только двух бросков – двумя руками от груди и одной рукой от плеча с места и потом в движении после двух шагов. При броске в кольцо главное не скорость, а точность. Требуемая перестройка координационных механизмов при освоении бросков в высокорасположенную цель объясняет некоторую замедленность в приобретении этого умения юными баскетболистами.

Серия подводящих упражнений начинается с выполнения передач с высокой траекторией, затем включается перебрасывание мяча через натянутый на высоте 2-3 метра шнур. Далее такой бросок выполняется в нарисованный на земле круг или корзину для бумаг. После этого переходят к броскам в «живое кольцо», которое делает своими сплетенными руками партнер. Чтобы помочь бросающему, партнер в момент броска может изменить положение рук и тем самым помочь мячу оказаться в кольце. Когда в общих чертах это умение будет выполняться без серьезных ошибок, можно перейти к броскам мяча в пониженное кольцо. Особенно важно с самого начала добиваться правильного держания мяча перед броском и сопровождения глазами летящего мяча до момента его касания с кольцом. Следующее упражнение – бросок из исходного положения лежа на спине, стоя на коленях, затем сидя на стуле и только после этого перейти к броскам из положения стоя. На начальном этапе обучения броскам мяча уже с самых первых шагов следует использовать игровые упражнения и подвижные игры, такие как игра «Лишний мяч», «Живое кольцо», эстафета. Игра «Вокруг света» и другие [13].

После того, как техника броска одной рукой с места в целом будет освоена большинством занимающихся, можно перейти к изучению броска из-под кольца в движении после двух шагов. Изучение этого броска начинается с серии подводящих упражнений. Ученики сначала без мяча осваивают технику двухшажного ритма. Во время ходьбы они самостоятельно или по сигналу делают два шага и имитируют бросок в прыжке. Далее переходят к упражнениям с мячом. Из исходного положения стоя на месте, игрок подбрасывает на небольшую высоту мяч перед собой и, делая шаг левой ногой, ловит его двумя руками. Из этого положения он толкается левой ногой вверх и подбрасывает мяч над собой.

Следующий этап заключается в выполнении броска после ловли подброшенного и отскочившего от пола мяча под шаг левой ногой. Поймав мяч, ребенок делает два шага и производит бросок в кольцо в движении. Далее это движение выполняется после одного удара мяча в пол при ведении. Затем после нескольких ударов в пол. Завершающий этап – выполнение броска после ловли переданного мяча партнером.

Обучение технике защиты начинается с овладения стойкой защитника. Одновременно с овладением стойкой происходит обучение технике передвижения приставными шагами в стороны, а потом и впе-

ред-назад. В числе ошибок здесь обычно передвижения на прямых ногах, скрестные шаги, наклон тела вперед, опущенные вниз руки. В дальнейшем изучается противодействие игроку, ведущему мяч. В этом случае защитник учится занимать правильную позицию между своим щитом и игроком, владеющим мячом, двигаться вместе с ним приставными шагами, прижимать его к боковой линии и выбивать мяч «ближней» рукой. Остановив игрока, ведущего мяч, защитник вступает с ним в борьбу и пытается захватить и двумя руками вырвать у него мяч. К изучению действий защитников приступают с помощью известных детям подвижных игр. Игра «Пятнашки в парах», «Пустое место», эстафеты, круговые эстафеты, упражнения в парах

К числу первоочередных задач начального обучения относится формирование у начинающих баскетболистов понимания сущности игрового соревнования в поражении целей броском мяча. Этого можно достичь, используя следующие игры: «Стой!», «Защита булав», «Снайперы», «Перестрелка», «Охотники и утки», «Защита крепости», «Мяч капитану».

Освоив индивидуальные действия нападающих и защищающихся, можно переходить к изучению командных взаимодействий. Мини-питербаскет позволяет решать задачи, возникающие в процессе игры коллективно с помощью взаимодействий, основанных на правильном выборе места и своевременной передаче мяча. Этот вариант баскетбола не только делает более понятным необходимость рационального расположения игроков в атаке, но и в значительной мере увеличивает возможность их активного участия в ней. Изучение согласованных действий игроков в ситуации двое против одного, двое против двоих, трое против двоих и трое против троих и является главной задачей этого этапа обучения.

Богатство содержания игры «мини-питербаскет» и относительно небольшие расходы по её внедрению, позволяют интенсифицировать процесс физического воспитания в дошкольных образовательных учреждениях, что будет способствовать воспитанию здорового образа жизни - основы плодотворной трудовой деятельности и творческого долголетия [12].

Литература

1. Бауэр О.П. Спортивные игры как средство воспитания дошкольников//Практико-ориентированная подготовка специалистов физической культуры в системе профессионального педагогического образования: межвузовский сборник научно-методических работ. СПб.: Издат. дом «Рост», 2006. С. 73–75.
2. Кожемов А.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Врачебно-педагогический контроль эффективности спортивной игры питербаскет в условиях уроков физической культуры. В сборнике: Россия: тенденции и перспективы развития материалы XV Международной научной конференции, 2015. С. 396–399.
3. Механизмы саногенеза и возможности их коррекции: монография. Под ред. Борисовой О.Н. Тула: ООО «ТППО», 2016. 232 с.
4. Несмеянов А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Инновации в медико-биологическом обеспечении игры – питербаскет // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5201.pdf> (дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11914
5. Несмеянов А.А., Несмеянов Д.А., Несмеянов П.А., Несмеянова Н.А., Кожемов А.А., Кораблев С.В., Овчинников В.П., Черкесова Л.З. Устройство для игры в радиальный баскетбол (питербаскет) в период дошкольного воспитания и начальных классов школы. Патент на полезную модель RU83932 10.03.2009.
6. Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Кожемов А.А. Питербаскет и здоровье человека: Монография. Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2014. 214 с.
7. Овчинников В.П., Несмеянов А.А., Фетисова С.Л., Авксентьева Е.Ю., Шарова Н.Н., Никитина И.П. Питербаскет для начинающих. Электронный учебно-методический комплекс. СПб.: РГПУ им. Герцена А.И., 2014
8. Овчинников В.П., Фетисова С.Л., Иванов Г.В., Несмеянов А.А. Меди-питербаскет правила соревнований. Санкт-Петербург, 2012.
9. Портных Ю.И., Фетисова С.Л., Несмеянов А.А. Баскетбол для самых маленьких. Учебное пособие для педагогов дошкольных учреждений и начальных классов школ. Санкт-Петербург, 2012.
10. Портных Ю.И., Фетисова С.Л., Несмеянов А.А., Алексеев Ю.Н., Овчинников В.П. Мини-питербаскет (правила соревнований). СПб.: Олимп, 2012. 23с.
11. Портных Ю.И., Фетисова С.Л., Несмеянова Н.А., Несмеянов А.А., Алексеев Ю.Н., Овчинников В.П. Мини-питербаскет. Правила соревнований. Санкт-Петербург, 2012.
12. Фудин Н.А., Еськов В.М., Белых Е.В., Троицкий А.С., Борисова О.Н. Избранные медицинские технологии в работе спортивного тренера (по материалам Тульской и Сургутской научных школ) // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 3 (3). С. 56–61.

13. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Кожемов А.А., Фудин Н.А. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации // Теория и практика физической культуры. 2013. № 9. С. 87–93.

14. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Кожемов А.А. Питербаскет и здоровье человека Гамбург, 2015.

References

1. Baujer OP. Sportivnye igry kak sredstvo vospitaniya doshkol'nikov [Sports games as a means of educating preschoolers]. Praktiko-orientirovannaja podgotovka specialistov fizicheskoj kul'tury v sisteme professional'nogo pedagogicheskogo obrazovaniya: mezhdunarodnyj sbornik nauchno-metodicheskikh rabot. Sankt-Peterburg: Izdat. dom «Rost»; 2006. Russian.

2. Kozhemov AA, Hadarcev AA, Nesmejanov AA. Vrachebno-pedagogicheskij kontrol' jeffektivnosti sportivnoj igry piterbasket v uslovijah urokov fizicheskoj kul'tury [Medical and pedagogical control of the effectiveness of the sports game of Petersburg in the conditions of the lessons of physical culture]. V sbornike: Rossiya: tendencii i perspektivy razvitiya materialy XV Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2015. Russian.

3. Mehanizmy sanogeneza i vozmozhnosti ih korrekcii: monografija [Sanogenesis mechanisms and the possibility of their correction]. Pod red. Borisovoj ON. Tula: OOO «TPPO»; 2016. Russian.

4. Nesmejanov AA, Es'kov VM, Fudin NA, Hadarcev AA. Innovacii v mediko-biologicheskom obespechenii igry – piterbasket [Innovations in the medical and biological support of the game - Pieterbrooke]. Vestnik novyx medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 June 30];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5201.pdf>. DOI: 10.12737/ 11914.

5. Nesmejanov AA, Nesmejanov DA, Nesmejanov PA, Nesmejanova NA, Kozhemov AA, Korablev SV, Ovchinnikov VP, Cherkesova LZ. Ustrojstvo dlja igry v radial'nyj basketbol (piterbasket) v period doshkol'nogo vospitaniya i nachal'nyh klassov shkoly [A device for playing radial basketball (Piterbasket) in the period of preschool education and elementary school classes]. Patent na poleznuju model' Russian Federation RU 83932 10.03.2009. Russian.

6. Nesmejanov AA, Hadarcev AA, Kozhemov AA. Piterbasket i zdorov'e cheloveka: Monografija [Piterbasket and Human Health: Monograph]. Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2014. Russian.

7. Ovchinnikov VP, Nesmejanov AA, Fetisova SL, Avksent'eva EJ, Sharova NN, Nikitina IP. Piterbasket dlja nachinajushchih [Piterbasket for beginners. Electronic educational and methodical complex]. Jelektronnyj uchebno-metodicheskij kompleks. Sankt-Peterburg: RGPU im. Gercena AI.; 2014. Russian.

8. Ovchinnikov VP, Fetisova SL, Ivanov GV, Nesmejanov AA. Medi-piterbasket pravila sorevnovanij [Medi-piterbasket competition rules]. Sankt-Peterburg; 2012. Russian.

9. Portnyh JuI, Fetisova SL, Nesmejanov AA. Basketbol dlja samyh malen'kih. Uchebnoe posobie dlja pedagogov doshkol'nyh uchrezhdenij i nachal'nyh klassov shkol [A manual for teachers of preschool institutions and primary schools]. Sankt-Peterburg; 2012. Russian.

10. Portnyh JuI, Fetisova SL, Nesmejanov AA, Alekseev JuN, Ovchinnikov VP. Mini-piterbasket (pravila sorevnovanij) [Mini-piterbasket (competition rules)]. Sankt-Peterburg: Olimp; 2012. Russian.

11. Portnyh Ju, Fetisova SL, Nesmejanova NA, Nesmejanov AA, Alekseev JuN, Ovchinnikov VP. Mini-piterbasket [Mini-piterbasket. Competition rules]. Pravila sorevnovanij. Sankt-Peterburg; 2012. Russian.

12. Fudin NA, Es'kov VM, Belyh EV, Troickij AS, Borisova ON. Izbrannye medicinskie tehnologii v rabote sportivnogo trenera (po materialam Tul'skoj i Surgutskoj nauchnyh shkol) [Selected medical technologies in the work of a sports trainer (according to the materials of the Tula and Surgut scientific schools)]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2015;3(3):56-61. Russian.

13. Hadarcev AA, Nesmejanov AA, Es'kov VM, Kozhemov AA, Fudin NA. Principy trenirovki sportsmenov na osnove teorii haosa i samoorganizacii [Principles of training athletes based on the theory of chaos and self-organization]. Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

14. Hadarcev AA, Nesmejanov AA, Kozhemov AA. Piterbasket i zdorov'e cheloveka [Piterbasket] Gamburg; 2015. Russian.

Библиографическая ссылка:

Несмеянов А.А., Овчинников В.П., Фетисова С.Л. Питербаскет как метод оздоровления и физического воспитания детей дошкольного возраста (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/2-1.pdf> (дата обращения: 01.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16428. *

Bibliographic reference:

Nesmeyanov AA, Ovchinnikov VP, Fetisova SL. Piterbasket kak metod ozdorovlenija i fizicheskogo vospitaniya detej doshkol'nogo vozrasta (kratkij obzor literatury) [Methodology of primary education of preschool age children the fundamentals of basketball with sports games mini- piterbasket (short literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 01];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/2-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16428.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

К ПРОБЛЕМЕ ОЦЕНКИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА В РОССИИ

А.А. ХАДАРЦЕВ, В.М. ПАНАРИН, Л.В. КАШИНЦЕВА, А.А. МАСЛОВА, О.А. МИТЮШКИНА

ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В настоящее время в Российской Федерации в основу оценки безопасности производственной среды и трудового процесса заложен статистический метод анализа, использующий в качестве сравнительных величин апостериорные статистические показатели: о количестве зарегистрированных несчастных случаев, профессиональных заболеваний и рабочих мест с неблагоприятными для здоровья работников условиями труда. Одним из важнейших условий правильного использования статистических показателей является изучение абсолютных и относительных статистических величин в их единстве; если данное условие не выполняется, то возможно получение некорректных выводов о реальном состоянии травмобезопасности в стране. Целью настоящей работы было выявление информативных статистических показателей, определяющих влияние производственного травматизма на здоровье популяции людей, установление наносимого экономического ущерба и выявление причин, усугубляющих такой ущерб. В результате проведенного исследования установлено искажение статистики производственного травматизма в России, что влечет сокрытие производственных травм и невозможность достоверной оценки социально-экономического ущерба. Приведены примеры фактического уровня производственного травматизма, значения средней тяжести одного несчастного случая, годовые экономические потери, социальный ущерб. Установлена необходимость анализа совокупности качественных и количественных индексов в течение определенного временного промежутка. Показана связь между статистическими показателями охраны труда и социально-экономическими показателями (травматизм и отчисления в фонд социального страхования). Установлена необходимость изучения явлений и процессов, порождаемых производственной средой и трудовыми отношениями, при помощи системы взаимосвязанных социально-экономических показателей, основанной на их количественной характеристике.

Ключевые слова: производственный травматизм, социально экономический ущерб, статистические показатели.

TO THE PROBLEM OF THE ASSESSMENT OF INDUSTRIAL INJURY IN RUSSIA

A.A. KHADARTSEV, V.M. PANARIN, L.V. KASHINTSEVA, A.A. MASLOVA, O.A. MITYUSHKINA

Tula State University, Lenina Ave., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Currently, in the Russian Federation, the statistical method of analysis is the basis for assessing the safety of the production environment and the labor process. It is used as comparative values of a posteriori statistical indicators: on the number of registered accidents, occupational diseases and jobs with adverse working conditions for the health of workers. One of the most important conditions for the correct use of statistical indicators is the study of absolute and relative statistical values in their unity; if this condition is not met, then it is possible to get incorrect conclusions about the real state of safety in a country. The purpose of this work was to identify informative statistical indicators that determine the impact of industrial injuries on the health of a population of people, to establish the economic damage caused and to identify the causes that aggravate such damage. As a result of the study, a distortion in the statistics of industrial injuries in Russia was established. It leads to the concealment of industrial injuries and the impossibility of a reliable assessment of socio-economic damage. Examples of the actual level of occupational injuries, the average severity of a single accident, annual economic losses, and social damage are given. The necessity of analyzing the totality of qualitative and quantitative indices during a certain time interval is established. The relationship between statistical indicators of labor protection and socio-economic indicators (injuries and contributions to the social insurance fund) is shown. The authors established the need to study the phenomena and processes generated by the production environment and labor relations, using a system of interrelated socio-economic indicators based on their quantitative characteristics.

Keywords: industrial injuries, socio-economic damage, statistical indicators.

Современное общество стоит на эгоцентристских позициях, при этом каждый человек самоценен и уникален, а его здоровье составляет основное богатство любого государства. Такая позиция обусловлена тем, что существующий человеческий капитал выступает как долгосрочный экономический ресурс, воспроизводственный оборот которого весьма продолжителен и зависит от многих факторов, том числе (а может быть и в первую очередь) от состояния здоровья человека трудоспособного возраста. По оценке

Мирового банка, 70% всего периода активной жизни в настоящее время зависит от состояния охраны труда на производстве. Этот процент можно было бы сократить путем надлежащего контроля и регулирования охраны труда [16].

В Российской Федерации в основу оценки безопасности производственной среды и трудового процесса заложена статистическая парадигма охраны труда, использующая в качестве сравнительных величин апостериорные статистические показатели: о количестве зарегистрированных несчастных случаев и профессиональных заболеваний, и рабочих мест с неблагоприятными для здоровья работников условиями труда. Сколь объективен такой подход для целей анализа эффективности организации системы управления безопасностью производственной среды и трудового процесса и, каковы его социально-экономические последствия для общества, можно рассмотреть на примере применения статистических показателей производственного травматизма.

Сам по себе, статистический метод анализа в сфере безопасности труда не нов, он был предложен в 1962 году Международной конференцией статистиков по труду, и сегодня широко применяется во всем мире. Статистика измеряет и выражает проявления и изменения параметров исследуемого объекта с помощью количественных категорий – статистических величин. Результаты статистических наблюдений отображают, прежде всего, в форме абсолютных, и их производных – относительных величин [5], которые представляют собой количественные характеристики качественного состояния обеспечения производственной безопасности работников, определенного признака-проявления: смертельные случаи и профзаболевания; частота и продолжительность временной утраты трудоспособности, вследствие травм; наличие рабочих мест с вредными, опасными и тяжелыми условиями труда, качественный состав которых (по степени вредности), в свою очередь, так же подлежит статистическому учету.

Одним из важнейших условий правильного использования статистических показателей является изучение абсолютных и относительных величин в их единстве. Если данное условие не выполняется, то возможно получение некорректных выводов о реальном состоянии травмобезопасности в стране. Примером тому служит заключение, сделанное на заседании Правительства Российской Федерации 4 августа 2015 года, из которого следует, что: за последние десять лет в стране удалось сохранить устойчивую тенденцию к снижению уровня производственного травматизма. Что же позволило дать столь оптимистичную оценку на самом высоком, государственном уровне? Как следует из докладов, основанием для этого послужили данные о снижении двух статистических показателей: абсолютного – количества смертельных травм и относительного – *коэффициента частоты* ($K_{\text{ч}}$) несчастных случаев на 1000 работающих (*Lost time accident frequency rate*). Именно эти показатели, следуя логике выступавших на заседании, являются основным мерилем эффективности организации работ по минимизации опасного воздействия факторов производственной среды на персонал. Безусловно, снижение количества смертельных травм с 2005 г. по 2015 г. в 2,4 раза является неоспоримым достижением нашего общества (табл. 1) [20]. Но столь ли значимо снижение показателя $K_{\text{ч}}$ за этот же период? Дело в том, что численные значения: – 1138 человека, погибших на производстве в 2017 году, и $K_{\text{ч}}$ равный 1,3, являются просто *индикаторами* (лат. *indicator* – указатель) – интервальными статистическими показателями, которые характеризуют, факт наличия и итоговую величину явления за год, и не могут служить сигналами его благополучия или неблагополучия, без определения уровня отклонения этих показателей от некоторых эталонных величин [3]. Эти индикаторы представляют собой частичное отражение реальности, основанное на неопределенных и несовершенных моделях.

Следовательно, достигнутый сегодня в РФ $K_{\text{ч}}$ несчастных случаев на производстве, который во много раз ниже, чем в развитых странах (рис. 1), не должен создавать иллюзию складывающегося благополучия.

Дело в том, что один частный индикатор – $K_{\text{ч}}$ не может описать меру величины (меру процесса), и давать оценку состояния и динамики развития всей системы без изучения ее отдельных свойств с указанием численных значений величин. Поэтому реальную ситуацию, позволяющую всесторонне охарактеризовать изучаемое нами явление – производственный травматизм – возможно только руководствуясь базовыми правилами статистической науки, построенными на комплексном изучении всей совокупности качественных показателей, фиксирующих наличие или отсутствие определенного свойства системы, а так же её количественные характеристики – индексную меру их выраженности и развития. Статистика рассматривает любой индекс как соотношение двух каких-либо величин, который, по существу, определяет изменение состояния известного признака во времени путем сравнения фактических показателей с показателями предшествующих периодов [5].

Отношение общего числа зарегистрированных травм к числу случаев со смертельным исходом

| Год | Количество смертельных несчастных случаев $n_{см}$ / в год | Количество несчастных случаев с более чем 3-х дневной потерей трудоспособности n / в год | $n / n_{см}$ | Вероятность смертельного травмирования $P_{см} = n_{см} / n$ (%) | Коэффициент тяжести K_T |
|------|---|---|--------------|---|------------------------------|
| 2000 | 4400 | 151792 | 34 | 2,9 | 28,3 |
| 2005 | 3090 | 77743 | 25 | 4,0 | 32,2 |
| 2006 | 2900 | 70709 | 24 | 4,1 | 32,9 |
| 2007 | 2990 | 66055 | 22 | 4,5 | 41,2 |
| 2008 | 2550 | 58309 | 23 | 4,4 | 46,7 |
| 2009 | 1970 | 46100 | 23 | 4,2 | 47,3 |
| 2010 | 2000 | 47700 | 24 | 4,2 | 45,9 |
| 2011 | 1800 | 43600 | 24 | 4,1 | 48,4 |
| 2012 | 1820 | 40000 | 22 | 4,6 | 51 |
| 2013 | 1699 | 36000 | 21 | 4,7 | 53 |
| 2014 | 1456 | 31000 | 21 | 4,7 | 51 |
| 2015 | 1288 | 28000 | 22 | 4,6 | 52 |
| 2016 | 1290 | 27000 | 21 | 4,8 | 48 |
| 2017 | 1138 | 25000 | 22 | 4,5 | 48 |

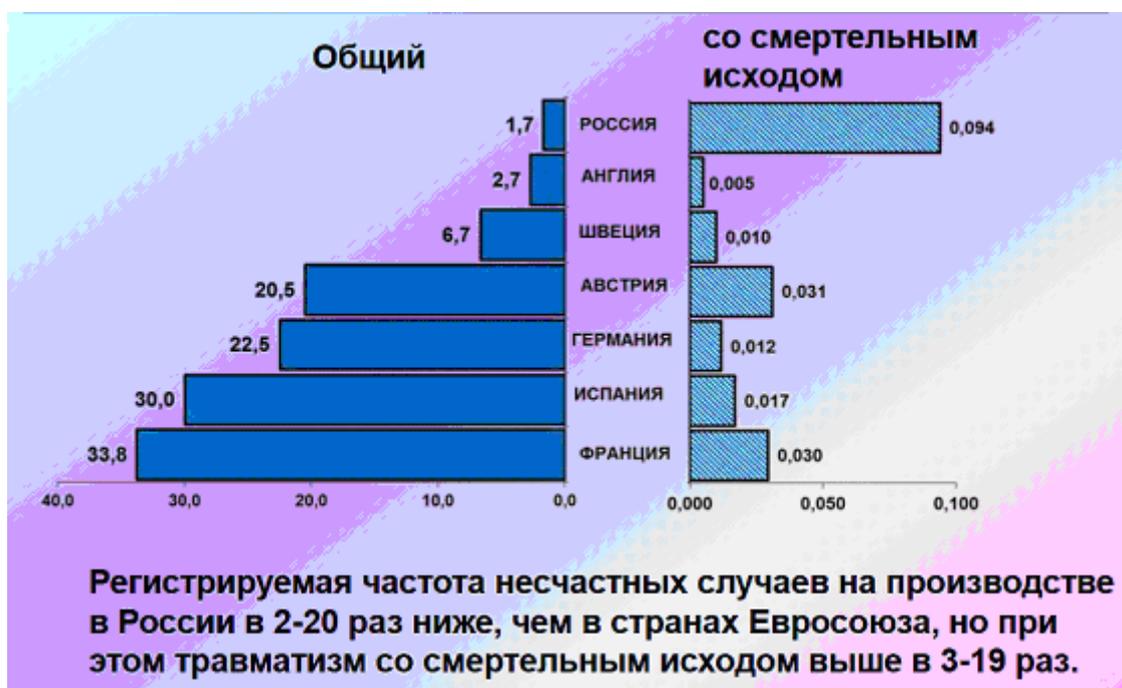


Рис. 1. Уровень общего производственного травматизма $K_{ч}$ и травматизма со смертельным исходом $K_{ч,см}$ в России странах Европы в 2013 году (на 1000 работающих)

Следовательно, только с помощью изучения индексов всех качественных показателей травмобезопасности, можно судить об уровне эволюции системы в целом, и дать оценку влияния изменения структуры какого либо явления на величину динамики этого явления. Правомерность этого методологического положения полностью подтверждается изучением индексов других, кроме рассмотренных ранее, по-

казателей, применяемых для описания системы обеспечения травмобезопасности, как на отдельном предприятии, так и в стране в целом, а именно:

1. Показатель уровня травматизма со смертельным исходом на 1000 работающих ($K_{ч.см.}$). Его текущее индикаторное значение, зарегистрированное в РФ, в разы превышает аналогичные показатели в странах ЕС (рис. 1) [4].

Более того, анализ индексов этого показателя в Германии и России свидетельствует о том, что в период с 1990 по 2013 г.г., количество погибших на производстве на 1000 работающих в Германии сократилось в 5,8 раза (1990 г. – $K_{ч.см.} = ,07$; 2013 г. – $K_{ч.см.} = 0,012$), а у нас в стране в 1,6 раза (1990 г. – $K_{ч.см.} = 0,129$; 2013 г. – $K_{ч.см.} = 0,08$) [12, 14].

2. Коэффициент тяжести травматизма (K_T). Значимость этого показателя обусловлена тем, что он характеризует социально-экономическую составляющую последствий травм на производстве для общества. Сопоставление динамики показателей производственного травматизма и числа человеко-дней нетрудоспособности в расчете на 1 пострадавшего в России за 1990–2014 гг. свидетельствует: при снижении общего травматизма почти в 5 раз, с 6,6 % до 1,4 %, средняя продолжительность нетрудоспособности, вследствие производственной травмы, выросла в 2,1 раза с 23 дней до 49 дней (рис. 2) [4]. В то же время, в США и в Германии, прослеживается обратная тенденция и значения K_T находятся на уровне 6 и 5 дней нетрудоспособности, соответственно [26].

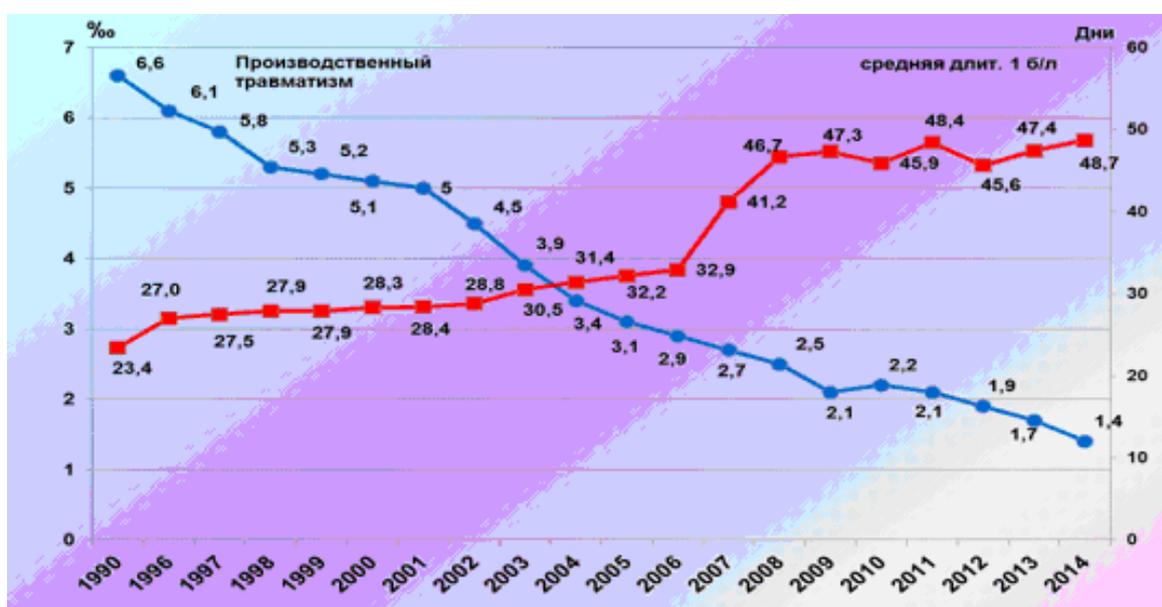


Рис. 2. Динамика числа человеко-дней нетрудоспособности в расчете на одного пострадавшего в России в 1990–2014 гг.

Сравнительный анализ показателей: $K_{ч.}$, $K_{ч.см.}$ и K_T у нас в стране и за рубежом, позволил предположить отечественным специалистам и экспертам МОТ, что в РФ прослеживается тенденция регистрации преимущественно тяжелых, групповых и смертельных травм, тех, о которых работодатель, в соответствие с законодательством, обязан информировать государственные органы надзора и власти. Но даже в этом случае, как следует из ежегодного доклада Федеральной службы по труду и занятости, например, только в течение 2009 г. в ходе проверок было выявлено сокрытие 63 групповых, 1332 с тяжелыми последствиями и 365 случаев со смертельным исходом. В этой связи, трудно даже понять масштабы сокрытия прочих травм, расследование которых находится в полной компетенции комиссии предприятия, на котором и произошел несчастный случай. В 2013 году было выявлено и расследовано в установленном порядке: 1112 сокрытых несчастных случаев на производстве, включая 41 групповой несчастный случай, 612 тяжелых несчастных случаев и 278 несчастных случаев со смертельным исходом.

Тем не менее, существует индикатор, который характеризует полноту и качество регистрации травм, на уровне государства. Важным требованием для выбора статистических показателей является их сопоставимость. Согласно методологии МОТ для этих целей рекомендован показатель S , представляющим собой отношение общего числа несчастных случаев к числу несчастных случаев со смертельным исходом [9, 23, 29]. Как показал накопленный зарубежный опыт, этот показатель наиболее объективно оценивает степень безопасности производства [24, 28, 30–32]. Подтверждением тому является пример Германии, где за последние четверть века вероятность смертельного исхода при получении травмы на производстве снизилась в 1,75 раза [25]. Если в 1990 году на 1073 несчастных случаев приходился один

смертельный, то теперь это соотношение составляет 1 к 1875. У нас же наблюдается противоположная картина. Если в 1990 году каждый 51-й случай с временной потерей трудоспособности приводил к смерти работника, то в 2013 году уже каждый 21-й был смертельным. Соответственно и индекс вероятности смертельной травмы, в отличие от Германии не снизился, а наоборот – *вырос почти в 3 раза* ($51/18=2,83$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения показателя S в России и странах Евросоюза в период 1990–2013 гг.

| Год | Россия | | | Германия | Финляндия | Швейцария |
|------|--------|------|------|----------|-----------|-----------|
| | Всего | Муж. | Жен. | | | |
| 1990 | 51 | 43 | 173 | 1073 | 1388 | 803 |
| 2000 | 33 | 27 | 137 | 1313 | 1236 | 1109 |
| 2008 | 23 | 18 | 89 | 1391 | 1679 | 2150 |
| 2013 | 21 | – | – | 1875 | – | – |

Более того, если мы, на государственном уровне, признаем, как существующую реальность, текущие низкие показатели общего травматизма ($K_q=1,4$), то, в соответствии с правилами статистики, для определения вероятности получения смертельной травмы в России и в Германии, достаточно *сопоставить* значения показателей S в этих странах за 2013 г. (табл. 2). Полученный результат следует признать для нас катастрофическим, т.к. вероятность гибели работника в результате получения травмы на производстве в России будет в **100** ($1875/18$)!!! раз выше, чем в Германии.

Такое «достижение» стало возможным в результате повсеместно сложившейся практики массового сокрытия несчастных случаев на производстве. В этой связи, заявления чиновников о том, что по уровню травматизма Россия в принципе неплохо смотримся на международном уровне и находится на уровне развитых европейских стран – абсурдно. Более того, оно свидетельствует либо об отсутствии мужества, либо об отсутствии знаний и умения (или нежелания) применить на практике возможности статистики, как отрасли знаний, в которой излагаются вопросы *сбора, измерения и анализа массовых статистических (количественных и качественных) данных для изучения количественной стороны массовых общественных явлений и представления их в числовой форме* [5]. Следовательно, если мы говорим о сокрытии несчастных случаев на производстве, но не имеем возможности «каждого виновного схватить за руку», то для обоснования наличия этого нежелательного явления необходимо перейти от категории предположений к его строгому математико-статистическому описанию.

Для решения этой задачи, оказалось, достаточно выполнить анализ-сопоставление изменения индексов показателя K_q за два последних десятилетия. Если в 90-е годы (1990–2000 гг.), когда резко упало промышленное производство и практически был полностью утерян государственный контроль за охраной труда, значение индекса K_q было равно **1,29**, то, в период с 2004 по 2014 гг., когда отмечен существенный рост экономики, (правда, при этом, согласно имеющимся статистическим показателям, условия труда не улучшались), индекс K_q достиг уровня **2,43**, т.е. превзошел значения предыдущего периода практически в **2** раза (рис. 1, 2). Причинно-следственные связи такого «*бурного прогресса в борьбе с производственным травматизмом*» становятся понятны, если для изучения этого явления применить в качестве инструмента широко используемый в статистической практике *показатель относительной величины структуры* [2], который характеризует структуру совокупности (в нашем случае общий травматизм взрослого населения России), и определяет долю (%) определенной части (бытовой или производственный травматизм) в общем объеме совокупности. На основании анализа структуры травматизма взрослого населения, как в РФ в целом, так и в отдельных регионах [1, 6, 7, 8, 11, 18, 19], была выявлена ярко выраженная закономерность: *после 2004 года, в общей структуре травм, при снижении доли производственного травматизма, отмечается зеркальный рост бытовых травм* (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения структуры травм взрослого населения России в 2004–2013 гг.

| Вид травмы | Показатель относительной величины структуры % | | | | |
|------------------|---|------|------|------|------|
| | Год | | | | |
| | 2004 | 2007 | 2009 | 2013 | 2014 |
| Производственная | 8,1 | 6,6 | 4,1 | 2,4 | 1,9 |
| Бытовая | 65,6 | 67,4 | 69,9 | 71,2 | 71,4 |

За 9 лет количество зарегистрированных травм, связанных с производством, снизилось в 3,3 раза, или почти на 500 тысяч случаев, а число бытовых травм за этот же период увеличилось в абсолютном выражении на 579 тысяч случаев (рис. 3) [4].



Рис. 3. Динамика изменения структуры травм взрослого населения России в 2004-2013 гг.

Что же послужило причиной запуска этого, как показало время, негативного процесса, позволившего большому количеству случаев производственных травм скрыть и представить их в виде бытовых.

Как это не парадоксально, но этому способствовало изменение законодательства. С 1 января 2005 г. больничный лист, полученный в связи с бытовой травмой, выплачивается с первого дня нетрудоспособности (Федеральный закон от 29 декабря 2004 г. № 202-ФЗ «О бюджете Фонда социального страхования Российской Федерации на 2005 год»). Раньше у работника была мотивация к оформлению производственной травмы, так как по бытовой травме больничный лист выплачивался, начиная с шестого дня нетрудоспособности, что приводило к существенным материальным потерям. Теперь же, отсутствие разницы в оплате временной нетрудоспособности по производственной или бытовой травме склоняет работника в пользу предложения работодателя в части сокрытия от учета несчастного случая на производстве.

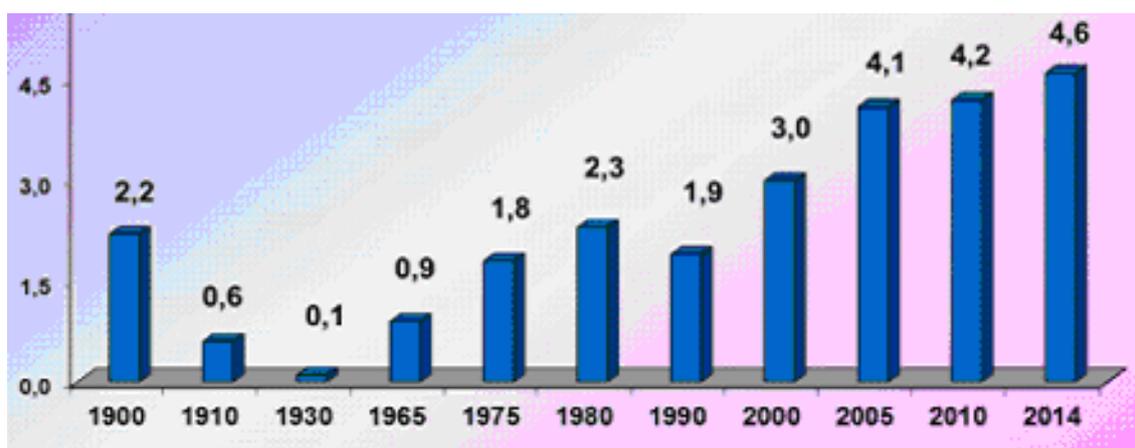


Рис. 4. Доля травм со смертельным исходом в общей численности несчастных случаев в России в 1900–2014 гг.

Важно отметить, что приведенный пример является лишь частным случаем общей закономерности – значимости роли трудового законодательства, в совершенствовании системы травмобезопасности про-

изводства. Наглядным подтверждением тому является график динамики травм со смертельным в России, основанный на изучении исторической информации о производственном травматизме, методах его учета и регистрации в России за 115-летний период (рис. 4) [4, 9].

Если в 70-80-х годах 19-го века на предприятиях горнозаводской промышленности России на одну травму со смертельным исходом приходилось всего 2–5 случаев не смертельных травм, что было обусловлено регистрацией только тяжелых несчастных случаев. То, после создания в 1882 году фабрично-заводской инспекции, в функции которой входил сбор и анализ статистических данных, осуществление надзора за выполнением законов по труду, привлечение к суду виновных, статистика производственного травматизма начала улучшаться. В 1891, 1895 и 1900 годах показатель S достиг значений **17**, **34** и **46** случаев травм на 1 травму со смертельным исходом. Коренные изменения в сторону улучшения учета травм на производстве произошли после принятия в 1903 году закона «*О вознаграждении потерпевших вследствие несчастных случаев рабочих и служащих, а равно членов их семей...*». Показатель S в 1904–1914 годах увеличился со **100** до **200** случаев.

В СССР в 1925 году вышло важнейшее постановление Наркомтруда «*О регистрации несчастных случаев*», по которому все предприятия в *48 часов* срок посылали в *местные инспекции труда* извещения о всех случаях с *утратой трудоспособности на один день и более*. Виновные в нарушении данного постановления привлекались, в том числе, и к *уголовной ответственности*. Как результат в довоенный период в промышленности отношение S составило **709:1**, а в отдельных ее отраслях **2240:1**, что соответствует лучшим нынешним мировым показателям.

Если же, рассматривать современный период, то в 2000-е годы, темпы снижения показателей травматизма ускорились, и, в первую очередь, из-за неудовлетворительной регистрации травм. Обусловлено это многими факторами, среди которых важное место, опять же принадлежит уровню законодательной базы и ее экономической составляющей. Сегодня, в соответствие со ст. 15.34, КоАП РФ (№ 195-ФЗ от 30 декабря 2001 г.), штраф за сокрытие производственной травмы работодателем составляет: от 500 до 1000 руб. для должностного лица; и от 5000 до 10000 руб. для юридического. Такие низкие штрафные санкции способствуют нарушению трудового законодательства. Работодатели идут на сокрытие факта несчастного случая еще и потому, что расследование производственной травмы на предприятии или в организации может привести к дополнительным проверкам по охране труда. Поскольку на большинстве предприятий имеются нарушения, то вслед за проверкой могут последовать более ощутимые штрафные санкции, а также обязательные предписания к устранению этих нарушений и даже приостановление деятельности на срок до 90 сут. (ст. 5.27. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. № 195-ФЗ в ред. федеральных законов от 9 мая 2005 г. № 45-ФЗ, от 20 апреля 2007 г. № 54-ФЗ и от 22 июня 2007 г. № 116-ФЗ).

Таким образом, российская система регистрации и анализа не учитывает реакцию и поведение работодателей и должностных лиц на несчастный случай на производстве. Им кажется (а по своей сути так и есть), что расследование несчастного случая преследует одну цель: найти виновного и привлечь его к ответственности. В результате, от непонимания государственного (стратегического) значения полноты учета несчастных случаев, на всех уровнях административного управления развился эгоистический синдром боязни огласки и желания скрыть факт травмы. А ведь, стратегическое значение достоверной статистики производственного травматизма заключается именно в том, что она способствует получению знаний не только об уровне травматизма в отраслях промышленности, технологиях и производственных процессах, но и позволяет выявить особенности и закономерности их возникновения на отдельных рабочих местах и операциях, предприятиях и в стране в целом. В случае сокрытия несчастных случаев, необходимые бесценные знания об опасностях травмирования полностью упускаются на стадиях учета и анализа, не поступают в накопленную базу данных предупреждения производственного травматизма, вследствие чего сокрытый риск латентно переносится на других работников, и как следствие их труд становится менее защищенным.

Таким образом, своевременный апостериорный анализ несчастных случаев позволяет определить ориентиры на будущее, и сделать полезные выводы для последующих априорных анализов. Более того, апостериорный анализ может стать априорным анализом, когда акцент делается на менее серьезные инциденты или потенциальные несчастные случаи, которые, будучи незначительными, сами по себе, могут служить предупреждением более серьезных происшествий. В подобных случаях, хотя анализ проводится после того, как незначительное событие уже имело место, он будет априорным потому, что более серьезные, тяжелые и смертельные травмы не произойдут.

Как показывает опыт расследования смертельных несчастных случаев, причиной их является сочетание, как правило, не менее 6 нарушений требований безопасности различной направленности (непроведение обучения и инструктажа, отсутствие средств индивидуальной и коллективной защиты, нарушение технологических регламентов, несоблюдения правил промышленной безопасности, трудовой дисциплины и др.). Сложившаяся практика массового сокрытия несчастных случаев на производстве разрушает систему эффективных взаимосвязей априорного и апостериорного анализов. Следовательно,

ключевым критерием минимизации риска смертельного травмирования, является реализация принципа – накопления многочисленности результатов анализа причин всей совокупности травм.

Важным аспектом этого принципа является понимание того, что применение полученных результатов при обучении и инструктаже на рабочих местах, на плакатах в учебных классах и производственных помещениях, в брошюрах и знаках безопасности, призваны повысить уровень осведомленности исполнителей и руководителей о безопасном поведении на рабочем месте, которая необходима им для осознания риска тяжести возможных последствий и понимания необходимости принятия соответствующих мер защиты от опасных факторов производственной среды и трудового процесса, в том числе, а скорее в первую очередь, для других работников.

Эффективность такой идеологии подтверждает график динамики снижения коэффициента частоты смертельных несчастных случаев в угледобывающей промышленности США (рис. 5), где только за счет повышения качества инструкций по охране труда [27], а так же введения с начала 2000-х годов весьма значительных компенсаций за производственные увечья (нередко превышающих основную зарплату), которые заставили угольные компании сосредоточить внимание на предотвращении даже случаев легкого травматизма, например, растяжения связок [2], удалось снизить уровень смертности, при добыче угля подземным способом более чем в 20 раз.

Сложившаяся в Германии тенденция к снижению доли смертельных и тяжелых травм в общей структуре производственного травматизма в 1,75 раза, за период с 1990 года, тоже неслучайна. Предпосылкой к этому послужило принятие в эти годы почти десятка законов и распоряжений, направленных на совершенствование системы охраны труда, посредством административных и экономических механизмов государственного управления, а так же саморегулирования в рамках профессиональных сообществ, и рабочего контроля [15].

смертельные случаи
на 100 работников

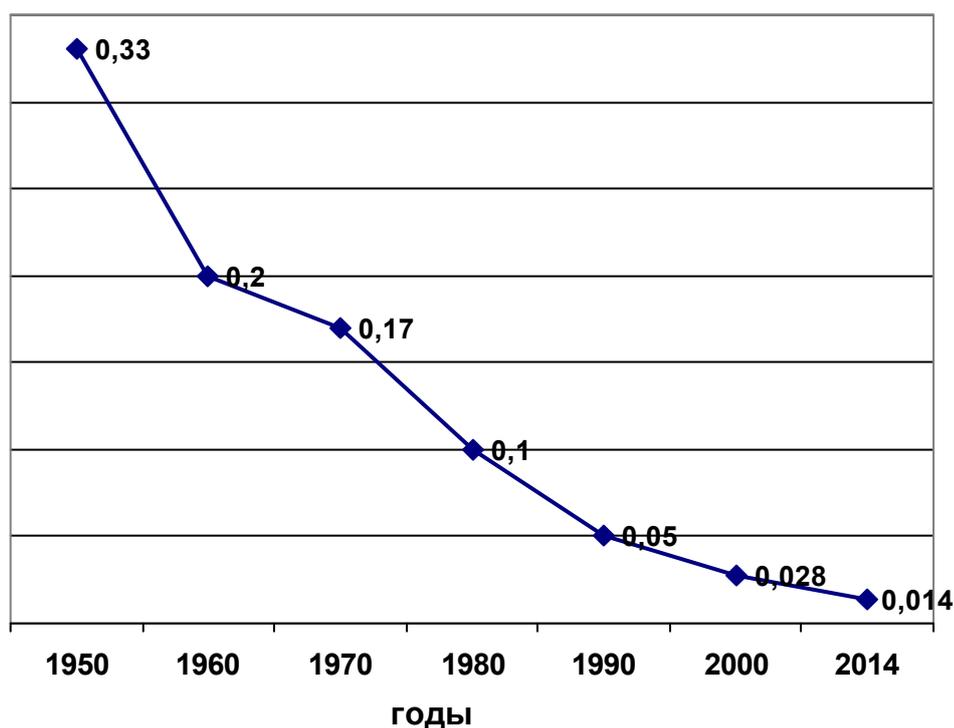


Рис. 5. Влияние инструкций по охране труда, и размера материальных компенсаций за травму в угледобывающей промышленности на уровень смертности при добыче угля подземным способом, США, 1950-2014 г.

Принципиальный подход, направленный на *установление причин* травмы, и разработку конкретных предупредительных мер, которые не только должны быть выполнены, но и доведены до всех исполнителей, позволили предприятиям Германии не только снизить тяжесть последствий несчастных случаев, но и получить значительные экономические выгоды, о чем свидетельствует сокращение средней величины страховых взносов с 1,44% в 1993 году, до 0,97% в 2010 г. [29]. В Германии система страховых

взносов основана на принципе пропорционального распределения фактических потребностей на возмещение ущерба пострадавшим, как в натуральной форме (медицинская реабилитация, направленная на выздоровление работника), так и в денежной (пособие по временной нетрудоспособности, либо пенсия в случае стойкой утраты трудоспособности). Чем выше риск и тяжесть травмы и больше возмещения в связи с ними – тем выше страховой тариф. Т.е. принцип «*pay-as-you-go*» предполагает расчет страхового взноса на прогнозируемый период в размере страховых выплат, полученных страхователем за предыдущий период, с учетом уплаченных им страховых взносов.

Таким образом, между статистическими показателями охраны труда и социально-экономическими показателями существует единство динамики их содержания. В силу того, что различные свойства изучаемой системы взаимосвязаны (травматизм и отчисления в фонд социального страхования), то и отражающие их статистические показатели должны представлять целостную и логическую систему. Нарушение этого условия приводит к несопоставимости получаемых результатов.

Подтверждением тому может служить пример хронического дефицита бюджета Фонда социального страхования Российской Федерации в части обязательного социального страхования на случай временной нетрудоспособности, средняя сумма которого в 2013-2016 составляет 30 000 000 тыс. рублей [10, 21, 22].

Обосновать причину возникновения, финансовых издержек ФСС недостоверной статистикой производственного травматизма, достаточно просто, имея следующие статистические показатели:

1. *Фактический уровень производственного травматизма в стране.* В работе [26], в соответствии с методологией МОТ было рассчитано, что вероятное общее число пострадавших на производстве в 2013 году составило порядка 2 млн. человек.

2. *Средняя тяжесть одного несчастного случая.* С учетом доказанного факта, что скрытые легкие и средние травмы, представлены в годовых отчетах (форма №16-ВН), как заболевания с временной нетрудоспособности, то в этом случае, средняя длительность одной травмы составит 10 дней [13].

3. *Годовой социальный ущерб.* Сочетание 1-го и 2-го статистических показателей будет характеризовать собой интегральный показатель социального ущерба, выраженный в единицах рабочего времени – потерянных человеко-днях за один год. В нашем случае он равен 20 млн. человеко-дней (2 млн. человек × 10 дней) вынужденного отсутствия на работе.

4. *Годовые экономические потери ФСС.* Зная размер среднего дневного заработка в стране, который в рассматриваемый период находится на уровне 1,5 тыс. рублей, то получается, что работодатели ежегодно в среднем недоперечисляли в ФСС страховые взносы в размере 30 миллиардов рублей.

Более того, сокрытие несчастных случаев позволяет предприятиям в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30 мая 2012 г. № 524, получать 40% скидки к страховым тарифам на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве. При этом динамика годового роста скидок (до 1 миллиарда рублей) в целом по стране, превышает рост надбавок в 2 раза [17].

Таким образом, отсутствие методологической базы, необходимой для комплексной оценки социально-экономического ущерба существенно искажает статистику производственного травматизма в России. Это ведет к сокрытию истинного социально-экономического ущерба, ведущего к непоправимым моральным потерям в системе трудовых отношений в стране. При этом производственная травма выступает показателем социальной адаптации общества к этому негативному явлению. Объединяющим явлением, порождающим совокупный результат взаимодействия работника, работодателя и государства в виде скрытого несчастного случая – является коллективный эгоизм.

Работник не настаивает на расследовании, т.к. не видит преимуществ для себя от результатов его проведения. Работодатель боится огласки, т.к. по результатам расследования он может быть наказан. Государство довольствуется простейшей статистической парадигмой оценки функционирования системы управления охраной труда, построенной по принципу «добавилось или убавилось». Опасность такой групповой толерантности к травме заключается в том, что она является явным (крайним) проявлением пренебрежительного отношения к безопасности других работников и возможному неблагополучию их семей.

Основным инструментом, позволяющим нейтрализовать опасные факторы производственной среды, может стать применение научно обоснованных статистических методов анализа производственного травматизма. Статистическое изучение явлений и процессов, порождаемых производственной средой и трудовыми отношениями, должно осуществляться при помощи системы взаимосвязанных социально-экономических показателей, основанной на их количественной характеристике.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Тульской области
в рамках научного проекта № 19-413-710011*

Литература

1. Абрамов Н.В. Шарахова Е.Ф. Динамика основных показателей травматизма населения Кемеровской области // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №2 (80). С. 38–42.
2. Алексеев А.М., Гаврильев И.М. Состояние условий труда и травматизма на горнодобывающих предприятиях США // Science Time. 2015. №5(17). С. 29–37.
3. Бахмутский А.Е. Савинов В.М. Индикаторы эффектов программ развития образования и методы их оценки // Электронный научно-методический журнал. 2005. №2.
4. Бухтияров И. В., Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Чуранова А.Н. Производственный травматизм, как критерий профессионального риска // Проблемы прогнозирования. 2017. № 5 (164). С. 140–149.
5. Васнев С.А. Статистика. Учебное пособие. Москва: МГУП, 2001. 170 с.
6. Воробьев А.В., Разумовский А.В. Бухвалов С.А. Динамика травматизма взрослого населения и состояние специализированной помощи при травмах в нижегородской области 2005-2007гг. // Медицинский альманах. 2009. № 4. С. 20–26.
7. Голухов Г.Н., Редько И.А. Травматизм взрослого человека // Здравоохранение Российской Федерации. 2007. № 5. С. 49–51.
8. Гусев Д.С. Состояние и научное обоснование организационных форм оптимизации стационарной травматологической помощи населению юга России (на примере Астраханской области). Астрахань, 2013.
9. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю. Научно-методическое обоснование оценки профессионального риска на основе информации существующих в Российской Федерации баз данных по учету. Актуальные проблемы медицины труда // ФГБНУ НИИ медицины труда. 2015. С. 12–37.
10. Карначёв И.П., Левашов С.П., Николаев В.Г., Карначёв П.И. Проблемы достоверности и качества статистики производственного травматизма в промышленном комплексе РФ // Известия Тульского государственного университета. Науки о земле. 2019. Выпуск 1. С. 110–123.
11. Коновалов А.Н. Непроизводственный травматизм у работающего населения и пути его профилактики: дис. ... к.м.н. Санкт-Петербург, 2007. 139 с.
12. Кузнецов Г.А. Зарубежный опыт: травматизм в Германии // Электронная версия газеты «Безопасность труда и жизнь». 2007. №3(41).
13. Леонов С.А., Сон И.М., Моровская С.В. Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Российской Федерации в 2007-2011 годах // Менеджер здравоохранения. 2013. №8. С. 2–9.
14. Малышев Д.В. Метод комплексной оценки профессионального риска // Проблемы анализа риска. 2008. Т. 5, №3. С. 40–59.
15. Немецкий порядок в охране труда. Промышленная и экологическая безопасность и охрана труда. 2014. №7(93).
16. Питер Дорман. Три предварительных доклада по экономике. Охрана труда. Женева, 2000. С. 40.
17. Сердюк В.С., Бакито Е.В. Экономика безопасности труда. Учебное пособие. Омск: Издательство ОмГТУ, 2011. 160 с.
18. Состояние травматолого-ортопедической помощи и перспективы развития. Материалы X съезда Травматологов-ортопедов России. Москва, 2014.
19. Тихилов Р.М., Воронцова Т.Н., Черных А.Ж., Лучанинов С.С. Состояние травматизма и ортопедической заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга в 2009-2011гг. и работа травматолого-ортопедической службы города // Травматология и ортопедия России. 2012. № 4. С. 110–119.
20. Федеральная служба государственной статистики / Российский статистический ежегодник. 2003- 2018: Стат.сб./Росстат. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078
21. Ф3 от 03.12. 2012 № 219 «О бюджете Фонда социального страхования Российской Федерации на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»
22. Ф3 от 14.12. 2015 № 363 «О бюджете Фонда социального страхования Российской Федерации на 2016 год».
23. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Дунаев В.А., Каменев Л.И., Кашинцева Л.В., Щербаков В.И. Профессиональный риск. Теория и практика расчета / Под ред. Хрупачева А.Г., Хадарцева А.А. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. 330 с.
24. Barouta M., Lavranos G., Pavlakis A. Accidents in Greece 2003–2013: Trends and lessons to be learned // Archives of Hellenic Medicine. 2016. Vol. 33, №6. P. 807–811.
25. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dguv.de/404-seite.jsp> (дата обращения 06.05.2019 г.)
26. Elyse Biddle. Разработка и применение системы классификации производственного травматизма и профзаболеваний: Энциклопедия по охране и безопасности труда. Четвертое издание. Международная организация труда. Женева, 2005.

27. Gordon S. Smith, Mark A. Veazie. Принципы профилактики несчастных случаев: подход общего здравоохранения к снижению уровня производственного травматизма: Энциклопедия по охране и безопасности труда. Четвертое издание. Международная организация труда. Женева, 2005.

28. Lost in translation: The challenge of adapting integrated approaches for worker health and safety for low- and middle-income countries / G. Sorensen, E.M. Nagler, P. Pawar [et al.] // Plos One. 2017. Vol. 12. №8. Paper No.: e0182607.

29. Martin Butz, Burkhard Hoffmann. Охрана здоровья рабочих и статистика травматизма и профессиональных заболеваний в системе профессионального страхования в Германии (HVBG): Энциклопедия по охране и безопасности труда. Четвертое издание. Международная организация труда. Женева. 2005.

30. Matkovicikova N. Financial cost of occupational accident in the EU countries. The 10th International Scientific Conference on Financial Management of Firms and Financial Institutions (Ostrava, Czech Republic, SEP 07-08, 2015). Ostrava, 2015. P. 772–776.

31. Statutory prevention of work injuries in Italy: an effectiveness evaluation with interrupted time series analysis in a sample of 5000 manufacturing plants from the Veneto region / R. Agnesi, U. Fedeli, A. Bena [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. 2016. Vol. 73, №5. P. 336–341.

32. Trend Analysis of Construction Industrial Accidents in Korea from 2011 to 2015 / B.W. Jo, Yu.S. Lee, J.H. Kim [et al.] // Sustainability. 2017. Vol. 9. №8. P. 1297.

References

1. Abramov NV, Sharahova EF. Dinamika osnovnyh pokazatelej travmatizma naselenija Kemerovskoj oblasti [The dynamics of the main indicators of injury to the population of the Kemerovo region]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2013;2(80):38-42. Russian.

2. Alekseev AM, Gavril'ev IM. Sostojanie uslovij truda i travmatizma na gornodoby-vajushhih predpriyatijah SSHA [The state of working conditions and injuries at US mining enterprises]. Science Time. 2015;5(17):29-37. Russian.

3. Bahmutskij AE, Savinov VM. Indikatory jeffektov programm razvitija obrazovanija i metody ih ocenki [Indicators of the effects of educational development programs and methods for their evaluation]. Jelektronnyj nauchno-metodicheskij zhurnal. 2005;2. Russian.

4. Buhtijarov IV, Izmerov NF, Tihonova GI, Churanova AN. Proizvodstvennyj trav-matizm, kak kriterij professional'nogo riska [Production traumamatism as a criterion for occupational risk]. Problemy prognozirovaniya. 2017;5(164):140-9. Russian.

5. Vasnev SA. Statistika. Uchebnoe posobie [Statistics. Tutorial]. Moscow: MGUP; 2001. Russian.

6. Vorob'ev AV, Razumovskij AV, Buhvalov SA. Dinamka travmatizma vzroslogo naselenija i sostojanie specializirovannoj pomoshhi pri travmah v nizhegorodskoj oblasiti 2005-2007gg [The dynamics of adult injuries and the state of specialized care for injuries in the Nizhny Novgorod region 2005-2007]. Medicinskij al'manah. 2009;4:20-6. Russian.

7. Goluhov GN, Red'ko IA. Travmatizm vzroslogo cheloveka [Adult trauma]. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2007;5:49-51. Russian.

8. Gusev DS. Sostojanie i nauchnoe obosnovanie organizacionnyh form optimizacii stacionarnoj travmatologicheskoy pomoshhi naseleniju juga Rossii (na primere Astrahanskoj oblasti). [The state and scientific substantiation of organizational forms of optimization of inpatient trauma care to the population of the south of Russia] Astrahan'; 2013. Russian.

9. Izmerov NF, Tihonova GI, Churanova AN, Gorchakova TJu. Nauchno-metodicheskoe obosnovanie ocenki professional'nogo riska na osnove informacii sushhestvujushhih v Rossijskoj Federacii baz dannyh po uchetu [Scientific and methodological substantiation of occupational risk assessment based on information from existing accounting databases in the Russian Federation. Actual problems of occupational medicine]. Aktual'nye problemy mediciny truda. FGBNU NII mediciny truda. 2015:12-37. Russian.

10. Karnachjov IP, Levashov SP, Nikolaev VG, Karnachjov PI. Problemy dostovernosti i kachestva statistiki proizvodstvennogo travmatizma v promyshlennom komplekse RF [Problems of reliability and quality of statistics of industrial injuries in the industrial complex of the Russian Federation]. Izvestija Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Nauki o zemle. 2019. Russian.

11. Konovalov AN. Neproizvodstvennyj travmatizm u rabotajushhego naselenija i puti ego profilaktiki [Non-occupational injuries among the working population and ways to prevent it][dissertation]. Sankt-Peterburg; 2007. Russian.

12. Kuznecov GA. Zarubezhnyj opyt: travmatizm v Germanii [Foreign experience: injuries in Germany]. Jelektronnaja versija gazety «Bezopasnost' truda i zhizn'». 2007;3(41). Russian.

13. Leonov SA, Son IM, Morovskaja SV. Dinamika zaboлеваemosti s vremennoj utratoj trudospobnosti v Rossijskoj Federacii v 2007-2011godah [Dynamics of morbidity with temporary disability in the Russian Federation in 2007-2011]. Menedzher zdravoohranenija. 2013;8:2-9. Russian.

14. Malyshev DV. Metod kompleksnoj ocenki professional'nogo riska [The method of comprehensive assessment of occupational risk]. Problemy analiza riska. 2008;5(3):40-59. Russian.
15. Nemeckij porjadok v ohrane truda. Promyshlennaja i jekologicheskaja bezopasnost' i ohrana truda [German order in labor protection. Industrial and environmental safety and labor protection]. 2014;7(93). Russian.
16. Piter Dorman. Tri predvaritel'nyh doklada po jekonomike [Three preliminary reports on economics. Occupational Safety and Health]. Ohrana truda. Zheneva; 2000. Russian.
17. Serdjuk VS, Bakito EV. Jekonomika bezopasnosti truda [Labor safety economics]. Uchebnoe posobie. Omsk: Idatel'stvo OmGTU; 2011. Russian.
18. Sostojanie travmatologo-ortopedicheskoj pomoshhi i perspektivy razvitija. Materialy H s#ezda Travmatologov-ortopedov Rossii [The state of trauma and orthopedic care and development prospects]. Moscow; 2014. Russian.
19. Tihilov RM, Voroncova TN, Chernyh AZh, Luchaninov SS. Sostojanie travmatizma i ortopedicheskoj zaboлеваemosti vzroslogo naselenija Sankt-Peterburga v 2009-2011gg. i rabota travmatologo-ortopedicheskoj sluzhby goroda [The state of injury and orthopedic morbidity of the adult population of St. Petersburg in 2009-2011. and the work of the trauma and orthopedic service of the city]. Travmatologija i ortopedija Rossii. 2012;4:110-9. Russian.
20. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service]. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2003- 2018: Stat.sb./Rosstat. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078. Russian.
21. FZ ot 03.12. 2012 № 219 «O bjudzhetе Fonda social'nogo strahovanija Rossijskoj Federacii na 2013 god i na planovyj period 2014 i 2015 godov» [On the budget of the Social Insurance Fund of the Russian Federation for 2013 and for the planning period of 2014 and 2015] Russian.
22. FZ ot 14.12. 2015 № 363 «O bjudzhetе Fonda social'nogo strahovanija Rossijskoj Federacii na 2016 god» [On the budget of the Social Insurance Fund of the Russian Federation for 2016]. Russian.
23. Hrupachev AG, Hadarcev AA, Dunaev VA, Kamenev LI, Kashinceva LV, Shherbakov VI. Professional'nyj risk. Teorija i praktika rascheta [Occupational risk. Theory and practice of calculation]. Pod red. Hrupacheva AG, Hadarceva AA. Tula: Izd-vo TulGU; 2011. Russian.
24. Barouta M, Lavranos G, Pavlakis A. Accidents in Greece 2003–2013: Trends and lessons to be learned. Archives of Hellenic Medicine. 2016;33(6):807-11.
25. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung [Jelektronnyj resurs]. URL: <https://www.dguv.de/404-seite.jsp> (data obrashhenija 06.05.2019 g.)
26. Elyce Biddle. Razrabotka i primenenie sistemy klassifikacii proizvodstvennogo travmatizma i profzabolevanij: Jenciklopedija po ohrane i bezopasnosti truda. Chetvertoe izdanie. Mezhdunarodnaja organizacija truda. Zheneva; 2005.
27. Gordon S. Smith, Mark A. Veazie. Principy profilaktiki neschastnyh sluchaev: podhod obshhego zdravoohranenija k snizheniju urovnja proizvodstvennogo travmatizma: Jenciklopedija po ohrane i bezopasnosti truda. Chetvertoe izdanie. Mezhdunarodnaja organizacija truda. Zheneva; 2005.
28. Lost in translation: The challenge of adapting integrated approaches for worker health and safety for low- and middle-income countries. G Sorensen, EM Nagler, P Pawar, et al. Plos One. 2017;12(8): e0182607.
29. Martin Butz, Burkhard Hoffmann. Ohrana zdorov'ja rabochih i statistika travmatizma i professional'nyh zabolevanij v sisteme professional'nogo strahovanija v Germanii (HVBG): Jenciklopedija po ohrane i bezopasnosti truda. Chetvertoe izdanie. Mezhdunarodnaja organizacija truda. Zheneva; 2005.
30. Matkovicikova N. Financial cost of occupational accident in the EU countries. The 10th International Scientific Conference on Financial Management of Firms and Financial Institutions (Ostrava, Czech Republic, SEP 07-08, 2015). Ostrava; 2015.
31. Statutory prevention of work injuries in Italy: an effectiveness evaluation with interrupted time series analysis in a sample of 5000 manufacturing plants from the Veneto region. R Agnesi, U Fedeli, A Bena, et al. Occupational and Environmental Medicine. 2016;73(5):336-41.
32. Trend Analysis of Construction Industrial Accidents in Korea from 2011 to 2015. BW. Jo, YuS. Lee, JH. Kim, et al. Sustainability. 2017;9(8):1297.

Библиографическая ссылка:

Хадартцев А.А., Панарин В.М., Кашинцева Л.В., Маслова А.А., Митюшкина О.А. К проблеме оценки производственного травматизма в России // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/2-2.pdf> (дата обращения: 10.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16472. *

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Panarin VM, Kashintseva LV, Maslova AA, Mityushkina OA. K probleme ocenki proizvodstvennogo travmatizma v Rossii [To the problem of the assessment of industrial injury in Russia]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 10];1 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/2-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16472.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЯТРЫШНИКА
ПЯТНИСТОГО
(*orchismaculatel*, семейство орхидных)

А.А. ХАДАРТЦЕВ **, Г.Т. СУХИХ*, М.В. ВОЛОЧАЕВА*, В.В. ПЛАТОНОВ***, И.В. ДУНАЕВА**

* ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, Москва, 117513, Россия

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

*** ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5б, Тула, 300045, Россия

Аннотация. Изучен химический состав этанольного экстракта ятрышника пятнистого с использованием хромато-масс-спектрометрии. Идентифицировано 60 соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, определено количественное содержание последних, выполнен расчёт структурно-группового состава экстракта. Основу экстракта составляют спирты при доминировании двухатомных; кетоны, альдегиды, сложные и простые эфиры. На долю стероидных соединений и углеводов приходится 4,21 и 1,39 (масс.% от экстракта), соответственно; отсутствуют гликозиды и фенолы. Особенностью состава экстракта является доминирование в нём производных фурана и пирана, замещённых альдегидными, кетонными и спиртовыми группами, а также азот- и серусодержащих структур типа аминов, пирролидинов, оксимов, тиолов, которые составляют 24,94 (масс.% от экстракта). Углеводы представлены: 1,3,5-Cyclohexatrien, Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatrienu 1-Nonadecen, причём на долю второго из них приходится 63,31, первого – 33,09 (масс.% от суммы углеводов). Среди стероидных соединений преобладают: γ -Sitosterol (40,38); Clorest-5-en-3-ol (3 β)-carbonochloridat (10,90); Coumarin (10,50) и Lupeol, trifluoroacetat (6,65) (масс.% от суммы стероидов). Общее содержание карбоновых кислот -17,61 (масс.% от экстракта) и преобладают: 9,12-Octadecanoicacid (Z,Z)-55,05 и n-Hexadecanoicacid-31,93 (масс.% от суммы кислот). Кетоны являются производными циклопентана, фурана и пирана; среди альдегидов максимально содержание: 5-Hydroxymethylfufural (91,45 мас.% от суммы альдегидов); для эфиров отмечается преобладание простых эфиров: But-1-ene-3-yne-1-ethoxyu 2,7-Octadien, 1-butoxy. Анализ структурно-группового состава этанольного экстракта с учётом высокого содержания в нём фурановых и пирановых структур, замещённых альдегидными, кетонными, лактонными и спиртовыми функциональными группами; азот- и содержащих компонентов типа аминов, тиолов, оксимов, пирролидинов, спиртов при доминировании двухатомных, стероидных соединений позволяет сделать предположение, что именно они определяют фармакологическое действие ятрышника.

Ключевые слова: ярышник пятнистый, этанольный экстракт, хромато-масс-спектрометрия.

CHROMATO-MASS SPECTROMETRY OF ORCHIS MACULATA ETHANOL EXTRACT
(*orchismaculatel*, orchid family)

A.A. KHADARTSEV **, G.T. SUKHIKH*, M.V. VOLOCHAEVA*, V.V. PLATONOV***, I.V. DUNAeva**

* FSBI National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after
V.I. Kulakov, Oparin Str., 4, Moscow, 117513, Russia

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

*** LLC Terraprominvest, Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

Abstract. The authors studied the chemical composition of ethanolic extract of *Orchis maculata* by chromat-mass spectrometry. There were 60 identified compounds for which mass spectra and structural formulas were obtained. The quantitative content of the latter was determined. The structure and group composition of the extract was calculated. The basis of the extract consists of alcohols with the dominance of diatomic; ketones, aldehydes, esters and ethers. Steroid compounds and hydrocarbons account for 4.21 and 1.39 (wt. % of the extract), respectively; there are no glycosides and phenols. The peculiarity of the composition of the extract is the dominance in it of furan and pyran derivatives, substituted by aldehyde, ketone and alcohol groups, as well as nitrogen and sulfur-containing structures such as amines, pyrrolidines, oximes, thiols, which constitute 24.94 (wt.% from extract). Hydrocarbons are represented by: 1,3,5-Cyclohexatrien, Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatrienu 1-Nonadecen, the share of the second of them is 63.31, of the first - 33.09 (wt.% of the amount hydrocarbons). Among the steroid compounds prevail: γ -Sitosterol (40.38); Clorest-5-en-3-ol (3 β)-carbonochloridat (10.90);

Coumarin (10.50) и *Lupeol, trifluoroacetat* (6.65) (wt. % of the amount of steroids). The total content of carboxylic acids is 17, B1 (wt.% of extract) and prevail: *9,12-Octadecanoicacid (Z,Z)-55.05* и *n-Hexadecanoicacid-31,93* (wt.% of the amount of acids). Ketones are derivatives of cyclopentane, furan, and pyran; among aldehydes, the maximum content is: *5-Hydroxymethylfufural* (91.45% by weight of the amount of aldehydes); for ethers, the predominance of ethers is noted: *But-1-ene-3-yne-1-ethoxy 2,7-Octadien, 1-butoxy*. Analysis of the structural-group composition of ethanol extract, taking into account the high content of furan and pyran structures in it, replaced by aldehyde, ketone, lactone and alcohol functional groups; nitrogen-containing components such as amines, thiols, oximes, pyrrolidines, alcohols with the dominance of diatomic, steroid compounds suggest that they determine the pharmacological action of *Orchis maculate*.

Keywords: *Orchis maculate*, ethanol extract, chromato-mass spectrometry.

Цель исследования – детальное изучение особенностей структурной организации соединений, определяющих химический состав органического вещества ятрышника пятнистого, на примере его этанольного экстракта, с использованием хромато-масс-спектрометрии, расширение набор индивидуальных соединений, в добавление к известным в научной литературе, рассчитать структурно-групповой состав экстракта, с целью определения количественного соотношения различных групп компонентов, получить их масс-спектры и структурные формулы; сделать предположение о направленности фармакологического действия препаратов ятрышника пятнистого с учётом особенностей структуры соединений его органического вещества.

Лекарственным сырьём являлись корни-клубни, собираемые после цветения ятрышника пятнистого. В высушенном виде они называются салепом. Химический состав клубней (салепы) ятрышника пятнистого определяется содержанием слизи, основу которой определяет высокомолекулярный полисахарид маннан, гидролизующийся до маннозы, а также декстрины, крахмал, белковые вещества, горечи, пентозаны, метилпентозаны, сахара, эфирное масло, минеральные соли [1-10].

Ятрышник проявляет противовоспалительное, спазмолитическое, мочегонное, общеукрепляющее, тонизирующее, вяжущее, сильное обволакивающее, кроветворное, иммуномодулирующее действие; регулирует углеводный, водно-солевой обмены, функциональное состояние мужских половых желёз [1-10].

Объектом исследования являлся этанольный экстракт клубней (салепы) ятрышника пятнистого, полученный исчерпывающей экстракцией сырья этанолом с массовой 95% в аппарате Сосклета.

Экстракт освобождался от этанола в вакуумном роторном испарителе модели *RE-52AA Rotary Evaporator*, остаток взвешивался и его химический состав изучался хромато-масс-спектрометрией.

Условия были следующими: газовый хроматограф *GC-2010*, соединённый 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* (30м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280°C, 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°C, соответственно, *электронная ионизация (ЭИ)*, диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма экстракта приведена на рис. 1.



Рис. 1. Хроматограмма

Качественный состав и количественное содержание идентифицированных соединений даны в табл. 1.

Список соединений

| № | Retention time | Area % | Compound Name |
|----|----------------|--------|---|
| 1 | 7.206 | 0.07 | <i>But-1-ene-3-yne, 1-ethoxy-</i> |
| 2 | 7.420 | 1.20 | <i>Ethanamine, 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-</i> |
| 3 | 7.863 | 0.38 | <i>Ethoxy(dimethyl)isopropylsilane</i> |
| 4 | 8.020 | 0.64 | <i>2,2-Dimethylpropanoic anhydride</i> |
| 5 | 8.505 | 0.14 | <i>Cyclobutanethiol</i> |
| 6 | 8.858 | 0.92 | <i>1,2-Cyclopentanedione</i> |
| 7 | 9.951 | 0.08 | <i>2-Furanmethanol, 5-methyl-</i> |
| 8 | 10.147 | 0.39 | <i>2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-</i> |
| 9 | 10.318 | 0.26 | <i>Hexanoic acid, 2-oxo-, methyl ester</i> |
| 10 | 10.575 | 0.25 | <i>2-Methylbutanoic anhydride</i> |
| 11 | 10.787 | 0.93 | <i>2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one</i> |
| 12 | 11.092 | 0.09 | <i>Furan, 2-pentyl-</i> |
| 13 | 11.600 | 0.24 | <i>2H-Pyran-2,6(3H)-dione</i> |
| 14 | 12.040 | 0.53 | <i>3-Butene-1,2-diol</i> |
| 15 | 13.019 | 0.67 | <i>Hydroxyproline</i> |
| 16 | 13.202 | 0.46 | <i>1,3,5-Cycloheptatriene</i> |
| 17 | 13.358 | 0.39 | <i>Cyclobutanecarboxylic acid, heptyl ester</i> |
| 18 | 13.856 | 0.26 | <i>(+)-N(2)-Ethyl-4-methyl-1,2-pentanediamine</i> |
| 19 | 14.248 | 1.16 | <i>Cyclohexane, ethoxy-</i> |
| 20 | 14.697 | 0.54 | <i>Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid isobutyl-amide</i> |
| 21 | 15.086 | 2.01 | <i>Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-</i> |
| 22 | 15.752 | 0.55 | <i>Maltol</i> |
| 23 | 17.344 | 2.13 | <i>4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-</i> |
| 24 | 17.668 | 3.41 | <i>2-Butenedioic acid, 2-methyl-, (E)-</i> |
| 25 | 20.138 | 2.02 | <i>Pyrrolidin-1-acetic acid</i> |
| 26 | 23.093 | 14.66 | <i>5-Hydroxymethylfurfural</i> |
| 27 | 24.408 | 1.29 | <i>Dimethyl dl-malate</i> |
| 28 | 27.984 | 4.31 | <i>2,7-Octadiene, 1-butoxy-</i> |
| 29 | 28.575 | 1.23 | <i>Pentanedioic acid, 2,2-dimethyl-, bis(1-methylpropyl) ester</i> |
| 30 | 30.552 | 0.25 | <i>1,3-Dioxolane, 4-(1-methylethyl)-2-pentadecyl-</i> |
| 31 | 30.967 | 0.37 | <i>2-Hydroxy-3-methylsuccinic acid</i> |
| 32 | 31.622 | 7.36 | <i>Benzenemethanol, 4-hydroxy-</i> |
| 33 | 32.893 | 0.98 | <i>Benzaldehyde, 4-hydroxy-</i> |
| 34 | 33.910 | 0.44 | <i>Coumarin</i> |
| 35 | 36.932 | 16.77 | <i>1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-</i> |
| 36 | 45.056 | 13.47 | <i>3-Deoxy-d-mannoic lactone</i> |
| 37 | 64.660 | 3.73 | <i>n-Hexadecanoic acid</i> |
| 38 | 68.553 | 0.96 | <i>Tyrosine</i> |
| 39 | 72.443 | 6.43 | <i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i> |
| 40 | 72.759 | 0.88 | <i>Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatriene</i> |
| 41 | 74.242 | 0.26 | <i>Octadecanoic acid</i> |
| 42 | 76.040 | 0.19 | <i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i> |
| 43 | 82.760 | 0.11 | <i>S-[2-[N,N-Dimethylamino]ethyl]N,N-dimethylcarbamoyl thiocarbohydroximate</i> |
| 44 | 83.473 | 0.22 | <i>Glycidyl palmitate</i> |
| 45 | 92.136 | 0.05 | <i>1-Nonadecene</i> |
| 46 | 95.252 | 0.21 | <i>Carbamic acid, 2-(dimethylamino)ethyl ester</i> |
| 47 | 98.577 | 0.34 | <i>Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester</i> |
| 48 | 99.035 | 0.05 | <i>Phthalic acid, bis(2-pentyl) ester</i> |
| 49 | 102.269 | 0.15 | <i>Cyclododecasiloxane, eicosamethyl-</i> |
| 50 | 105.554 | 1.78 | <i>(7R,8R)-cis-anti-cis-Tricyclo[7.3.0.0(2,6)]dodecane-7,8-diol</i> |
| 51 | 110.704 | 0.07 | <i>1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(.+/-)-</i> |
| 52 | 115.080 | 0.30 | <i>1-Nonadecene</i> |

| | | | |
|----|---------|------|--|
| 53 | 122.329 | 0.20 | <i>Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane</i> |
| 54 | 125.252 | 0.39 | <i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i> |
| 55 | 126.970 | 0.46 | <i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i> |
| 56 | 131.545 | 0.06 | <i>Thujopsene-(12)</i> |
| 57 | 151.992 | 1.70 | <i>.gamma.-Sitosterol</i> |
| 58 | 162.831 | 0.28 | <i>Lupeol, trifluoroacetate</i> |
| 59 | 164.795 | 0.09 | <i>Cholesta-3,5-dien-7-one</i> |
| 60 | 171.600 | 0.24 | <i>.gamma.-Sitostenone</i> |

Данные табл. 1. использованы для расчёта структурно-группового состава экстракта.

В основе структурной организации различных по природе соединений этанольного экстракта лежат фуран, пиран, цикло-, бицикло- и трициклоалканы, пергидронафталины, бензолные циклы, замещённые альдегидными (*2-Furan carboxaldehyd, 5-Hydroxymethylfurfural*), спиртовыми (*2-Furanmethanol, 5-methyl, Benzenemethanol*) и кетонными группами (*2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H) furan-3-one, 2H-Pyran-2,6 (3H)-dien, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*).

Характерной особенностью соединений экстракта также является высокое содержание в них азота и серы. На долю азот-серусодержащих структур приходится 22,94 (мас.% от экстракта). Азот находится в форме аминов (*Cyclohexanamin, N-3-butenyl-N-methyl, (+/-N(Z)-Ethyl-4-methyl-1,2-pentanediamin, Tyrosin*), пирролидин (*Pyrrolidin-N-acetic acid*); азота и серы одновременно в составе одного соединения (*S-[2-[N,N-Dimethylamino]ethyl, N,N-dimethylcarbamothio-carbohydroximat*), нитросоединения (*1,3-Propanediol, -2-(hydroxymethyl)-2-nitro; Cyclobutanethiol*).

Среди спиртов доминируют двухатомные представители (*1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro; 3-butene-1,2-diol(IR,BR)-cis-anti-c-s-Tricyclo [7.3.0.0(2,6)] dodecane-7,8-diol*]; меньше содержание одноатомных (*2-Furanmethanol, 5-methyl, Benzenemethanol, 4-hydroxy; 1,6,10,14,18,22-5-Tetracosahexaen-3-ol,2,6,10,15,19,23-hexamethyl-(all-E)-(./+/-.)*).

Стероидные соединения – производные циклопентапергидрофенантрена; среди них весьма большое содержание (мас.% от суммы стерина): *γ-Sitosterol (40,38); Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.β)-carbonochloridota (10,90); Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.β) (9,30); Lupeol, trifluoroacetata (6,65); γ-Sitostenona (5,70)*.

Углеводороды, на долю которых в экстракте приходится 1,39% представлены: *1,3,5-Cycloheptatrien (0,46)-4,6,9-Nonadecatrien (0,88) и 1-Nonadecen (0,05)*. Среди карбоновых кислот значительно содержание *9,12- Octadecadienoic acid (Z,Z)*, что составляет 55, 05 (мас.% от сумы кислот); также высока доля *n-Hexadecanoic acid (C₁₀)-31,93%*; присутствуют: *2,2-Dimethylpropanoic anhydride* и *2-Methylbutanoic anhydride, Octadecanoic acid (C₁₈)*. Общее содержание карбоновых кислот 17,11 (мас.% от экстракта). В составе эфиров преобладают простые эфиры типа: *But-1-ene-3-yne-1-ethoxy, Cyclohexane, ethoxy, 2,7-Octadiene, 1-butoxy*.

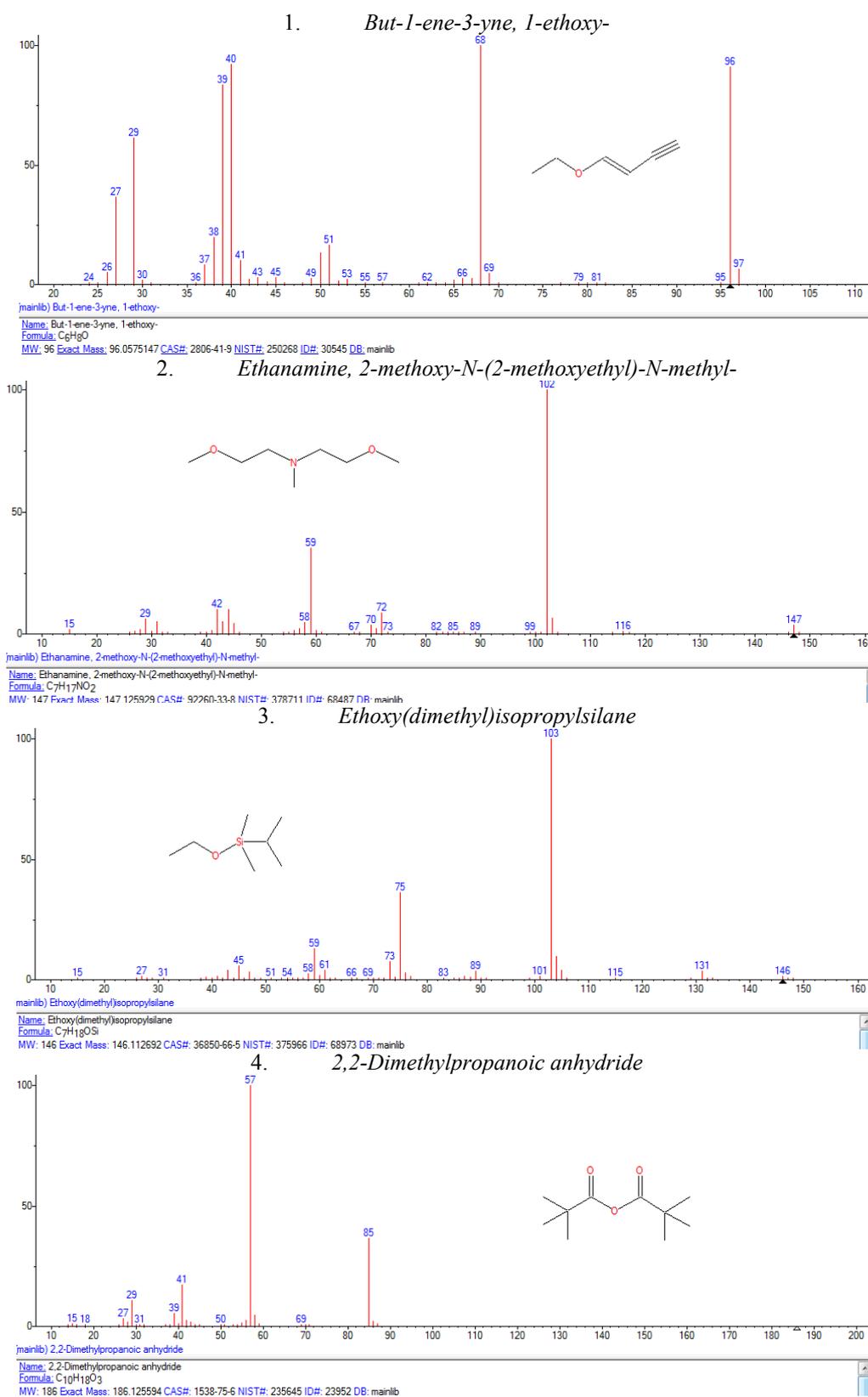
Как показано выше альдегиды, спирты и кетоны являются производными фурана, пирана, бензола, циклоалканов.

Приведённый перечень соединений, особенности их структурной организации, наличие в них различных функциональных групп позволяет сделать вывод о достаточно сложном химическом составе органического вещества ятрышника пятнистого, а, следовательно, и о специфичности его фармакологического действия. Однозначно можно констатировать, что направление фармакологического действия изученного лекарственного растения в значительной степени определяется доминированием в его органическом веществе структур фурана, пирана, циклопентанпергидрофенантрена, би- и трициклов, аренов, замещённых альдегидными, кетонными, спиртовыми, простыми и сложноэфирными, карбоксильными функциональными группами. Несомненно, велика роль различных по структуре азот- и серусодержащих соединений, стероидов, кумаринов.

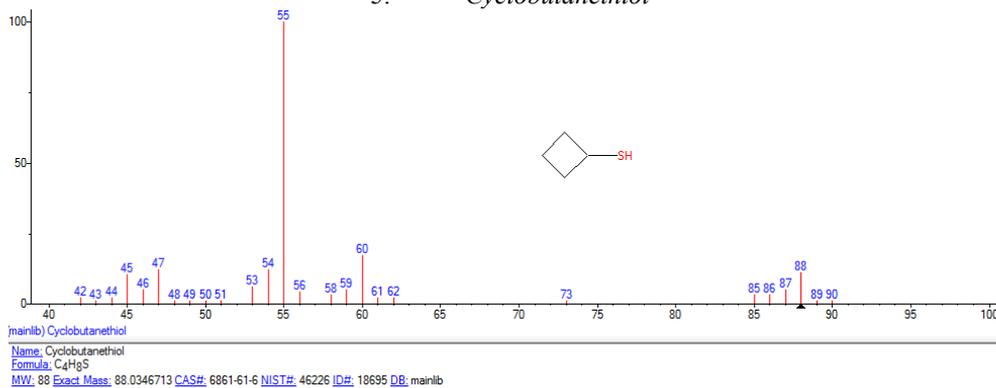
Стероидное ядро присутствует в половых и надпочечниковых гормонах, желчных кислотах, холестерине у человека и животных. Стероиды участвуют в построении внутренних мембран клеток и в тех или иных количествах (от доли процента до 2-3% и более) и сочетаниях имеются во всех растениях, грибах, дрожжах. Большинство стероидов в разных положениях молекулы присоединяют гидроксил, образуя стероидные спирты - стеролы (фитостеролы) – *γ-Sitosterol*; кетонные группы – *Sitostenon*, которые идентифицированы в этанольном экстракте ятрышника пятнистого, присутствием которых можно объяснить иммуномодулирующее действие его препаратов, а также функциональное состояние мужских половых желёз [1-10]. Кумарины, обнаруженные в экстракте, отвечают за спазмолитическое, антикоагулянтное, фотосенсибилизирующее, противоопухолевое действие, особенно в сочетании со стероидными соединениями, альдегидами и кетонами. Высокоизбирательным фармакологическим действием обладают азот- и

серусодержащие соединения, значительные количества которых, различных по структуре, обнаружены в экстракте ятрышника пятнистого.

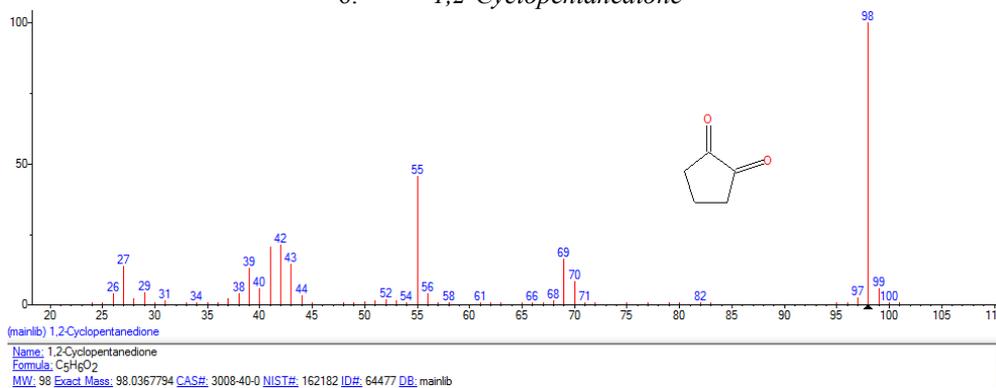
Масс-спектры и структурные формулы соединений этанольного экстракта ятрышника пятнистого приведены на рис. 2.



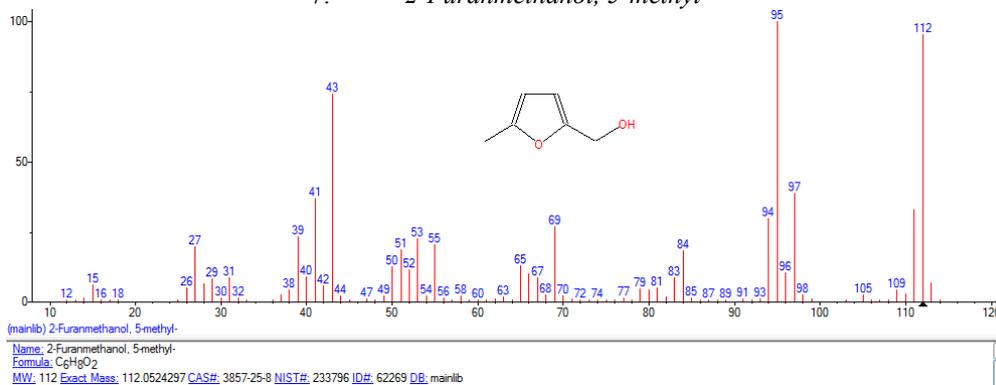
5. Cyclobutanethiol



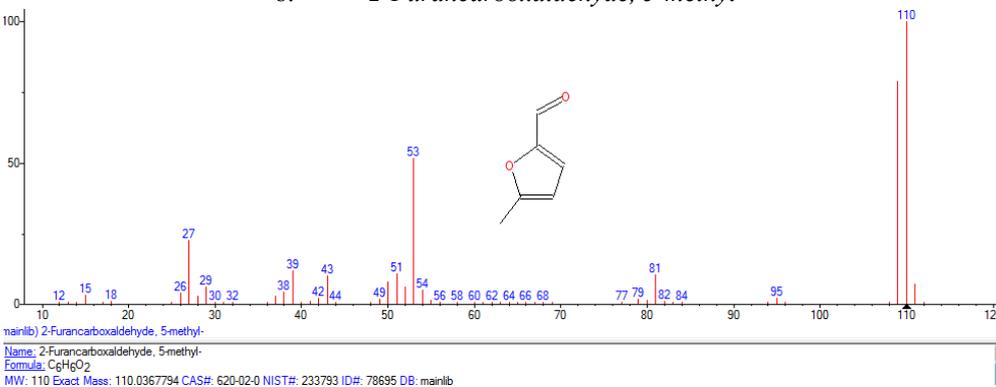
6. 1,2-Cyclopentanedione

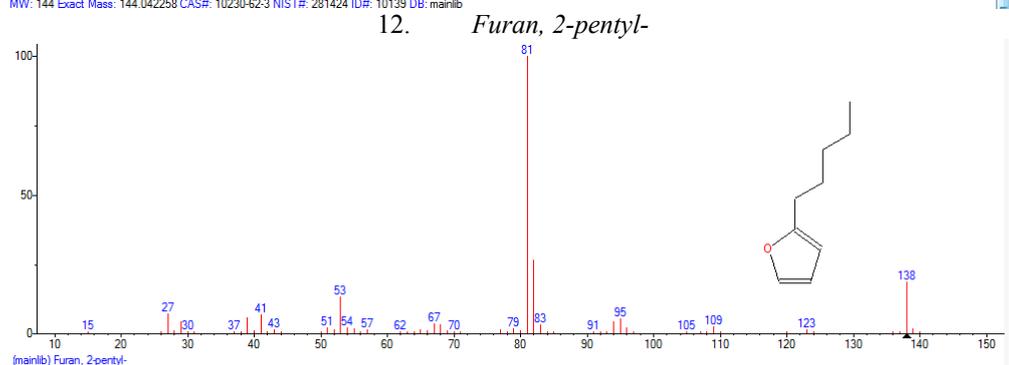
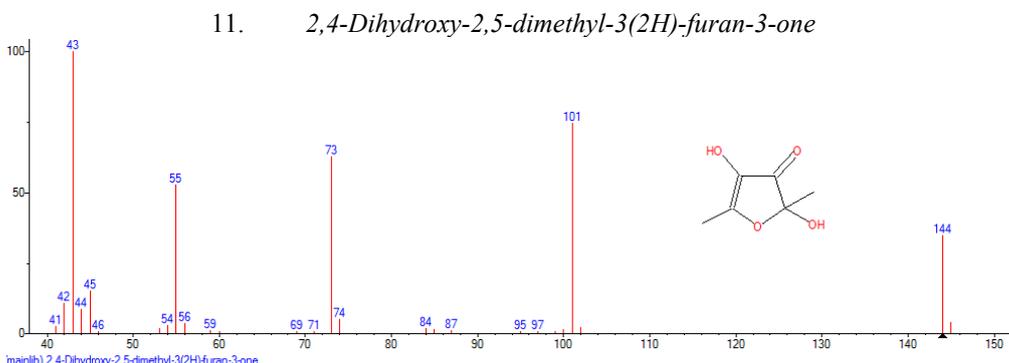
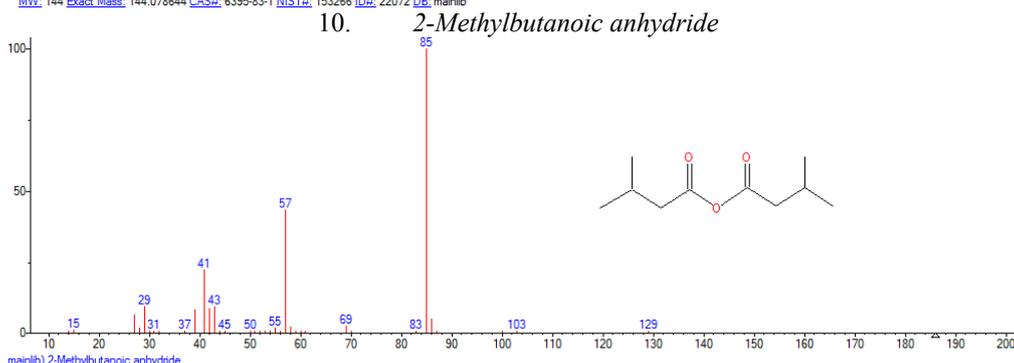
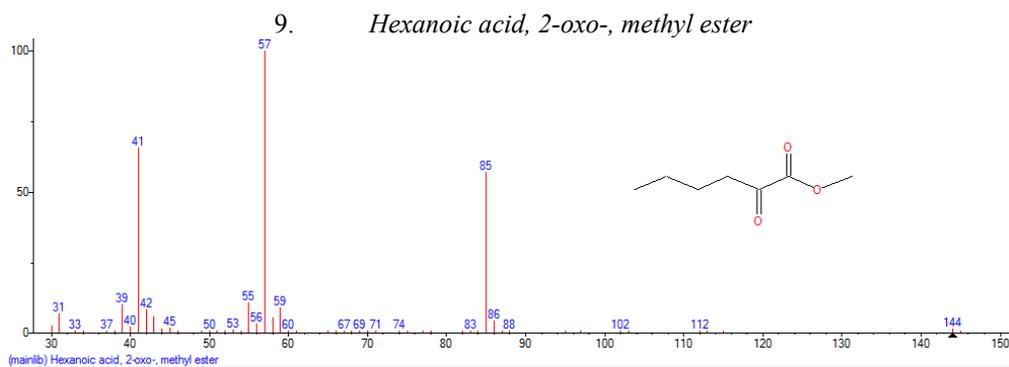


7. 2-Furanmethanol, 5-methyl-

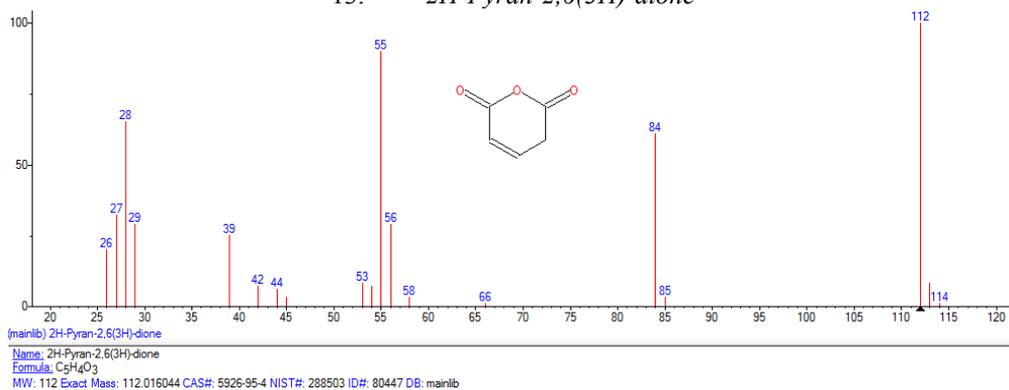


8. 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-

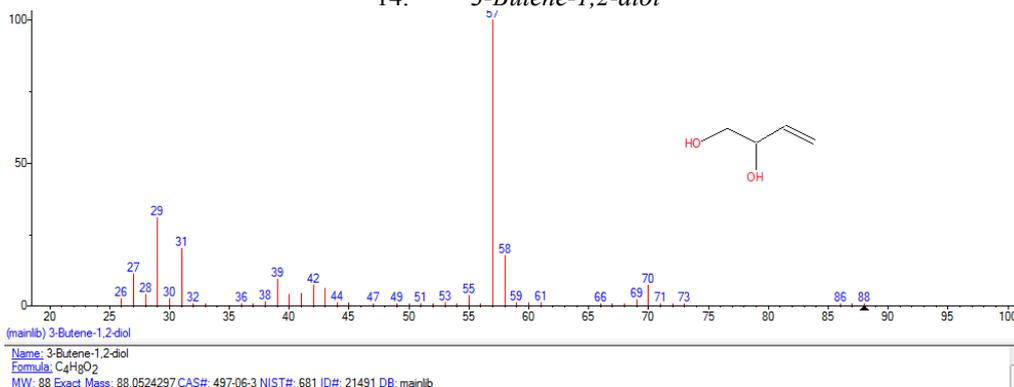




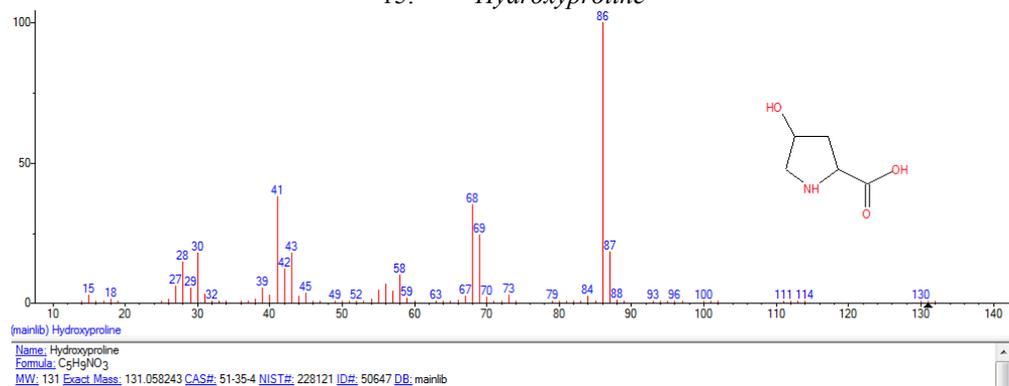
13. 2H-Pyran-2,6(3H)-dione



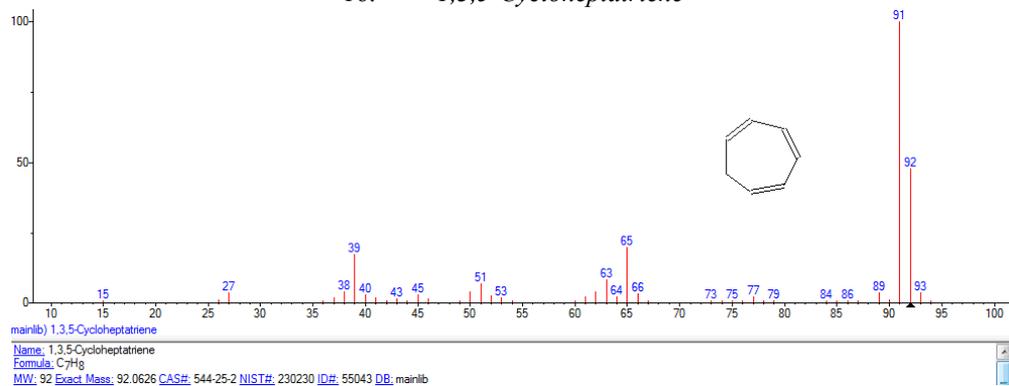
14. 3-Butene-1,2-diol



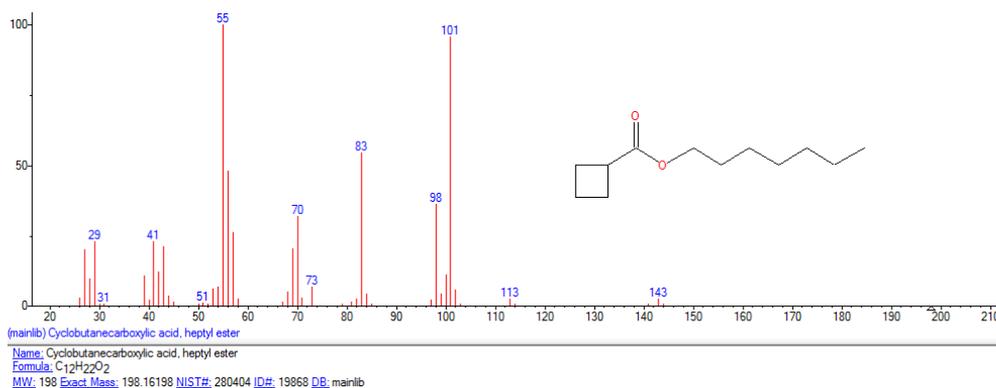
15. Hydroxyproline



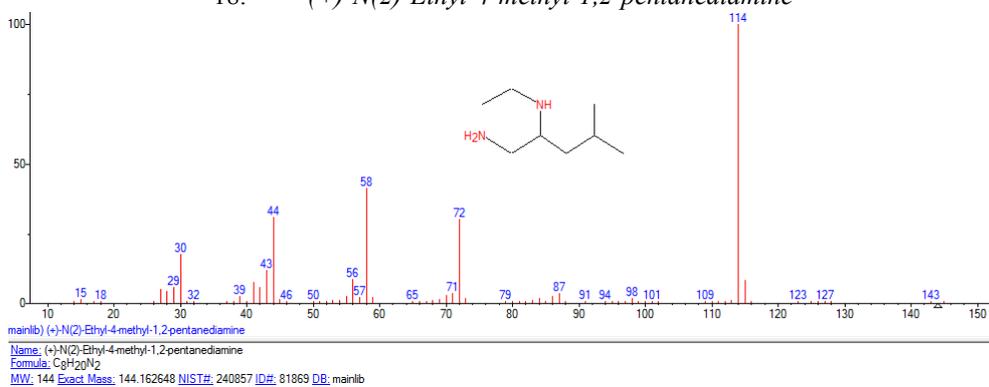
16. 1,3,5-Cycloheptatriene



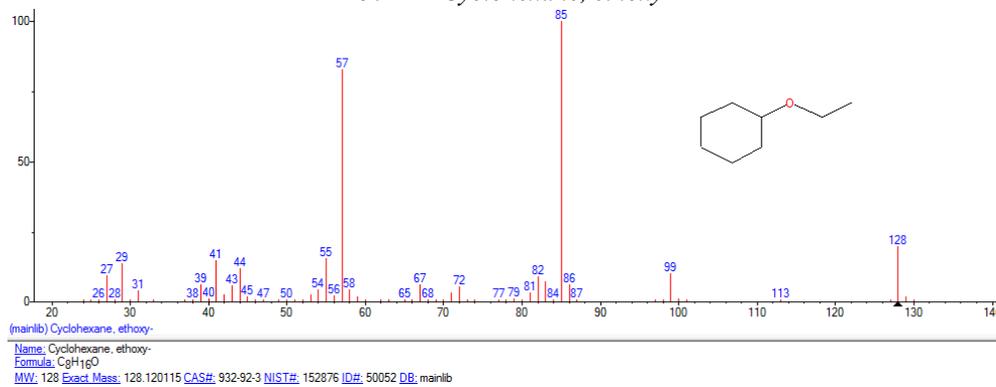
17. Cyclobutanecarboxylic acid, heptyl ester



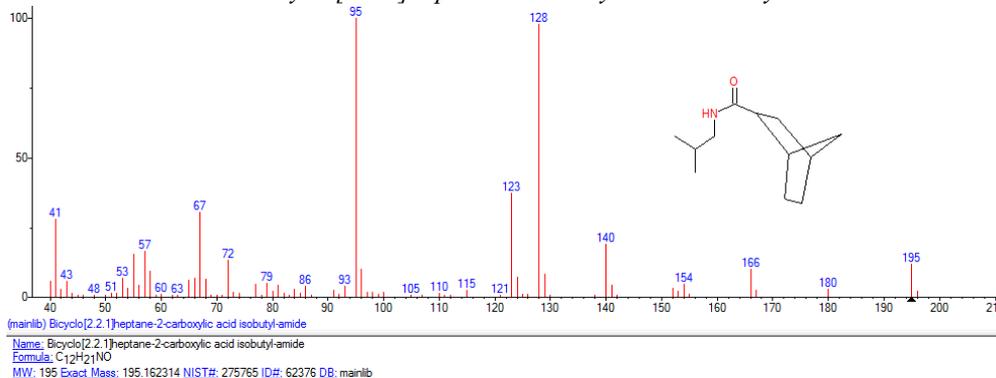
18. (+)-N(2)-Ethyl-4-methyl-1,2-pentanediamine



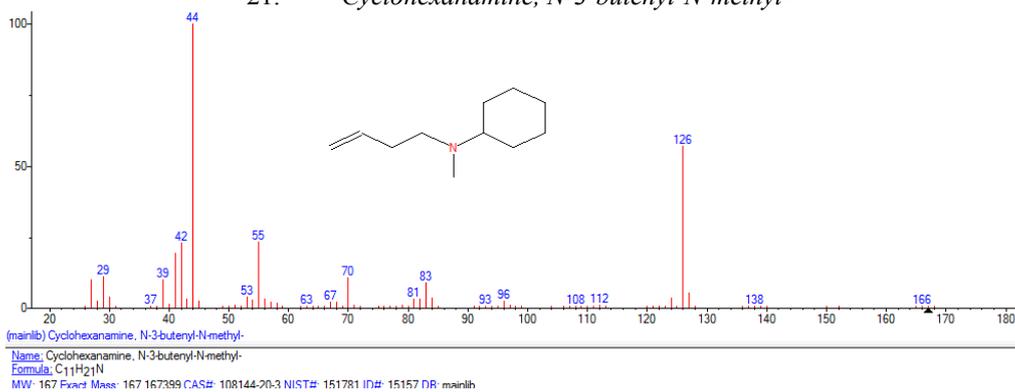
19. Cyclohexane, ethoxy-



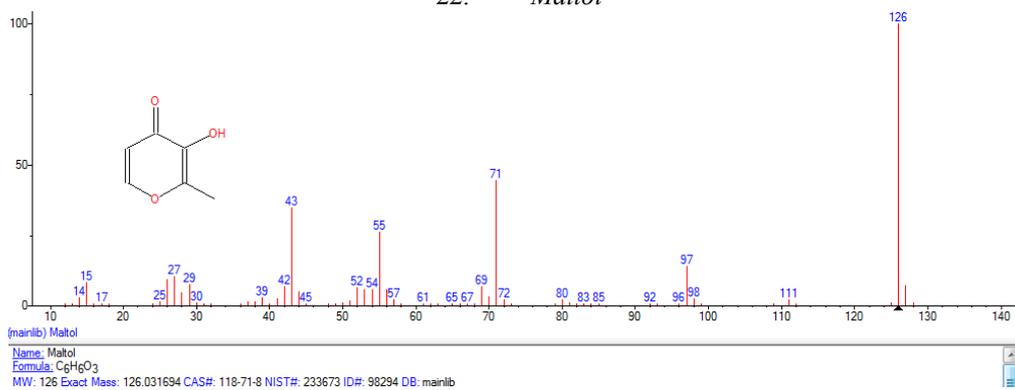
20. Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid isobutyl-amide



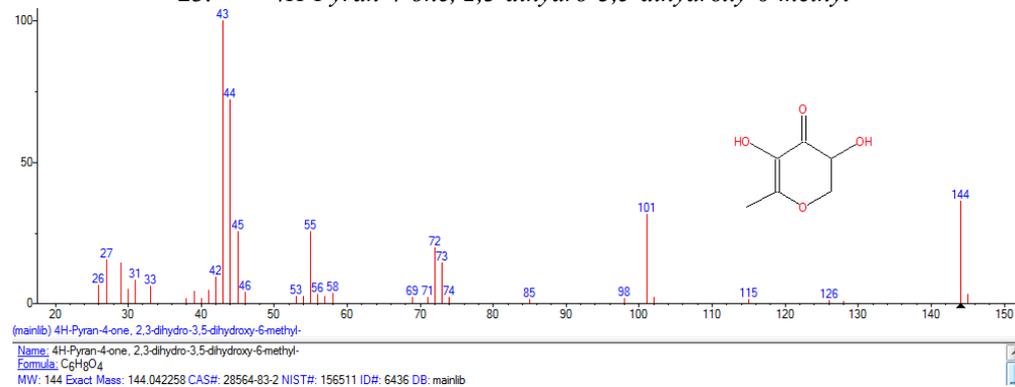
21. Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-



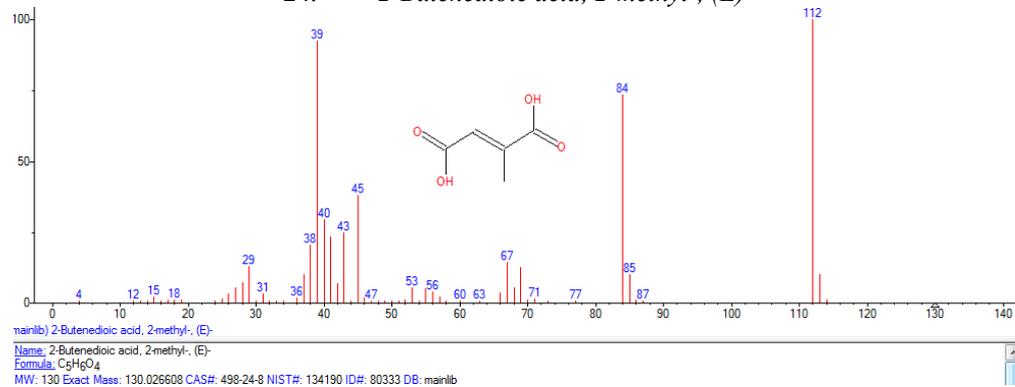
22. Maltol

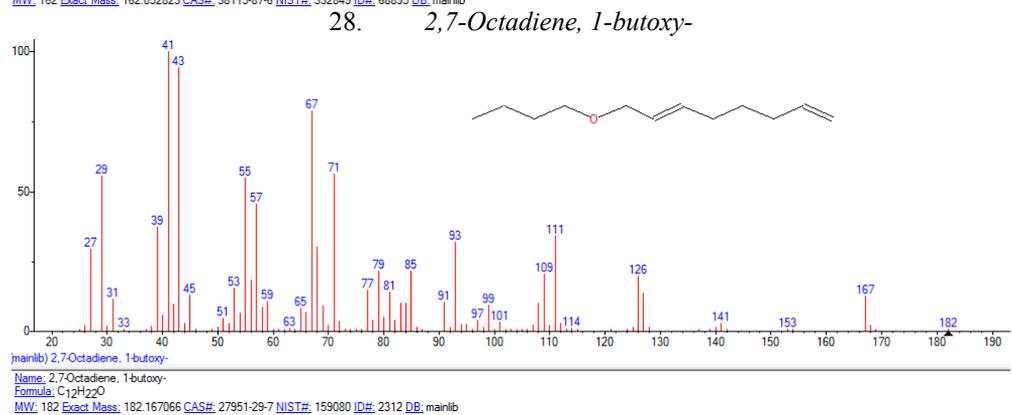
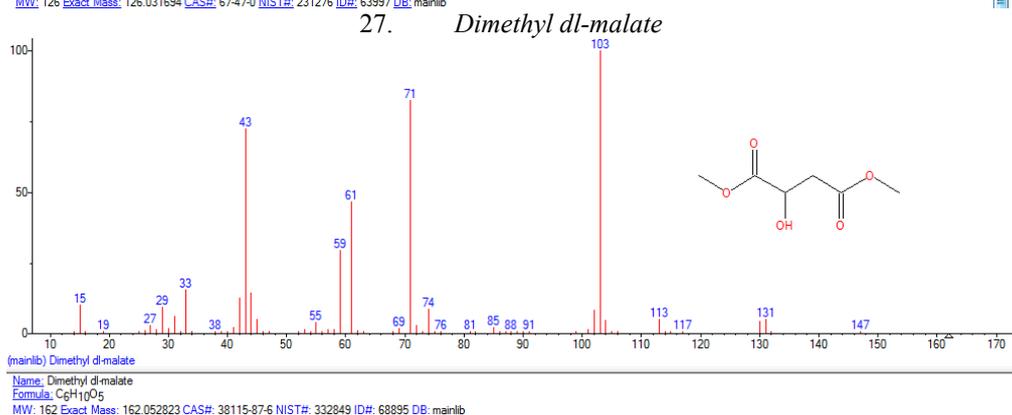
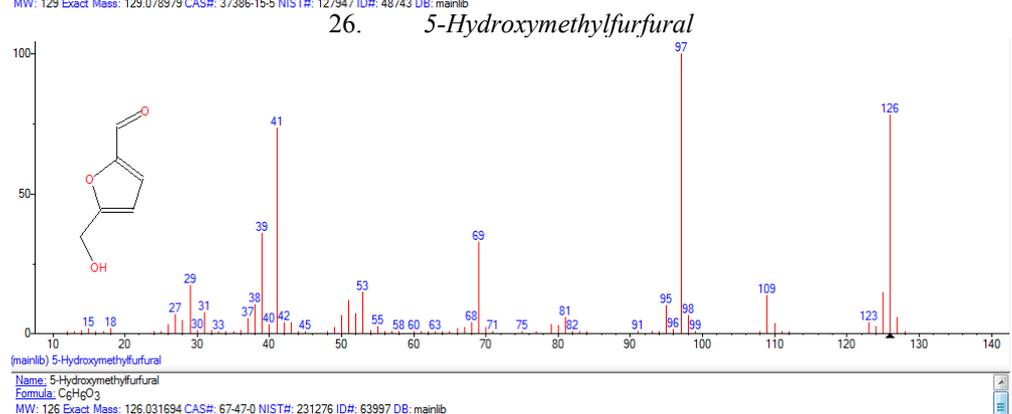
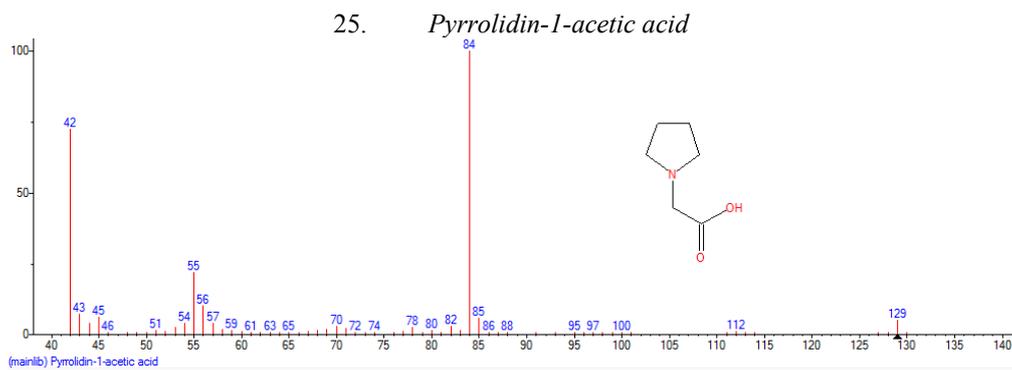


23. 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-

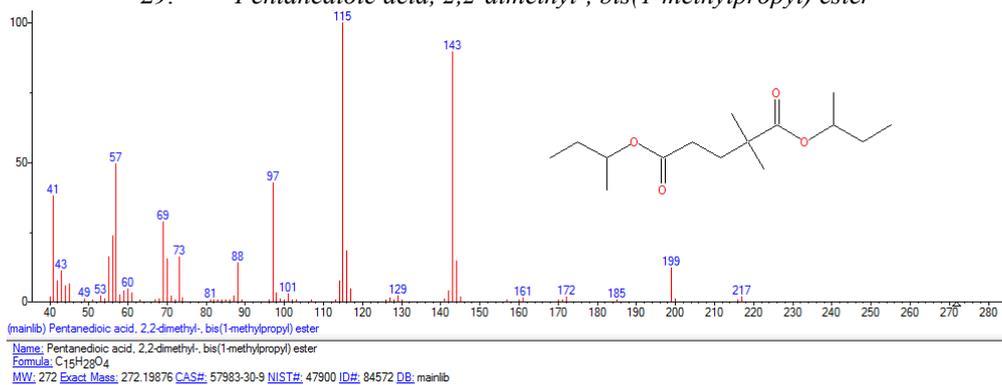


24. 2-Butenedioic acid, 2-methyl-, (E)-

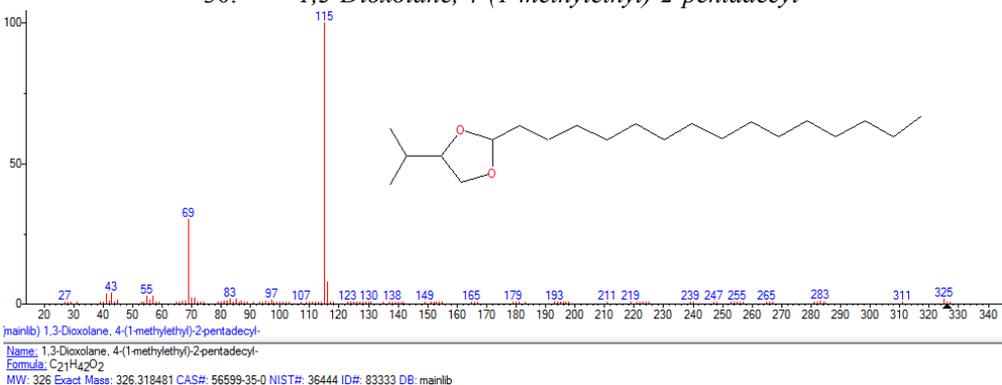




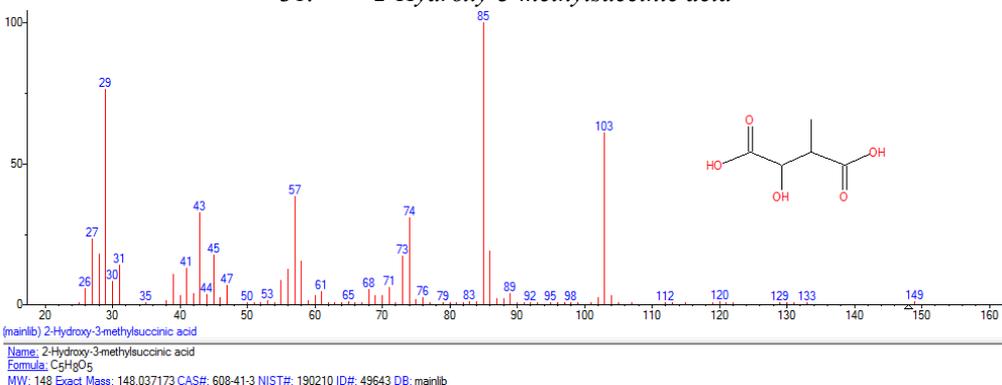
29. *Pentanedioic acid, 2,2-dimethyl-, bis(1-methylpropyl) ester*



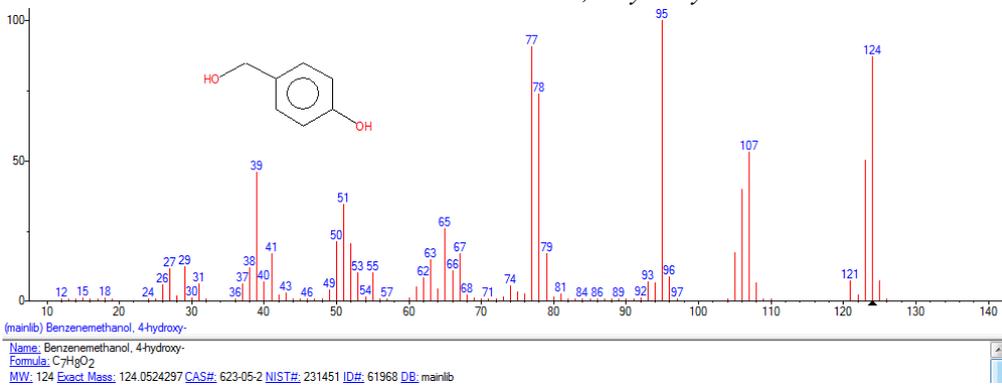
30. *1,3-Dioxolane, 4-(1-methylethyl)-2-pentadecyl-*



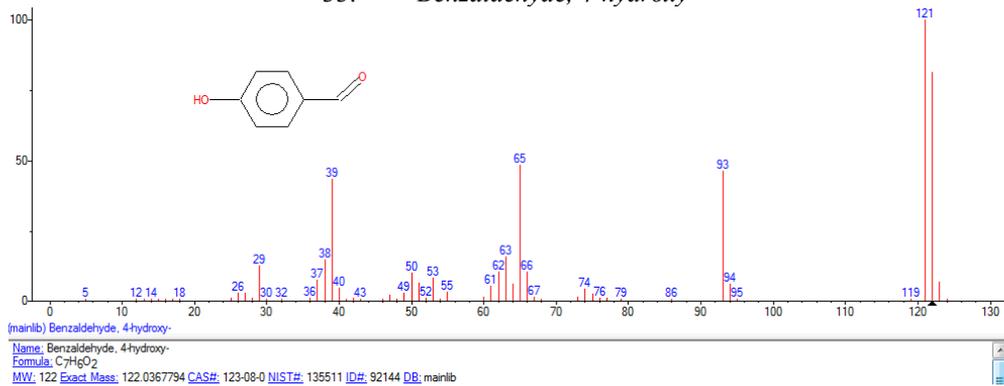
31. *2-Hydroxy-3-methylsuccinic acid*



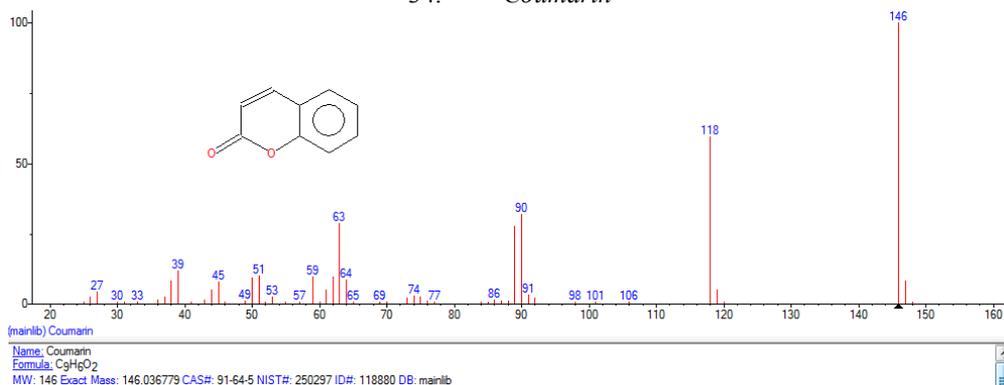
32. *Benzenemethanol, 4-hydroxy-*



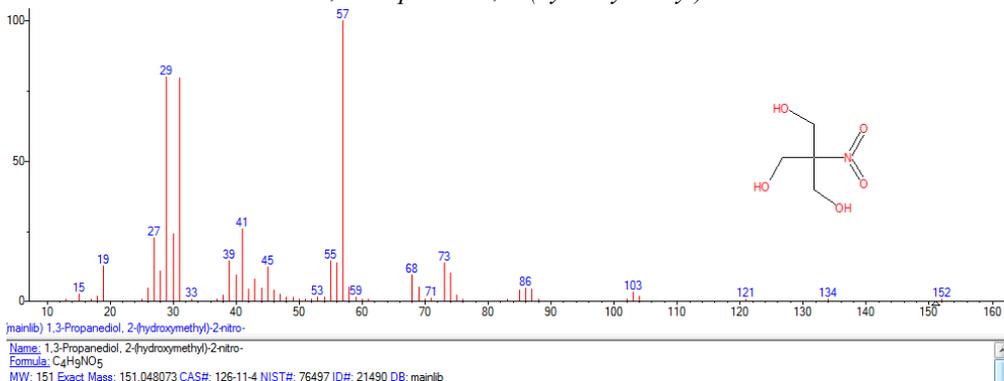
33. Benzaldehyde, 4-hydroxy-



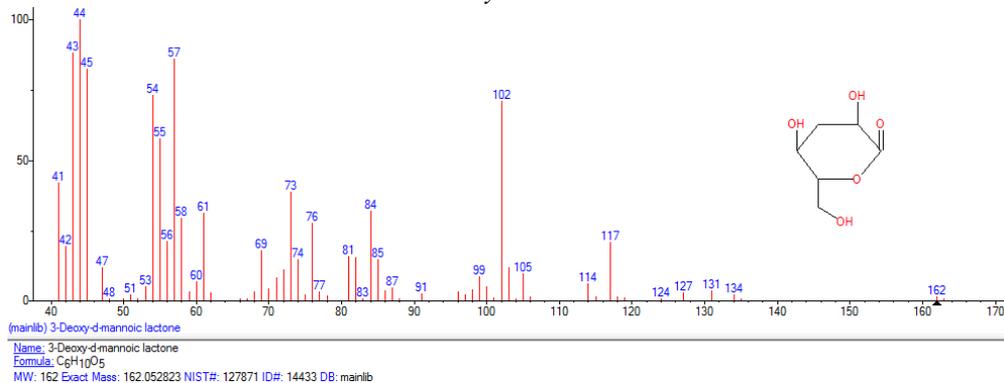
34. Coumarin



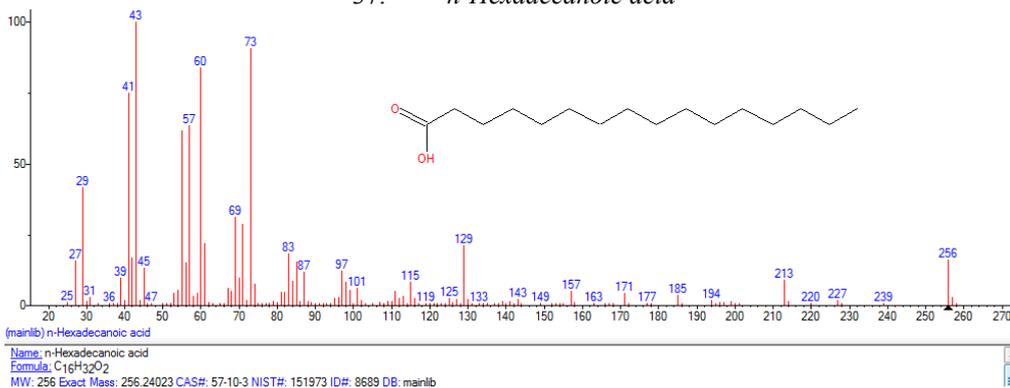
35. 1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-



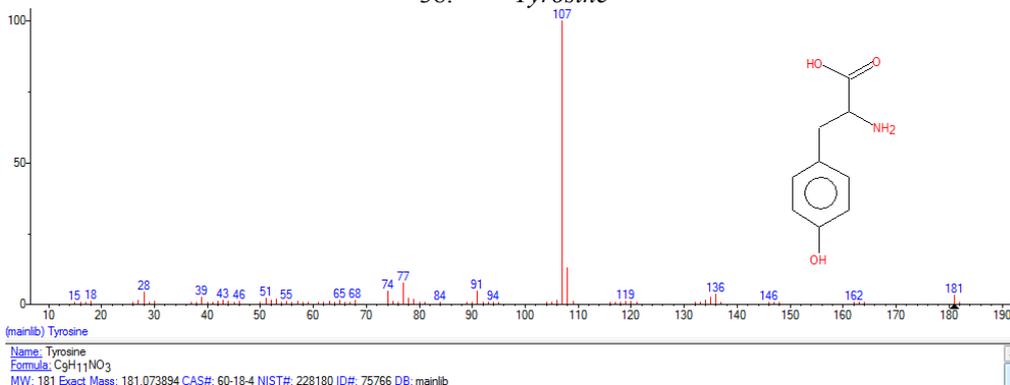
36. 3-Deoxy-d-mannonic lactone



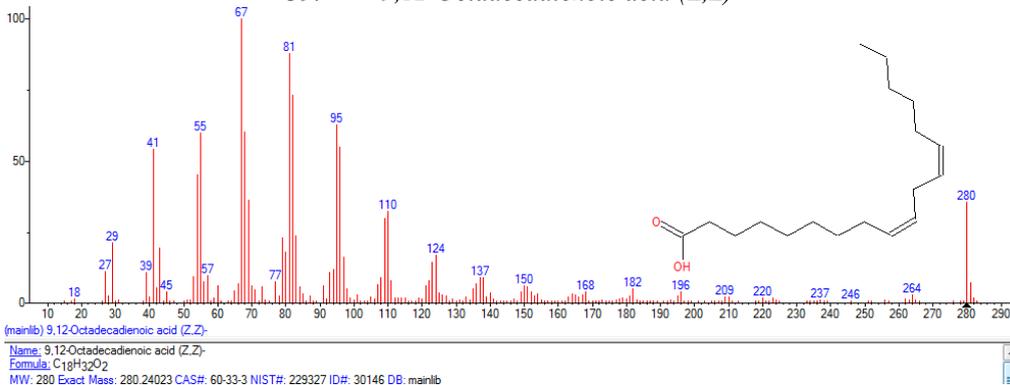
37. *n*-Hexadecanoic acid



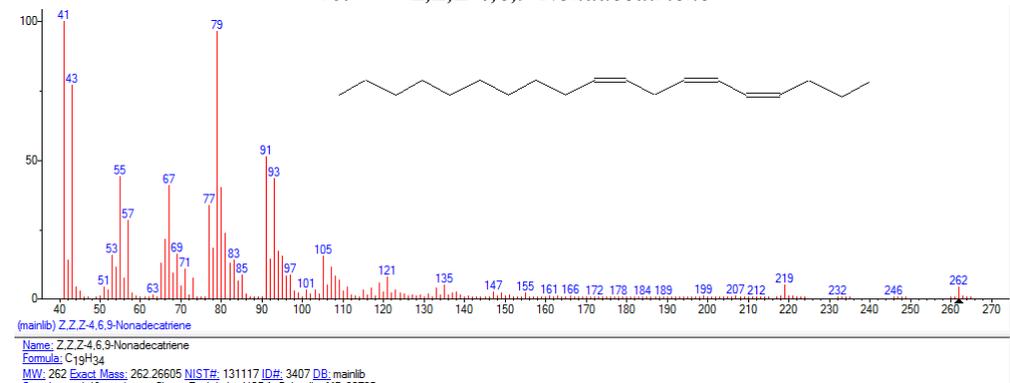
38. Tyrosine



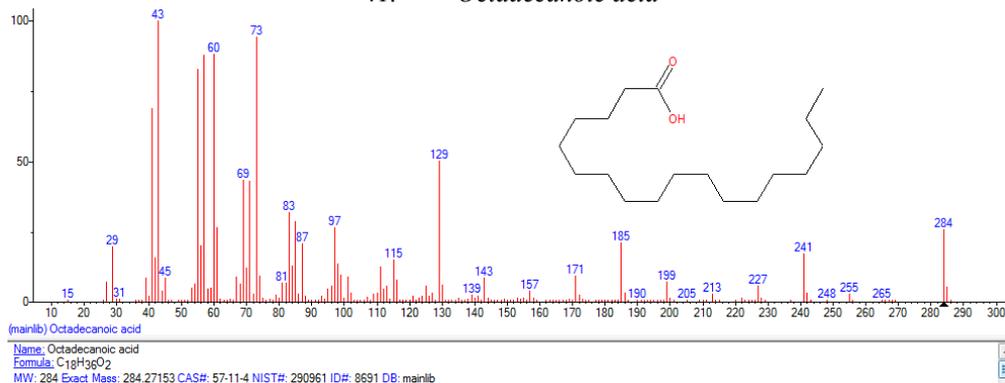
39. 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-



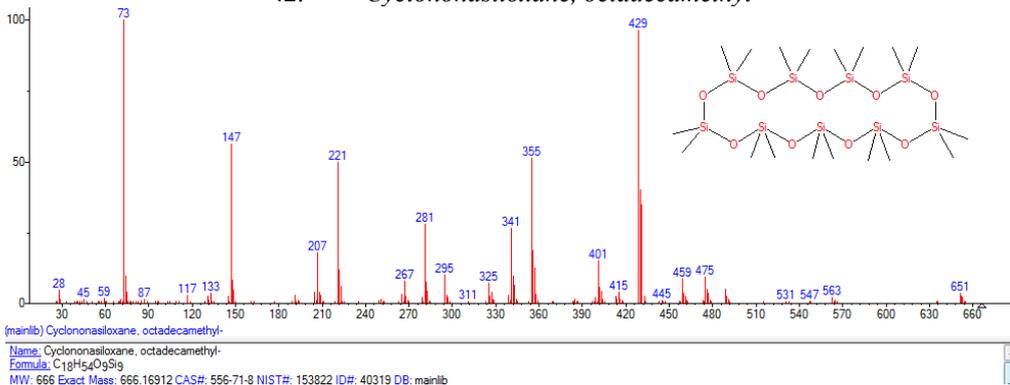
40. Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatriene



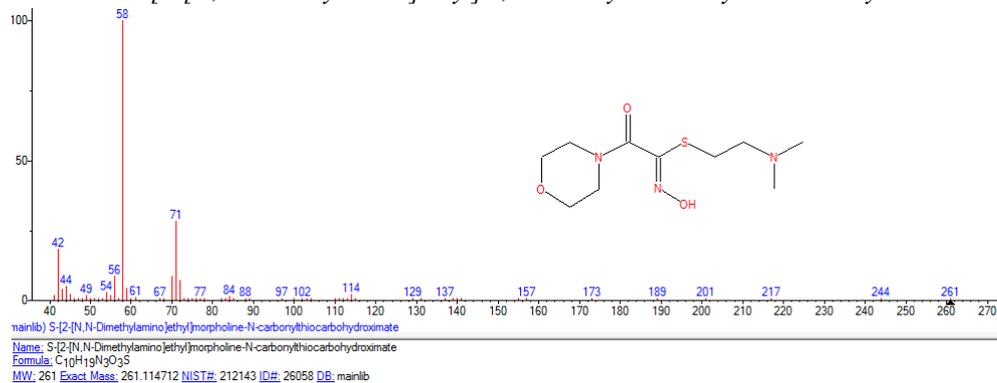
41. *Octadecanoic acid*



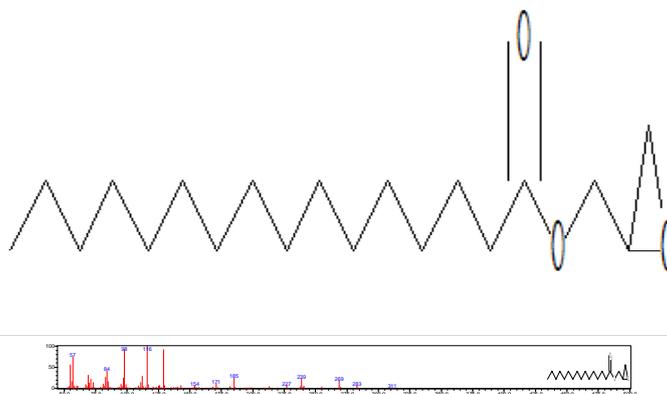
42. *Cyclonasiloxane, octadecamethyl-*

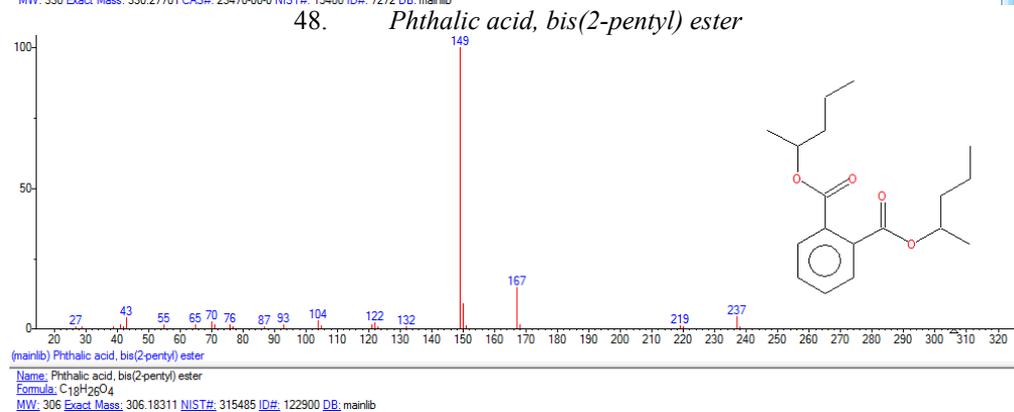
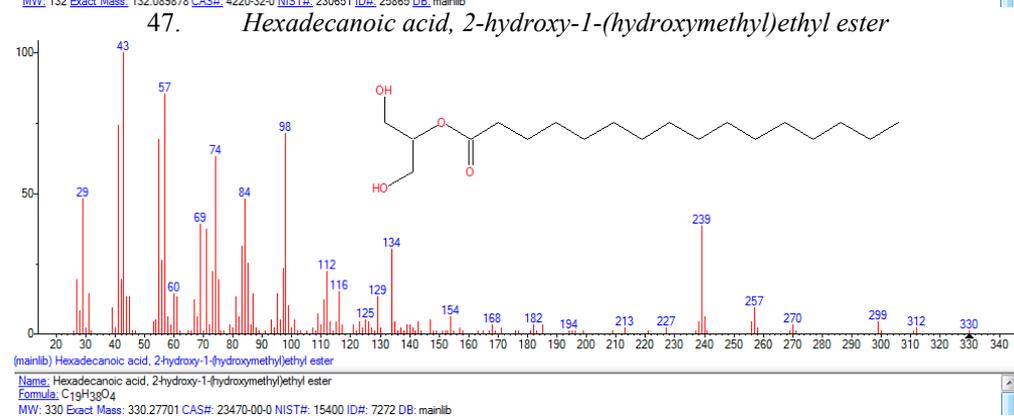
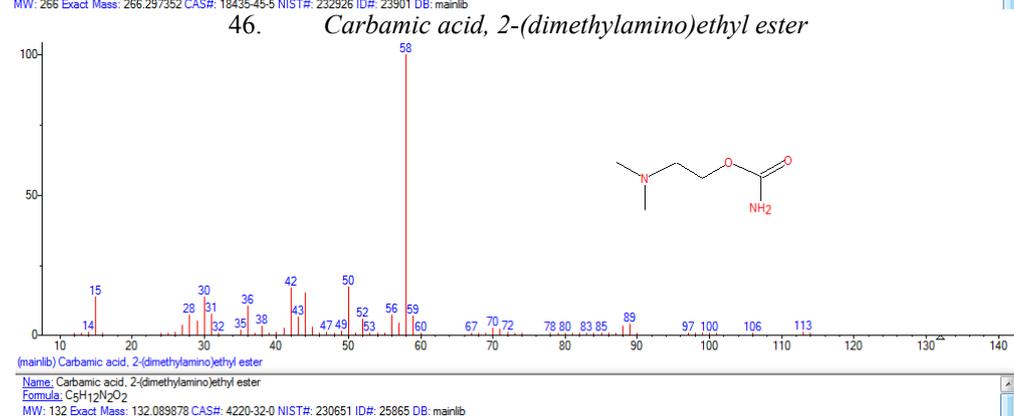
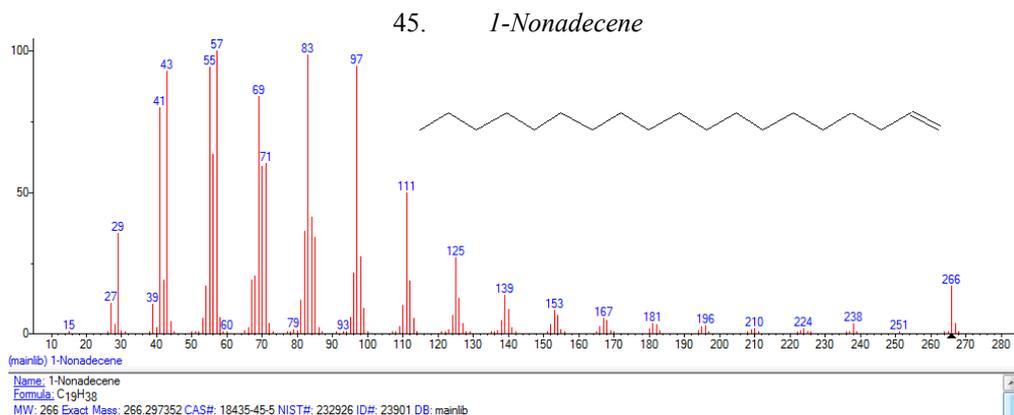


43. *S-[2-[N,N-Dimethylamino]ethyl]N,N-dimethylcarbamoyl thiocarbohydroximate*

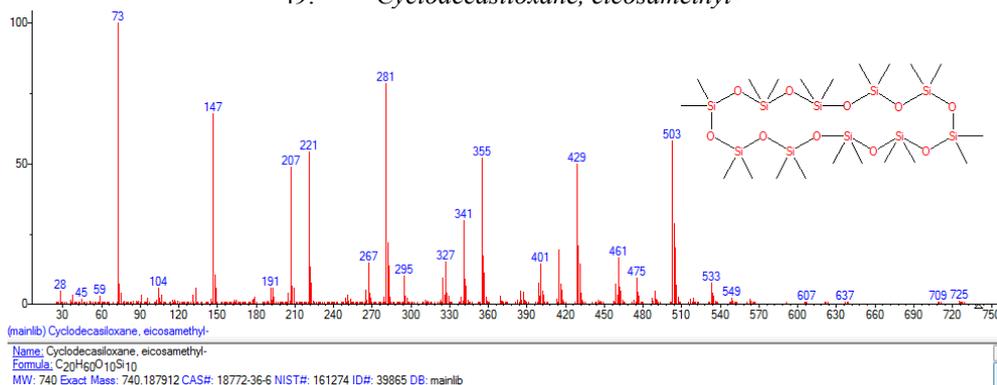


44. *Glycidyl palmitate*

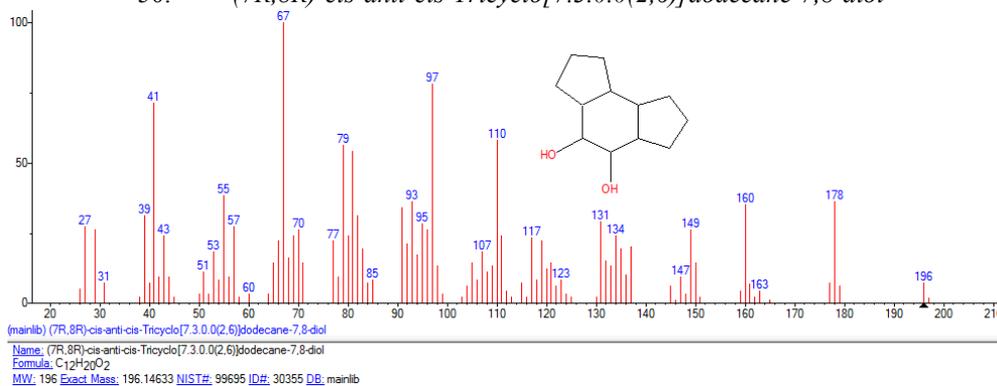




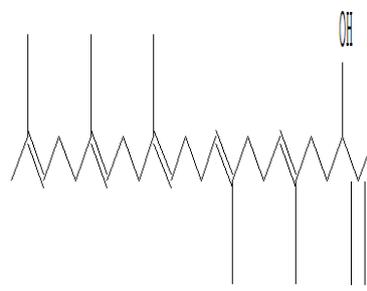
49. Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-



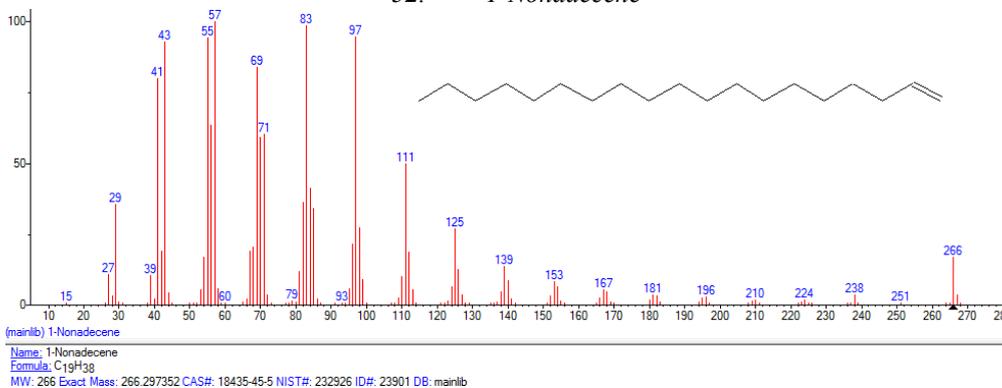
50. (7R,8R)-cis-anti-cis-Tricyclo[7.3.0.0(2,6)]dodecane-7,8-diol

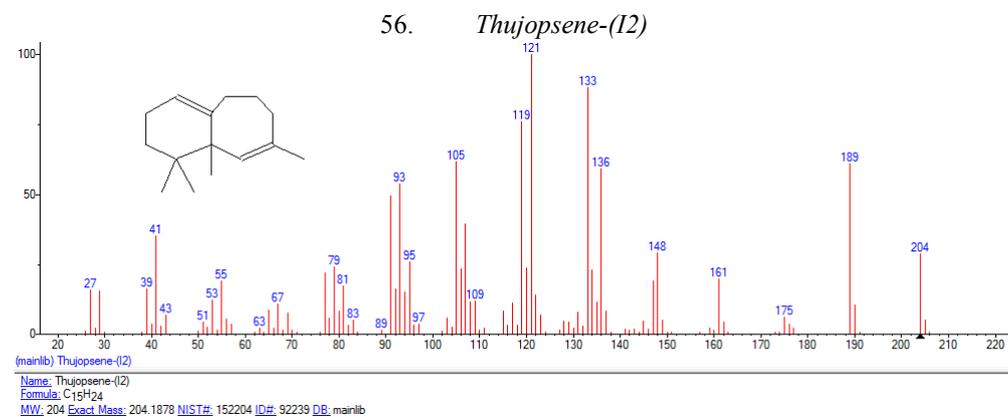
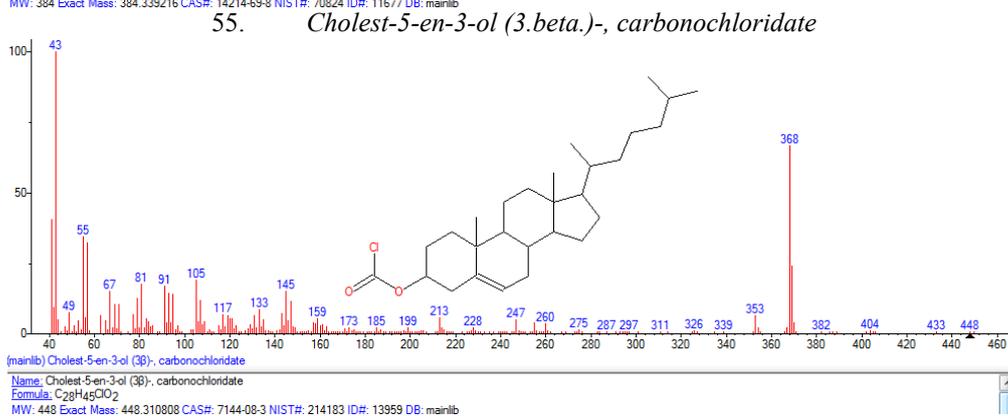
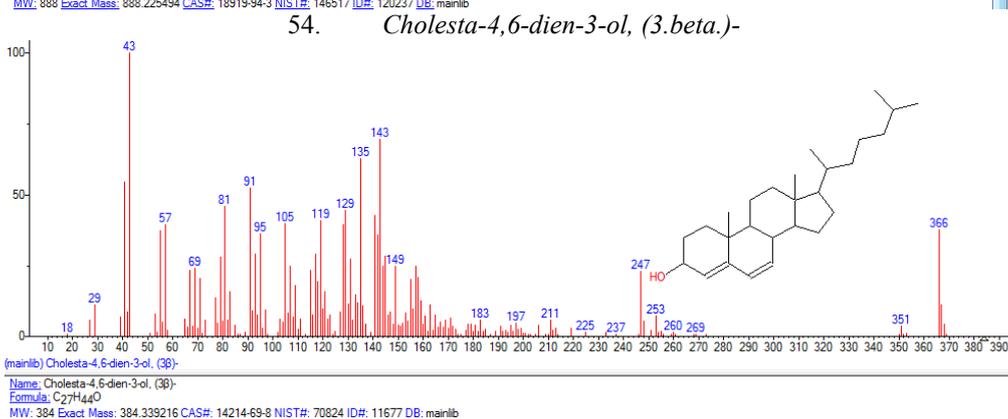
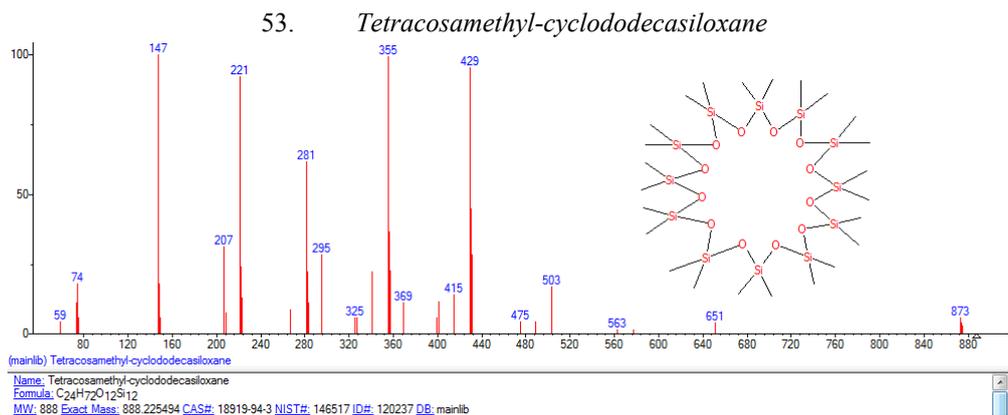


51. 1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(+/-)-



52. 1-Nonadecene





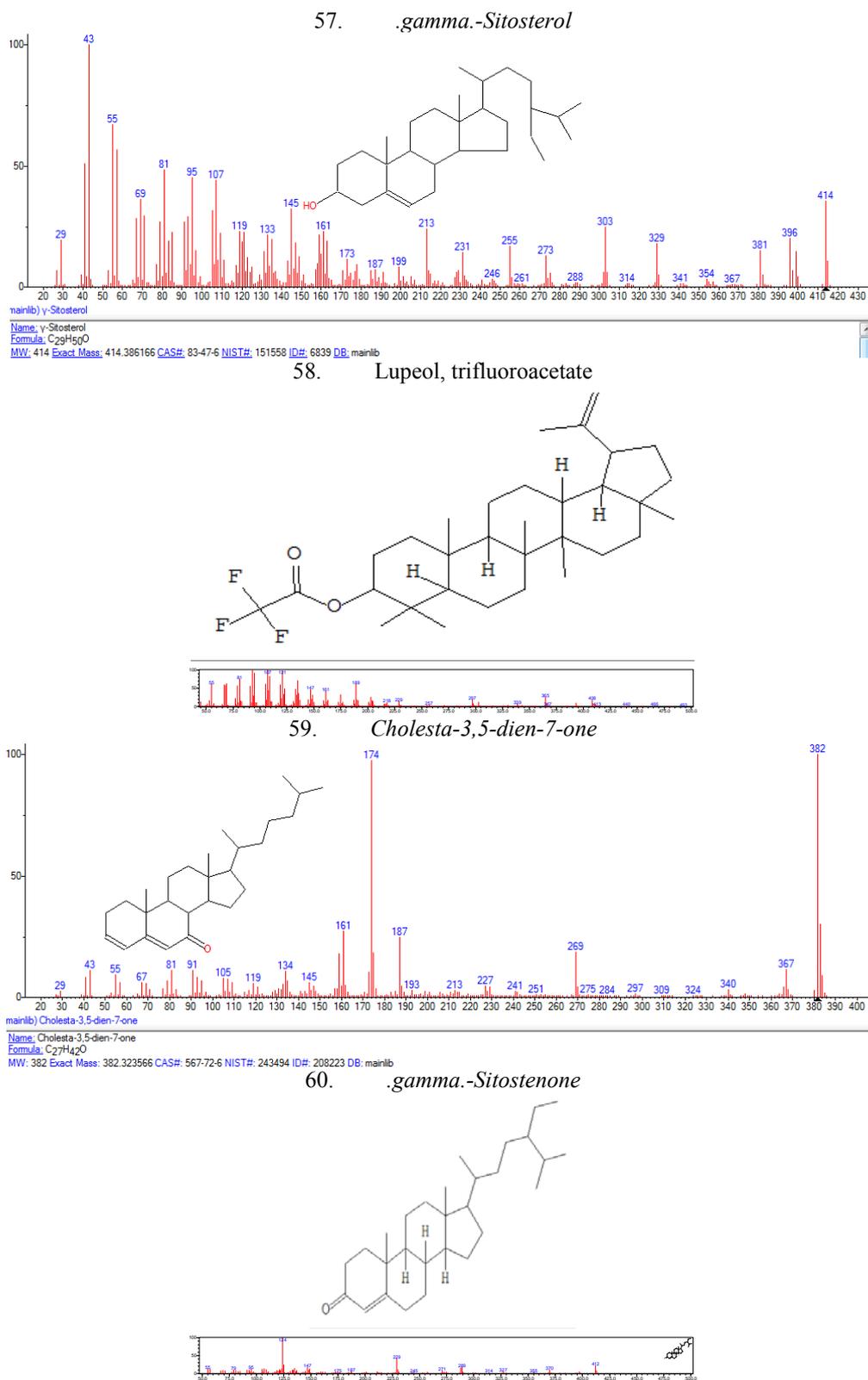


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений вещества ятрышника пятнистого

Заключение. Впервые подробно изучен химический состав органического вещества ятрышника пятнистого методом хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать в его этанольном экстракте 60 индивидуальных соединения, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы.

Установлены особенности структурной организации соединений, которые включают в себя фрагменты фурана, пирана, би- и трицикланов, аренов, замещённых альдегидными, кетонными, спиртовыми, простыми и сложноэфирными функциональными группами. Значительна доля различных по природе азот- и серусодержащих соединений, практически отсутствуют фенолы и гликозиды. Стероидные соединения представлены производными циклопентанопергидрофенантрена со спиртовыми и кетонными группами.

Сделаны некоторые выводы о существенной роли производных фурана, пирана, а также азот- и серусодержащих структур в формировании направленности фармакологического действия препаратов на основе ятрышника пятнистого.

Литература

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с.
2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.: ил.
3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с.
4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с.
5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с.: ил.
6. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.: илл.
7. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с.
8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 283 с.
9. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с.
10. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с.

References

1. Balickij KP, Koroncova AP. Lekarstvennye rastenija i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.
2. 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.
3. Georgievskij VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologicheski aktivnye veshhestva lekarstvennyh rastenij [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.
4. Gorjaev MI, Sharipova FS. Rastenija, obladajushhie protivopuholevoj aktivnost'ju [Plants with antitumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.
5. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]. OAO Izd-vo «Medicina»; 2005. Russian.
6. Novejšhaja jenciklopedija domashnej mediciny [The latest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.
7. Popov AP. Lekarstvennye rastenija v narodnoj medicine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.
8. Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal herbal remedies]. Moscow: GJeOTAR-MED; 2002. Russian.
9. Seredin RM, Sokolov D. Lekarstvennye rastenija i ih primenenie [Medicinal plants and their use]. Stavropol'; 1973. Russian.
10. Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Healing herbs]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадартцев А.А., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Платонов В.В., Дунаева И.В. Хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта ятрышника пятнистого (*orchismaculatel*, семейство орхидных) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-1.pdf> (дата обращения: 01.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16354.*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Platonov VV, Dunaeva IV. Hromato-mass-spektrometrija jetanol'nogo jekstrakta jatryshnika pjatnistogo (*orchismaculatel*, semejstvo orhidnyh) [Chromato-mass spectrometry of orchis maculata ethanol extract (*orchismaculatel*, orchid family)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 01];1 [about 20 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16354.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
(обзор литературы)

С.В. МОСКВИН*, Н.И. ЧЕРНОВА**

*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
ул. Студенческая, д. 40, г. Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

**Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
ул. Делегатская, д.20, стр.1, г. Москва, 127473, Россия, e-mail: d.chernova@mail.ru

Аннотация. Распространенность и разнообразие клинических форм герпесвирусных инфекций, а также недостаточная эффективность существующих методов лечения определяет актуальность проблемы. Краткий обзор литературы демонстрирует успешное применение лазерной терапии при лечении больных, как минимум, половиной из восьми известных вирусов герпеса, опасных для человека. Присутствует понимание перспектив развития метода и оптимизации методологических подходов к лечению. Сделан вывод о необходимости сочетанного использования лазерного освечения и противовирусных препаратов, а также двух вариантов лазерной терапии: непосредственное воздействие на очаги поражения, и системно, через внутривенное лазерное освечение крови с комбинированным использованием лазерного излучения ультрафиолетового (365-405 нм) и зеленого (525 нм) спектров.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, урогенитальный тракт, лазерная терапия

LASER THERAPY FOR HERPES VIRUS INFECTIONS
(literature review)

S.V. MOSKVIN*, N.I. CHERNOVA**

*FSBI "State Scientific Center for Laser Medicine named after O.K. Skobelkin of the FMBA Russia",
Studencheskaya Str., 40, Moscow, 121165, Russia, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

**Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Delegatskaya Str., 20, b. 1, Moscow, 127473, Russia, e-mail: d.chernova@mail.ru

Abstract. The prevalence and diversity of clinical forms of herpes virus infections, as well as the lack of effectiveness of existing methods of treatment determines the relevance of the problem. A brief review of the literature demonstrates the successful use of laser therapy in the treatment of patients with at least half of the eight known herpes viruses that are dangerous to humans. There is an understanding of the prospects for the development of the method and the optimization of methodological approaches to treatment. The authors conclude about the need for combined use of laser blood screening and antiviral drugs, as well as two options for laser therapy: direct effects on the lesions, and systemically, through intravenous laser blood screening with combined use of ultraviolet (365-405 nm) and green (525 nm) laser radiation spectra.

Keywords: herpes virus infection, urogenital tract, laser therapy

Среди более чем 100 известных нам герпесвирусов (*Herpesviridae*), только 8 из них могут заразить человека [7, 84] (представлены обозначения, используемые как в российской, так и англоязычной научной литературе):

– *α-герпесвирусы*: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, ВПГ-2; HSV-1, HSV-2), вирус ветряной оспы (ВВО, ВПГ-3; HSV-3) или вирус *Varicella Zoster* (VZV, HSV-3);

– *β-герпесвирусы*: цитомегаловирус (ЦМВ, ВПГ-5; CMV, HSV-5), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6; HHV-6), ВГЧ-7 (HHV-7);

– *γ-герпесвирусы*: вирус Эпштейна–Барра (ВГЧ-4; EBV, HSV-4) и ВГЧ-8 (HHV-8).

По данным ВОЗ, около 90% населения земного шара инфицированы одним или несколькими видами герпесвирусов. Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте, после чего вирусы переходят в латентное состояние, которое характеризуется отсутствием вирусной репликации и экспрессией вирусных белков. Реактивация герпесвирусов из латентной формы происходит на фоне транзиторных (инфекция, неблагоприятные факторы внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные нарушения и др.) или стойких (первичные или вторичные иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия) иммунодефицитных состояний. Врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными ВПГ 1 и 2 типа и ВВО (ветряная оспа, опоясывающий лишай), для которых разработаны и стандартизированы методы диагностики и терапии, к эффективности которой есть вопросы.

Для β - и γ -герпесвирусов пока не разработаны четкие методы и стандарты их лечения, что создает определенные трудности в ведении таких пациентов [55].

Патогенез *герпесвирусной инфекции* (ГВИ) крайне сложен и недостаточно изучен, приобретенный иммунитет не развивается, механизмы формирования иммунного ответа на герпесвирусную инфекцию исключительно многогранные, с многоуровневыми взаимоотношениями между иммунокомпетентными клетками, цитокинами, рецепторами и т. д. [7].

Вирусные цервициты и вагиниты являются причиной частых обращений больных к врачам с жалобами на дискомфорт, обусловленный зудом, жжением, обильными выделениями. У мужчин ЦМВ в органах репродуктивной системы в большинстве случаев никак не проявляется, речь идет о бессимптомном течении. Данные литературы свидетельствуют о том, что наиболее тяжелое течение *ЦМВ-инфекции* (ЦМВИ) наблюдается у женщин, проблема лечения которых остается по-прежнему актуальной. Несмотря на достаточно большой арсенал методов, добиться устойчивой ремиссии заболевания удастся далеко не во всех случаях [46].

В настоящее время наиболее изученными и эффективными средствами лечения инфекций, вызванных вирусами герпесгруппы, являются ациклические нуклеозиды. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму – ацикловиртрифосфат, который конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК, следовательно, к блокированию репликации вируса. Однако биодоступность ацикловира составляет 30%, тогда как валацикловир и фамцикловир, обладают большей биодоступностью – 54% и 77% соответственно. В официальной инструкции к ацикловиру, валацикловиру и фамцикловиру показана их избирательная активность *in vitro* в отношении ВПГ, ВВО, вируса Эпштейна–Барра, ЦМВ, а для валацикловира – и в отношении ВГЧ-6 [55]. Основой современной иммунотерапии герпесвирусных инфекций являются препараты интерферонов и иммуноглобулинов. Иммунотерапия не может полностью заменить противовирусную химиотерапию, однако добавление иммунотерапевтических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности [34, 59].

Разработкой новых методов лечения больных ГВИ, в том числе, лазерных терапевтических, занимаются как в России, так и за рубежом, где традиционно в большей степени обращают внимание на изучение механизмов лечебного действия *низкоэнергетического лазерного излучения* (НИЛИ).

Большинство публикаций свидетельствует о положительном воздействии НИЛИ на течение заболеваний, вызванных ВПГ-1, ВПГ-2 и вирусом *Varicella Zoster*, а также при постгерпетической невралгии. Лазерная терапия вызывает укорочение манифестного периода, уменьшение болевого синдрома и зуда, урежение и уменьшение длительности рецидивов, увеличение продолжительности ремиссий, снижение частоты развития и интенсивности постгерпетической невралгии. Тем не менее, доказательств влияния НИЛИ, по крайней мере, для красного и инфракрасного диапазонов (633-1064 нм) непосредственно на вирусы пока не получено. Клинический эффект, вероятнее всего, опосредованный, обусловлен активацией саногенетических процессов в организме больного и в первую очередь, модуляцией работы иммунной системы.

Лазерная терапия (ЛТ) направлена практически на все патогенетические механизмы герпесвирусной инфекции: купируется воспаление, устраняются нарушения микроциркуляции и тканевого метаболизма, обеспечивается анальгетический эффект и др. Благодаря этому ЛТ практически заменяет целый комплекс лекарственных средств или усиливает их действие. Важно, что на фоне лазерного освечивания происходит одновременное ингибирование альтерации (первичной и вторичной на различных стадиях течения заболевания), активация пролиферации с противоотечным эффектом, что в совокупности обеспечивает стимуляцию регенерации и предотвращение образования рубцов (особенно при хроническом язвенном и язвенно-некротическом герпесе). Лазер-индуцированная анальгезия существенно снижает ощущения раздражения, зуда, жжения, набухания и пр. Следует отметить влияние лазерного освечивания на местные и общие механизмы иммунологической защиты организма. Комплекс фундаментальных экспериментальных и клинико-лабораторных исследований позволил выявить весьма высокоэффективный механизм противовирусного действия. НИЛИ стимулирует функции клеточных органелл (митохондрии, лизосомы, рибосомы) и существенно повышает резистентность клеток к воздействию патогенных агентов, включая вирусы. На фоне высокой резистентности клеток, вирус герпеса, даже проникая через клеточную мембрану, не способен перепрограммировать функции клеток органелл и заставить клетку работать на себя; в результате его вирулентность ингибируется и процесс приобретает abortивное течение. С точки зрения профилактики и лечения весьма ценно мощное иммуномодулирующее действие НИЛИ, купирующее явления сенсibilизации, аллергических реакций и иммунодефицитов. Кроме того, НИЛИ наряду с местным (тканевым) оказывает и общее (оздоровительное) воздействие, что весьма важно при осложненном течении заболевания, когда оно сочетается с патологией регулирующих систем и внутренних органов [33].

Герпесвирусная инфекция часто рассматривается офтальмологами, стоматологами, неврологами, педиатрами и др. специалистами, в качестве одного из осложнений по их профилю. При этом чаще всего проблема не рассматривается как комплексная, требующая системного подхода к лечению, а усилия направлены лишь на устранение местных проявлений вирусной активности. Это почти всегда приводит лишь к временному эффекту, а возможности ЛТ не раскрываются в полной мере.

Если посмотреть соответствующие материалы 40-летней давности, то бросается в глаза, что каждая вторая публикация посвящена именно герпетическому стоматиту [21]. Тем не менее, метод локального лазерного освечивания не получил широкого распространения в силу относительно низкой эффективности, хотя его и включают в клинические рекомендации многих стран мира [63]. Непонимание сути методологии ЛТ не позволяют зарубежным коллегам в полной мере реализовать ее возможности. Кроме того, под эффективностью мы все-таки понимаем не временный результат (ликвидацию обострения), но длительное, в течение нескольких лет отсутствие рецидивов хронического заболевания.

На долю кератитов герпетической этиологии приходится до 80% всех воспалительных заболеваний роговицы. В исследовании А.А. Шакарян (1990) [54] приняли участие дети, ранее безуспешно лечившиеся традиционными методами, всего 27 больных в возрасте от 4 до 10 лет с рецидивирующими (17 больных) и первичными (10 больных) процессами. Длительность предшествующего лечения колебалась от 25 дней до 1,5-2,0 мес. Во всех случаях исходно имелось заметное понижение остроты зрения, помутнение роговицы различной интенсивности, ее окрашивание различной формы и площади, раздражение от умеренно выраженной до сильно выраженной. У 10 пациентов к началу ЛТ состояние больного глаза оценивали, как ухудшавшееся от начала заболевания. Освечивание проводили непрерывным НИЛИ красного спектра (длина волны 633 нм) курсами в 4-6 процедур по 20-40 с через день. Освечивали как непосредственно эрозированные участки, так и смежные с ними, а также участки неоваскуляризации. Цикл лечения состоял из 1-2 курсов. После 1-го курса лечения улучшение отметили у 20, окрашивание роговицы сохранилось у 3-х, интенсивность помутнения уменьшилась у 8 детей. Таким образом, присоединение ЛТ к комплексу традиционной терапии герпетических кератитов у детей в сравнительно короткие сроки (12–16 дней) способно заметно повысить эффективность лечения [54].

Целью исследований О.А. Васильевой с соавт. (2004) [2] была разработка комплексной медикаментозно-лазерной методики лечения больных с наиболее часто встречающимися последствиями ГВИ для переднего отдела глаза – конъюнктивита, кератита, кератоиридоциклита, эписклерита. Под наблюдением находились 221 больной (257 глаз) с различными вирусными заболеваниями. В основную группу (143 пациента, 169 глаз) вошли больные, которым провели курс комплексной ЛТ. Контрольную группу составили 78 пациентов (88 глаз), принимавших только медикаментозные препараты. Непрерывным НИЛИ красного спектра (мощность 0,5 мВт, плотность мощности 4-6 мВт/см²) области перилимбальной конъюнктивы, в меридианах 3 и 9 часов в течение 1-10 мин (в зависимости от тяжести воспалительного процесса) ежедневно или через день, а также импульсным инфракрасным НИЛИ (длина волны 890 нм, мощность 3,5-4,5 Вт) на глазницы при закрытых веках, проекции яремной вены с обеих сторон, а также проекции тимуса экспозицией по 30-60 с на каждый регион при частоте следования импульсов 80 и 1500 Гц. Процедуры ЛТ проводили ежедневно или через день по 3-5 мин в зависимости от остроты и тяжести заболевания. Установлено, что комбинированный способ ЛТ достоверно повышал эффективность проводимого лечения при всех нозологических формах, что, в первую очередь, выразилось в виде значительного (в 1,5-3 раза) сокращения сроков лечения и нетрудоспособности больных. Полное клиническое выздоровление в основной группе отмечено в 82% случаев, тогда как в контрольной – лишь в 53%. Частичный эффект наблюдался в 18% случаев в основной группе и в 36% – в контрольной. Необходимо также подчеркнуть, что в контроле у 15% больных при традиционном лечении наблюдались такие осложнения, как переход герпетического конъюнктивита в кератит и в кератоиридоциклит, а при герпетическом кератоиридоциклите – более серьезные осложнения в виде вторичной глаукомы и эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы. В основной же группе осложнений у больных не было. Катамнестический анализ в течение 4 лет показал, что при всех изученных нозологических формах отмечено существенно меньшее (примерно в 2-3,5 раза) количество рецидивов.

ЛТ давно и успешно используется в России при лечении больных с герпетическими стоматитами, в том числе детей [24, 27]. Сокращение сроков лечения и также снижение числа рецидивов у детей с хроническим герпетическим стоматитом наблюдается при использовании местного освечивания непрерывным НИЛИ (длина волны 633 нм) не менее 5 элементов поражения с экспозицией 1 мин на очаг, на курс 5-7 ежедневных процедур [12], а также импульсным ИК НИЛИ [70]. Зарубежными коллегами чаще приводятся примеры многочисленных клинических случаев эффективности ЛТ при *Herpes simplex* [58, 61, 68, 69], хотя имеются, кроме клинических, и единичные экспериментальные работы. Например, на модели с привитым ВПГ-1 у мышей показано, что освечивание ИК НИЛИ в области С₂-С₃ препятствует формированию латентности вируса [83]. В другом исследовании на кроликах показали инактивацию вируса герпеса освечиванием НИЛИ с длиной волны 980 и 10600 нм [86]. При изучении влияния НИЛИ с параметрами, которые часто используются для лечения *herpes labialis* (длина волны 660 нм), на ДНК в

экспериментальной модели на основе культуры клеток *E. coli* и плаزمидов было показано, что лазерное освечение не влияя патологически на структуру ДНК, способствует ее восстановлению после частичного разрушения, например, внешними патогенными факторами [88].

Универсальность биомодулирующего действия импульсного ИК НИЛИ (длина волны 890 нм, мощность 5-7 Вт, частота 80 Гц, экспозиция 2 мин) более всего проявляется при одновременном освещении зон патологических элементов (высыпаний) и каротидных синусов [31], обеспечивая мощное профилактическое и лечебное действие на glandулярную, нейроэндокринную и иммунную системы. ЛТ больных с проявлениями ВПГ-1 в области лица в 92% случаев приводит к abortивному течению заболевания и сокращению сроков заживления патологических элементов. Существенно, почти на 75% сокращается число рецидивов. В целях профилактики рекомендуется каждые 2-3 мес. проводить лазерное освечение указанных зон (3-4 процедуры ежедневно или через день) [33]. Чаще всего проводят комплексное лечение, комбинируя различные методы терапии.

При герпетических высыпаниях Т.Б. Семенова и П.И. Власова [36] использовали непрерывное НИЛИ красного спектра (длина волны 633 нм, плотность мощности (ПМ) 2,5 мВт/см², экспозиция 6-8 мин на каждый очаг, на курс 25-30 процедур) в виде монотерапии или в сочетании с введением герпетической вакцины. Дополнительно проводили освечение проекции сегментов спинного мозга, иннервирующих пораженные участки кожи и «поддерживающие» курсы, состоящие из 2-3 процедур. Отмечено уменьшение в 2-4 раза длительности рецидивов и увеличение в 2,5-5 раз межрецидивного периода.

В тоже время, М. Zimmermann [92] не получил выраженного терапевтического эффекта после освечения НИЛИ при различных поражениях слизистой рта, в т. ч. вызванных ВПГ-1, хотя большинством больных ЛТ воспринималась положительно. К сожалению, автором не приводятся детали методики, что не позволяет оценить сделанные им выводы.

У больных ВПГ, получавших комплексный метод лечения с использованием валтрекса, ЛТ в сочетании с полиоксидонием и психотерапией, имелся наибольший терапевтический эффект. Число рецидивов сократилось более чем в 3 раза, а стойкая клиническая ремиссия достигала 1,5-2 лет у 49 из 56 больных (85,7%) по сравнению с группами, получавших только медикаментозные препараты. Положительные клинические результаты лечения больных сопровождаются достоверным повышением уровня клеток с фенотипом CD4, нормализацией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, увеличением пролиферативной и цитотоксической активности Т-лимфоцитов, функционального состояния нейтрофилов и усилением продукции интерферонов. Процедуры ЛТ проводились ежедневно с использованием непрерывного НИЛИ красного спектра в режиме «БИО», а также импульсного ИК НИЛИ (длина волны 890 нм, частота 1000-2000 Гц, ПМ 0,3-0,4 Вт/см² при экспозиции по 20 с на каждый очаг высыпаний). Курсовое лечение составляло от 8 до 10 процедур в зависимости от длительности патологического процесса, показанием к назначению ЛТ было среднетяжелое течение герпеса [11].

Неинвазивное (чрескожное) лазерное освечение крови (НЛОК) с длиной волны 633 нм, ПМ 20 мВт/см², экспозиции 20-30 мин на область кубитальных вен) особенно эффективно при сочетании с иммуномодуляторами. При такой схеме лечения быстрее происходит эпителизация, регресс местных и общих проявлений ГВИ, снижается в 2,5 раза количество больных невралгией различной локализации, увеличивается время ремиссии в 3-4 раза. Показано стимулирующее влияние как *in vitro*, так и *in vivo* лазерного освечения крови на параметры гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также неспецифических факторов защиты [13]. Обращаем внимание, что для НЛОК необходимо использовать только импульсное НИЛИ, освещать проекции крупных кровеносных сосудов и не более 5 мин [16].

Рандомизированными плацебо-контролируемыми двойным слепым методом исследованиями статистически достоверно ($p < 0,0001$) доказана высокая эффективность освечения непрерывным НИЛИ (длина волны 690 нм, мощность 80 мВт, ПМ 80 мВт/см², экспозиция 10 мин) при высыпаниях *Herpes simplex* в околоротовой области. Все пациенты ранее проходили курс лечения, принимая перорально ацикловир (800 мг в день) без видимых результатов. После курса ЛТ у всех из 25 пациентов основной группы был получен терапевтический эффект, а длительность ремиссии составила от 20 до 52 недель, тогда как в группе плацебо только у 3-х пациентов наблюдали результат с ремиссией до 20 недель [87]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) приняли участие 232 пациента (контрольная группа – 322 человека), которым проводили освечение также непрерывным НИЛИ в красной области спектра (длина волны 670 нм, мощность 40 мВт, ПМ 51 мВт/см²), экспозиция 30-40 с при освещении пузырьков в случае первой стадии, и 94 с на корки – при второй стадии, а также по 20 с на области С₂-С₃. Основным результатом стало увеличение межрецидивного периода до 3-х лет [80].

Реже используется непрерывное ИК НИЛИ. Например, продемонстрированы хорошие результаты лечения детей с *Herpes simplex* (длина волны 780 нм, 70 мВт, ПМ 62,5 мВт/см², экспозиция 80 с на каждую зону из 4-х) [89], а также взрослых пациентов [62]. Так в РКИ показано увеличение латентного периода с 4 до 37,5 недель после курса ЛТ с использованием аналогичных параметров [72].

Проблема высокой вариабельности параметров лазерного освечения, отсутствие понимания принципов их оптимизации, а также объективных критериев оценки результатов лечения больных *herpes*

labialis наглядно продемонстрированы в недавнем систематизированном обзоре [56]. Важно, что высокая эффективность ЛТ подтверждена, хотя в выбранных исследованиях, полностью соответствующих критериям «доказательности», использовались, мягко говоря, не самые лучшие параметры лазерного освещения, – местно непрерывным НИЛИ красного и ИК спектров (633, 670, 690, 780 и 870 нм). Попытки «стандартизации» терминологии и методик [64, 65] ни к чему не приводят, поскольку делаются без учета механизмов БД НИЛИ и методологии ЛТ.

Патогенез генитального герпеса ничем не отличается от механизма развития любой другой формы ГВИ, возбудителем которой является ВПГ 1 или 2 типа. Штаммы ВПГ-1 чаще удается выделить при поражении кожи лица, верхних конечностей, штаммы ВПГ-2 – при генитальной локализации очагов, но прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией клинических проявлений герпеса не обнаруживается [20, 34]. Тем не менее, многими специалистами эта форма заболевания у женщин выделяется в особую категорию в силу особенностей иммунной системы и нейроэндокринных механизмов ее регуляции. При этом акцентируется внимание на использовании неспецифических методов поддержания и восстановления гомеостаза, одним из наиболее эффективных и безопасных из которых является освещение НИЛИ [4, 5, 37, 38, 44, 47, 49].

Положительная динамика патологического процесса наблюдается уже после 3-й процедуры *неинвазивного лазерного освещения крови* (НЛОК) – уменьшился зуд, жжение, нормализовался сон (в контроле на 5-6 день); у 77,8% пациентов образовавшиеся корочки отпали на 5-6 день (в контроле на 10-12 день). Ремиссия удлинилась в 1,5-2 раза по сравнению с контролем. Значительного улучшения удалось добиться у 50% (в контроле 4%), улучшения – у 44,4% (в контроле 64%), отсутствовала динамика всего лишь у 5,6% (в контроле 32%). Тем не менее, нормализация многих показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета не наступила, что явилось фоном для рецидивов генитального герпеса в сроки от 3 до 6 мес. [6]. Эти результаты лишней раз демонстрируют необходимость оптимизации методики ЛТ (например, для НЛОК экспозиция не должна превышать 5 мин), использования сочетанных и комбинированных методов.

Клинико-иммунологическое обследование 61 женщины с тяжелой формой рецидивирующего генитального герпеса, которое провели С.Ю. Мамедова с соавт., показало, что у 87,5% женщин определялись антитела к ВПГ-1, у 72% – к ВПГ-2, причем у 69,5% женщин выявлялись антитела к обоим типам вируса. Учитывая неэффективность ранее проводимой медикаментозной терапии, 30 женщинам назначили курс *внутривенного лазерного освещения крови* (ВЛОК-635, длина волны 633 нм, мощность 1 мВт), а 31 женщине дополнительно к ЛТ – иммуномодуляторы. Лечение проводилось с 5-6 дня менструального цикла один раз в сутки, через день, на курс 7 процедур. Длительность процедуры в первые 5 из которых с экспозицией 15 мин, с последующим ее увеличением до 30 мин.

При анализе динамики показателей периферического звена иммунитета после курса ЛТ отмечено достоверное увеличение относительного количества *CD8*-позитивных клеток по отношению к показателям до лечения. Последующее введение индукторов ИФН привело к достоверному повышению содержания *CD4⁺-T-* и *CD19⁺-B-* лимфоцитов. После комплексного лечения с использованием ВЛОК наблюдалось значительное уменьшение доли женщин, имеющих низкое содержание *NK*-клеток, которые способны проявлять цитотоксическую активность против вирусов, с 37% до 8%. Таким образом, комплексное лечение с использованием ВЛОК оказывает положительный эффект на состояние иммунной системы, нормализуя содержание лимфоцитов различных фенотипов в периферической крови женщин с тяжелой формой генитального герпеса. После ЛТ уровень сывороточного ИФН снижается по сравнению с исходными значениями и приближается к показателям в контроле. Индуцированная в лейкоцитах продукция ИФН- α и ИФН- γ после ЛТ статистически значимо отличается от их уровня до лечения. Среднее значение содержания всех провоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала женщин с генитальным герпесом после курса комплексной терапии снижается по сравнению с исходными данными почти в 2 раза. После курса ВЛОК стойкая ремиссия отмечена у 19% женщин с ВПГ, более редкие и легкие клинические рецидивы генитального герпеса выявлены у 64% женщин. Частота рецидивов достоверно снижается в 2 раза по сравнению с частотой обострений до начала лечения. При рецидиве инфекции после комплексной терапии у больных отмечается значительное уменьшение числа герпетических элементов, уменьшение выраженности симптоматики и укорочение сроков разрешения рецидивов по сравнению с периодом до лечения. За период наблюдения забеременели 16 женщин в течение 36 мес., из них 14 с диагнозом первичного или вторичного бесплодия (47%), которые не применяли контрацептивов [19, 20].

Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей после комплексной терапии женщин с применением *лазерного ультрафиолетового освещения крови* (ЛУФОК) – длина волны 365 нм, мощность 2-3 мВт, экспозиция 8 мин, на курс 6 процедур – через 6 и 12 мес. после окончания курсового лечения выявил достоверные положительные изменения иммунологических показателей периферической крови: восстановление количественного и субпопуляционного состава лейкоцитов, нормализации межклеточных взаимоотношений субпопуляций *T*-лимфоцитов, а именно повышение относительного количества *CD3+* клеток, иммунорегуляторного индекса, относительного и абсолютного коли-

чества $CD4+$, $CD3-CD16+$, $CD3-CD16+CD3+HLA-DR+$ клеток, что приводило к увеличению количества иммунокомпетентных клеток в крови, нормализации роста поглотительной способности нейтрофилов по тесту с латексом, восстановление биоцидной функции этих клеток по *нитросиним тетразолиевому* (НСТ)-тесту, функционального резерва, содержания в сыворотке крови IgA , IgM , уровня ИФН-гамма в крови. При изучении фагоцитарной активности и активности нейтрофилов в НСТ-тесте по их способности поглощать микросферы латекса и восстанавливать нитросиний тетразолий было установлено снижение изучаемых показателей до лечения и восстановление после комплексной терапии [4, 5, 9].

Таким образом, ВЛОК в терапии больных генитальным герпесом приводит к полному или частичному восстановлению количественного и качественного состава нейтрофилов периферической крови, их поглотительной способности и кислород-зависимого метаболизма, выраженного в повышении активности фагоцитов периферической крови по их способности захватывать частицы латекса и генерации активных форм кислорода, выраженной в повышении активности фагоцитоза нейтрофилов на 16%, интенсивности фагоцитоза нейтрофилов на 38%, усилении активности спонтанного НСТ-теста на 34%, усилении интенсивности спонтанного НСТ-теста на 19%, увеличении функционального резерва нейтрофилов периферической крови на 26%, увеличении содержания интерферона- γ на 87%, увеличении содержания IgA на 29%. Выявленная положительная динамика иммунологических показателей свидетельствует о восстановлении потенциала факторов врожденного и адаптивного иммунитета у женщин, получавших комплексную терапию с использованием внутривенного лазерного осветивания крови УФ НИЛИ [4, 5, 9].

У беременных ГВИ занимает особое место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. В ряде случаев эти инфекции способны определять состояние здоровья детей в первые годы жизни и даже приводить к инвалидизации. Острые (первичные) герпесвирусные инфекции, несмотря на относительно низкую частоту у беременных, как правило, осложняются формированием первичной плацентарной недостаточности, бласто- и эмбриофетопатиями, потерей плода или развитием тяжелых врожденных инфекций с поражением центральной нервной системы. Персистирующие (не первичные) инфекции сопряжены с нарушением неспецифической резистентности организма, формированием аутоиммунного компонента воспалительного процесса. В условиях гестационного иммунитета это приводит к персистенции аутоантител, развитию нарушений гемостатического гомеостаза, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной инфекции [39].

Хронические ВПГ и ЦМВ инфекции у беременных сопровождаются нарушением адаптивно-регуляторных механизмов в комплексе изменений состояния иммунной, нейроэндокринной систем, гемостаза, функции естественных систем детоксикации центральной и периферической гемодинамики, тканевого дыхания, приводя к осложненному течению беременности и родов. Инфекции характеризуются возникновением раннего токсикоза (52,2%, 36,1% и 52%) и позднего гестоза (21,7%, 23,4% и 24%), угрозы прерывания в I (26%, 19,1% и 20%) и II (13%, 13% и 16%) триместрах гестации, внутриутробной гипоксии плода (13%, 23,4% и 12%), задержки внутриутробного развития плода (4,3%, 6,4% и 4%), угрозы преждевременных родов (39,1%, 31,9% и 40%) [10, 43].

Лазерная терапия, в частности, ВЛОК, более чем 30 лет исключительно успешно используется в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а результаты многочисленных исследований сотрудников института легли в основу клинических рекомендаций и пособий для врачей [15]. Показано, что ВЛОК-635 (длина волны 635 нм, мощность 2-3 мВт, экспозиция 15-20 мин) у беременных женщин с вирусной инфекцией после 32 недель гестации позволяет добиться ремиссии вирусной инфекции, пролонгировать беременность, снизить процент инфекционных осложнений у новорожденных на 25%. Длительность ремиссии после курса лазерной терапии составляет не менее 4-4,5 мес. [30].

Применение комплексной ЛТ при рецидивирующей ВПГ-инфекции является более эффективным, чем только медикаментозная терапия, позволяя получить непосредственный положительный эффект и добиться стойкой ремиссии инфекционного процесса у 95% беременных, обеспечивает повышение иммунорегуляторного индекса в среднем в 1,5 раза в сравнении с исходными значениями, приводит к более быстрому (на $3,4 \pm 1,1$ дня) клиническому выздоровлению и профилактике рецидивов [10].

ВЛОК стимулирует клеточный, гуморальный иммунитет и реакции неспецифической резистентности у беременных с ВПГ и ЦМВ инфекцией. Под влиянием ВЛОК выявлено снижение в 1,5 раза повышенных концентраций ЦИК; IgM на 23% и IgE на 34%, титра антител к условно патогенным микроорганизмам в 1,5 раза, к эндотоксинам грамотрицательных бактерий в 2 раза по сравнению с исходными данными; достоверное увеличение T -хелперного звена ($CD4$) лимфоцитов и нормализация показателей T ($CD3$) и супрессоров ($CD8$), B ($CD19$) лимфоцитов, рост иммунорегуляторного индекса до $1,7 \pm 2,6$. Стабилизируются коагуляционные свойства крови за счет плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза, после ЛТ происходит нормализация показателей тромбоэластограммы. Наиболее эффективно комбинировать плазмаферез (ПА) и ВЛОК, при этом оба метода не оказывают отрицательного воздействия на фетоплацентарный комплекс, что подтверждается повышением исходно сниженной концентрации в 1,2-1,5 раза плацентарного лактогена, прогестерона и кортизола [1, 43].

Н.И. Черновой (2015) [45] показана высокая эффективность комплексного лечения, включающего различные методики лазерного осветивания женщин с персистирующим течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. После курса комбинированной ЛТ наблюдалась нормализация микробиома мочеполовых органов у 88,89% пациенток, нормализация субпопуляционного состава лимфоцитов, показателей фагоцитоза нейтрофилов и интерферонового статуса в сыворотке крови и цервикально-вагинальной слизи, что способствовало переходу ЦМВИ в латентное течение у 91,04% женщин [48, 50-53]. Была разработана комбинированная методика ЛТ больных ЦМВИ, в которой используются различные спектральные диапазоны НИЛИ. На фоне противовирусной терапии осуществляют ВЛОК, вначале ЛУФОК (длина волны 365 нм, мощность 2 мВт, экспозиция 2 мин), на следующий день ВЛОК-525 (зеленый спектр, длина волны 525 нм, мощность 2 мВт, экспозиция 8 мин), всего на курс 15 процедур с чередованием режимов лазерного осветивания через день. Комбинированный метод ЛТ обеспечивает прекращение реактивации цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта, уменьшение продолжительности последующих рецидивов, увеличивает межрецидивный период и способствует переходу течения вирусного инфекционного процесса в персистенцию за счет активации иммунного ответа, нормализации интерферонового статуса при одновременной супрессии гиперактивных процессов [32].

Даже в 80-е годы прошлого столетия, когда к лазерной терапии за рубежом относились с недоверием, публиковалось достаточно много работ, доказывающих, что ЛТ способствует ускорению разрешения высыпаний и снижению тяжести заболевания, уменьшению болевого синдрома и проявлений постгерпетической невралгии [66, 67, 71, 73-75, 82]. Чаще всего использовали гелий-неоновый лазер в непрерывном режиме (длина волны 633 нм, мощность 8-9 мВт, ПМ 25-30 мВт/см², экспозиция 5 мин, на курс 5-20 процедур), по примеру *O. Kemmotsu* с соавт. (1994) [71], которые осветивая очаги опоясывающего лишая, отметили значительное уменьшение болевого синдрома и ускорение заживления поражений кожи.

Достаточно часто использовали непрерывные диодные ИК-лазеры (длина волны 830 нм). В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании *K.C. Moore* с соавт. (2005) [76] представлены данные более чем 9-летнего опыта лечения сотен пациентов, страдавших постгерпетической невралгией, с помощью ИК НИЛИ (мощность 60 мВт, контактно по точкам). В процессе лечения у 85% больных уровень боли снизился более чем на 50%. При локализации процесса в области груди отмечался наиболее выраженный терапевтический эффект (снижение уровня боли на 78%, частоты рецидивов до 22%), при поражениях в области головы – соответственно на 61 и 33%. Лазерное осветивание в острой фазе опоясывающего лишая приводило к снижению частоты развития постгерпетической невралгии, лечение онкологических больных также оказалось высокоэффективным [74, 75, 81]. Исследования методом двойного слепого контроля, показали, что при лечении больных постгерпетической невралгией с использованием непрерывного ИК НИЛИ (длина волны 830 нм) эффективнее мощность 150 мВт, чем 60 мВт [91]. Показано, что лазерная терапия, как при ВПГ-1, ВПГ-2, так и при опоясывающем лишае, особенно эффективна на ранних стадиях заболевания (проведено более 10 тыс. процедур) [85].

При опоясывающем лишае эффективность ЛТ отметили более трети физиотерапевтов Северной Ирландии, отдавая ей предпочтение перед другими методами физиотерапевтического лечения (электро-терапия интерференционными токами, импульсные электромагнитные поля, коротковолновая диатермия, ультразвук) [57].

Соответствующие исследования проводили и в России, неврологи хорошо знакомы с возможностями ЛТ при опоясывающем лишае [14]. По данным В.Д. Елькина с соавт. (1986) [8], воздействие непрерывным НИЛИ красного спектра (длина волны 633 нм) с локализацией высыпаний на лице, груди, поясничной и ягодичной областях оказалось эффективным у всех больных. Клинический эффект наблюдали после 4-5 ежедневных процедур, полный регресс высыпаний – через 7-12 дней от начала лечения. Лучшие результаты отмечали при локализации патологического процесса на лице. Лечение наружными противовирусными препаратами (интерферон, оксолиновая и теброфеновая мази, раствор дезоксирибонуклеазы) в сочетании с противовирусными препаратами и лазерным осветиванием области поражения (длина волны 633 нм, непрерывный режим, ПМ 20 мВт/см², экспозиция 10 мин) больных невралгией тройничного нерва, инфицированных ВПГ-3, приводит к разрешению патологического процесса и исчезновению высыпаний на 5-6 дней ранее [18]. Для достижения более длительной ремиссии рекомендуется проводить блокаду соответствующей ветви тройничного нерва [17].

Выводы. Даже такой краткий обзор литературы позволяет уверенно говорить о перспективности ЛТ при лечении больных с герпесвирусной инфекцией, однако необходимо совершенствовать методики лазерного воздействия, оптимизировать сочетанные и комбинированные методы с использованием современных химиопрепаратов. К сожалению, как показывает анализ литературы, в большинстве исследований использованы параметры лазерного осветивания, находящиеся очень далеко от оптимальных и эффективных, хотя понятно, что, как минимум, необходимо руководствоваться правилами, установленными клиническими рекомендациями и проверенные временем [16, 22, 23, 77].

Наиболее важным вопросом практической реализации любого метода лечения является понимание правил его использования. Известно, что сочетанные и комбинированные методики ЛТ наиболее эффективны, однако оптимизация их параметров почти всегда индивидуальна. Например, при одновременном использовании ЛТ с фармпрепаратами часто возникает вопрос формы и способа приема лекарственных средств. По мнению одних авторов, при герпетических высыпаниях наиболее эффективно осветление НИЛИ места нанесения на кожу противовирусной мази (активное вещество – ацикловир) [35, 60]. С другой стороны, в ходе РКИ, в котором принимали участие 60 пациентов старше 16 лет, показано, что независимо от типа вируса (ВПГ-1 и ВПГ-2) и локализации высыпаний (на лице и в области гениталий), лечебная эффективность как лазерного осветивания (длина волны 633 нм, мощность 20 мВт) местного, так и ацикловира перорально, не отличаются, а лучшие результаты демонстрирует сочетание двух методов [90].

Для начала проведения процедур оптимальным является временной промежуток до 24 часов от начала активации вируса, в случае же лазерного осветивания на 2-е сутки после заражения «работает» только ацикловир, т. е. лазерный свет уже не оказывает потенцирующее влияние, а при начале осветивания в первые 4 часа, наоборот, только лазерный свет обеспечивает гарантированный результат и без препарата [3].

При любых вариантах герпесвирусной инфекции является наиболее эффективно сочетать местное лазерное осветивание очагов высыпаний с одновременным нанесением на эту область гелей (кремов) с противовирусным препаратом с комбинированной методикой лазерного осветивания крови ЛУФОК + ВЛОК-525 [32]. Необходимо обеспечить как оптимальный лазерофорез (усиление проникновения активного вещества), так и синергизм его действия с НИЛИ при местном осветивании, поэтому лучше всего использовать непрерывное НИЛИ красного спектра (длина волны 635 нм, плотность мощности 15-25 мВт/см²) [25, 28, 42]. При этом ВЛОК именно в комбинированном варианте будет способствовать системному восстановлению как состояния иммунитета, так и трофического обеспечения тканей [26, 28, 29, 41, 40, 78, 79].

Литература

1. Абубакирова А.М., Баранов И.И., Федорова Т.А., Грибова М.В. Эфферентные методы лечения беременных и родильниц с инфекционной патологией // Медицинская помощь. 2001. № 1. С. 11–14.
2. Васильева О.А., Васильев А.Н., Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии в комплексном лечении больных герпесвирусными поражениями переднего отдела глаза в амбулаторных условиях. Материалы XXII межд. научно-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». 2004. С. 18–19.
3. Вотяков В.И., Соколовская А.Д., Андреева О.Д. К вопросу оптимизации сочетанного воздействия лазерного излучения и химиопрепаратов на течение экспериментальной герпетической инфекции // Оптимизация воздействий в физиотерапии / Под ред. В.С. Улащика и В.А. Кобрика. Минск: Беларусь, 1980. С. 79–87.
4. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А., Москвин С.В. Анализ иммуномодулирующих эффектов лазера низкой интенсивности в терапии герпесвирусных инфекций мочеполовой системы // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19). № 2 (1). С. 426–428.
5. Гизингер О.А., Москвин С.В., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. Иммунологические аспекты патогенетической терапии генитального герпеса с использованием внутривенного лазерного осветивания крови // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin /E2015-4/5251.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16166
6. Джегутанов К.Э. Эффективность комплексного, этапного лечения больных генитальным герпесом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 14 с.
7. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015. № 3-4. С. 119–142.
8. Елькин В.Д., Клячин В.М., Пьянков З.А. Опыт применения низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения опоясывающего лишая. Пермь, 1986. Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР: № 11 С. 867–886.
9. Зиганшин О.Р., Гизингер О.А., Москвин С.В. Внутривенное лазерное осветивание крови в комплексной терапии генитальной герпесвирусной инфекции. Челябинск-Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2016. 60 с.
10. Зуева Э.А. Влияние ВПГ-инфекции на течение беременности и состояние плода. Метод комплексного лечения рецидивирующей ВПГ-инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 23 с.
11. Каримова И.М. Психосоциальные, клинико-иммунологические особенности и комплексный метод лечения рецидивирующего герпеса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 30 с.

12. Кармалькова Е.А. Лечение острого герпетического стоматита у детей с применением гелий-неонового лазера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1991. 18 с.
13. Колиева М.Х. Применение лазерного облучения крови, миелопида и полудана в комплексной терапии больных рецидивирующими формами простого герпеса (клинико-иммунологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 17 с.
14. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: Триада, 2012. 360 с.
15. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). М.: МИА, 1998. 206 с.
16. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации / Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., Москвин С.В. [и др.] М., 2015. 80 с.
17. Лукач И.Д., Сапронова Л.Б., Сичевой В.П. Сравнительная эффективность лазерной терапии с использованием блокад витамина В-12 500 мг и раствора тримекаина 2 % с норадреналином при лечении невралгии тройничного нерва. Применение лазеров в науке и технике. Новосибирск, 1992. С. 132–133.
18. Лукач И.Д., Сапронова Л.Б., Сичевой В.П., Безъязычный В.И. Лечение невралгии тройничного нерва, осложненной опоясывающим герпесом, методом лазеротерапии в сочетании с противовирусными препаратами. Применение лазеров в науке и технике. Новосибирск, 1992. С. 131–132.
19. Мамедова С.Ю. Внутрисосудистое лазерное излучение в комплексной терапии генитального герпеса // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 4. С. 61–63.
20. Мамедова С.Ю., Федорова Т.А., Ванько Л.В., Очан А.С. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в терапии генитального герпеса. Материалы научно-практ. конф. «Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике» / Под ред. Т.А. Федоровой. М., 2007. С. 76–79.
21. Материалы докладов Всесоюзного семинара по обмену опытом внедрения гелий-неоновых лазеров для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонтоза. М., 1979. 72 с.
22. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
23. Москвин С.В. Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) // Лазерная медицина. 2010. Т. 14, вып. 1. С. 48–51.
24. Москвин С.В., Амирханян А.Н. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
25. Москвин С.В., Кончугова Т.В. Обоснование применения лазерофореза биологически активных веществ // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 5. С. 57–63.
26. Москвин С.В., Кончугова Т.В., Хадарцев А.А. Основные терапевтические методики лазерного освечения крови // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. Т. 94 (5). С. 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17
27. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.: ООО «Издательство «ЭКМО», 2010. 479 с.
28. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 4. Публикация 8-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf> (дата обращения: 13.12.2016). DOI: 10.12737/23519.
29. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерная терапия аппаратами "МАТРИКС" и "ЛАЗМИК". Москва–Тверь, 2019.
30. Немедикаментозный метод в профилактике и терапии гнойно-септических осложнений в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Пособие для врачей / Сост. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. [и др.] М., 2002. 22 с.
31. Пат. 2101046 RU, МПК А61N5/06. Способ лечения воспалительных гнойно-деструктивных процессов челюстно-лицевой области и шеи / Жижина Н.А., Прохончуков А.А., Вахтин В.И. [и др.] №94031063/14; заявлено 23.08.1994; опубл. 10.01.1998.
32. Пат. 2513474 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения реактивированной формы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста / Москвин С.В., Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., Ольховская К.Б. [и др.] № 2013115641/13. Заявлено 08.04.2013. Опубл. 17.02.2014.
33. Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Банченко Г.В. Профилактика и лечение герпеса лица с помощью аппарата магнитолазерного излучения Оптодан // Стоматология. 2006. № 3. С. 78–82.
34. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин // РМЖ. 2001. Т. 9. № 6. С. 237–242.
35. Семенова Т.Б. Лазеротерапия в комплексном лечении герпеса // Лазерная медицина. 1997. Т. 1. Вып. 1. С. 38–39.

36. Семенова Т.Б., Власова П.И. Лечение простого рецидивирующего герпеса кожи при помощи лучей гелий-неонового лазера. Тезисы докл. Всесоюз. конф. по применению лазеров в медицине. М., 1984. С. 148–149.
37. Серов В.Н., Цахилова С.Г., Бонарцев П.Д. Структурно-функциональное состояние компонентов периферической крови у женщин с типичной формой генитального герпеса при проведении эндовазкулярного лазерного облучения крови // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1998. № 1. С. 17–22.
38. Серов В.Н., Цахилова С.Г., Бонарцев П.Д. Структурно-функциональное состояние компонентов периферической крови у женщин с типичной формой генитального герпеса при проведении эндовазкулярного лазерного облучения крови // Венеролог. 2004. № 11. С. 44–48.
39. Федорова Е.П., Зароченцева Н.В., Полеско И.В., Малиновская В.В. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14. № 2. С. 53–58.
40. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Фудина Н.А.. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.
41. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
42. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. – 96 с.
43. Цахилова С.Г. Плазмаферез и фотомодификация крови при лечении беременных женщин с вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 45 с.
44. Чернова Н.И. Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией уrogenитального тракта // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 2. С. 23–28.
45. Чернова Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с инфекционными заболеваниями уrogenитального тракта. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2015. 46 с.
46. Чернова Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с инфекционными заболеваниями уrogenитального тракта. Клиника, диагностика, лечение: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. 263 с.
47. Чернова Н.И., Москвин С.В. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции у женщин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2013. № 2 (10). С. 13–20.
48. Чернова Н.И., Москвин С.В., Стовбун С.В. Опыт применения панавира и низкоинтенсивной лазерной терапии у пациенток с реактивированной формой уrogenитальной цитомегаловирусной инфекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 5. С. 66–69.
49. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Цитомегаловирусная инфекция уrogenитального тракта у женщин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 2. С. 54–60.
50. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Москвин С.В. Цитомегаловирусная инфекция у сексуально активных пациентов репродуктивного возраста. Современные подходы к лечению // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12, № 2. С. 61–64.
51. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Москвин С.В. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у сексуально активных женщин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 5. С. 19–23.
52. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Москвин С.В. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у сексуально активных женщин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 5. С. 19–23.
53. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Москвин С.В. Рациональная терапия уrogenитальной бактериально-вирусной инфекции: современные возможности // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11, № 4. С. 44–46.
54. Шакарян А.А. Результаты применения гелий-неонового лазера в терапии герпетических кератитов у детей. Тезисы Межд. конф. «Новое в лазерной медицине и хирургии». Ч. 2. Переславль-Залесский, 1990. С. 192–193.
55. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии // РМЖ. 2018. № 8 (I). С. 39–45.
56. Al-Maweri S.A., Kalakonda B., AlAizari N.A. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review // Lasers in Medical Science. 2018. № 33 (7). P. 1423-1430. doi: 10.1007/s10103-018-2542-5
57. Baxter G.D., Bell A.J., Allen J.M., Ravey J. Low level laser therapy: current clinical practice in Northern Ireland // Physiotherapy. 1991. № 77 (3). P. 171–178. doi: 10.1016/s0031-9406 (10)61696-3

58. Bello-Silva M.S., de Freitas P.M., Aranha A.C.C. Low- and high-intensity lasers in the treatment of Herpes simplex virus 1 infection // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010. № 28 (1). P. 135–139. doi: 10.1089/pho.2008.2458
59. Boeckh M., Corey L. Adoptive immunotherapy of viral infections: should infectious disease embrace cellular immunotherapy? // *J Infect Dis*. 2017. № 216 (8). P. 926–928. doi: 10.1093/infdis/jix360
60. Brignardello-Petersen R. Treatment of lesions associated with herpes labialis with low level laser therapy may result in a decrease of pain and recovery time compared with acyclovir // *J Am Dent Assoc*. 2017. №148 (10). P. e153. doi: 10.1016/j.adaj.2017.07.009
61. Cernavin I. Low-level laser therapy in the treatment of herpes labialis // *Laser*. 2010. № 1. P. 16–17.
62. de Carvalho R.R., Eduardo F.D.P., Ramalho K.M. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study // *Lasers in Medical Science*. 2010. № 25 (3). P. 397–402. doi: 10.1007/s10103-009-0717-9
63. de Freitas P.M., Simões A. (eds.) *Lasers in Dentistry: Guide for Clinical Practice*. – John Wiley & Sons, Inc., 2015. Print ISBN: 9781118275023. Online ISBN: 9781118987742. doi: 10.1002/9781118987742
64. de Paula Eduardo C., Aranha A.C.C., Simões A. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review // *Lasers in Medical Science*. 2014. № 29 (4). P. 1517–1529. doi: 10.1007/s10103-013-1311-8
65. de Paula Eduardo C., Bezinelli L.M., de Paula Eduardo F. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up // *Lasers in Medical Science*. 2012. № 27 (5). P. 1077–1083. doi: 10.1007/s10103-011-1019-6
66. Dionetto P., D'Ovido M., Franz S. Treatment of Herpes Zoster with LLLT and magnetotherapy // *Laser Therapy*. 1994. № 6 (1). P. 35.
67. Farago K. Low power laser in dermatology // *Laser Therapy*. 1994. № 6 (1). P. 43.
68. Ferreira D.C., Martins F.O., Romanos M.T. Impact of low-intensity laser on the suppression of infections caused by Herpes simplex viruses 1 and 2: in vitro study // *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009. № 42 (1). P. 82–85. [in Portuguese] doi: 10.1590/S0037-86822009000100018
69. Ferreira D.C., Reis H.L., Cavalcante F.S. Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment // *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011. № 44 (3). P. 397–399.
70. Kamalova M.K. Use of laser therapy in the treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis for children // *European science review*. 2018. № 7-8. C. 120–121.
71. Kemmotsu O., Saito Y., Enya T. He-Ne-laser irradiation accelerates healing and reduces pain in the acute phase of Herpes Zoster // *Laser Therapy*. 1994. № 6 (1). P. 44.
72. Lacour J. Low-power laser and recurrent labial herpes // *Ann Dermatol Venereol*. 2000. № 127 (6-7). P. 652–656. [Article in French]
73. Matsumura C., Ishikawa F., Imai M., Kemmotsu O. Useful effect of application of helium-neon LLLT on an early stage case of Herpes Zoster: A case report // *Laser Therapy*. 1993. № 5 (1). P. 43–46. doi: 10.5978/islsm.93-CR-01
74. Moore K.C. Laser therapy in post herpetic neuralgia // *Laser Therapy*. 1996. № 8 (1). P. 48.
75. Moore K.C. Postherpetic neuralgia as a complication of malignant disease and its treatment using a GaAlAs diode laser // *Laser Therapy*. 1996. № 8 (1). P. 49.
76. Moore K.C., Hira N., Kumar P.S. A double blind crossover trial of low level laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia // *Laser Therapy*. 2005. № 14 (0). P. 61–64.
77. Moskvina S.V. Low-level laser therapy in Russia: history, science and practice // *J Lasers Med Sci*. 2017. № 8 (2). P. 56–65. doi: 10.15171/jlms.2017.11
78. Moskvina S.V., Khadartsev A.A. *Laser blood illumination. The main therapeutic techniques*. Moscow–Tver, 2018.
79. Moskvina S.V., Khadartsev A.A. Laser blood illumination: the main therapeutic techniques (systemized literature review) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018. №1. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf> (дата обращения: 12.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.
80. Muñoz Sanchez P.J., Capote Femenías J.L., Díaz Tejada A., Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1 // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012. № 30 (1). P. 37–40. doi: 10.1089/pho.2011.3076
81. Navarro R., Marquezan M., Cerqueira D.F. et al. Low-level-laser therapy as an alternative treatment for primary herpes simplex infection: a case report // *J Clin Pediatr Dent*. 2007. № 31 (4). P. 225–228. doi: 10.17796/jcpd.31.4.yl4178275423171p
82. Otsuka H., Numazawa R., Okubo K. Effects of helium-neon laser therapy on Herpes Zoster pain // *Laser Therapy*. 1995. № 7 (1). P. 27–32. doi: 10.5978/islsm.95-OR-05
83. Perrin D., Jolivald J.R., Triki H. Effect of laser irradiation on latency of herpes simplex virus in a mouse model // *Pathol Biol (Paris)*. 1997. № 45 (1). P. 24–27.

84. Ptaszyńska-Sarosiek I., Dunaj J., Zajkowska A. Post-mortem detection of six human herpesviruses (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6) in trigeminal and facial nerve ganglia by PCR // *PeerJ*. 2019. № 6. P. e6095. doi: 10.7717/peerj.6095
85. Rozsa G. Laser therapy and its combinid treatments in the first provincial laser center of Hungary // *Laser Therapy*. 1994. № 6 (1). P. 69.
86. Saleh H.M., Shaker A.S., Saafan A.M., Ibrahim A.K. Herpes virus reactivation by low-intensity diode and CO₂ lasers // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011. № 29 (2). P. 83–90. doi: 10.1089/pho.2009.2744
87. Schindl A., Neumann R. Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study // *J Invest Dermatol*. 1999. № 113 (2). P. 221–223. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00684.x
88. Sergio L.P., Marciano R. da S., Teixeira G.R. Therapeutic low-intensity red laser for herpes labialis on plasmid survival and bacterial transformation // *Photochem Photobiol Sci*. 2013. № 12 (5). P. 930–935. doi: 10.1039/c3pp25394e
89. Stona P., da Silva Viana E., Dos Santos Pires L. Recurrent labial Herpes simplex in pediatric dentistry: low-level laser therapy as a treatment option // *Int J Clin Pediatr Dent*. 2014. № 7 (2). P. 140–143. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1252
90. Velez-Gonzalez M., Urrea-Arbelaez A., Nicolas M. et al. Treatment of relapse in herpes simplex on labial and facial areas and of primary herpes simplex on genital areas and “area pudenda” with low-power He-Ne laser or Acyclovir administered orally // *Proc. SPIE 2630, Effects of Low-Power Light on Biological Systems*. 1996. doi: 10.1117/12.230040
91. Yamada H., Ogawa H. Comparative study of 60 mW diode laser therapy and 150 mW diode laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia // *Laser Therapy*. 1995. № 7 (2). P. 71–74.
92. Zimmermann M. Studies on therapeutic efficacy of a He-Ne laser // *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir*. 1990. № 14 (4). P. 313–319. [Article in German]

References

1. Abubakirova AM, Baranov II, Fedorova TA, Gribova MV. Jefferentnye metody leche-nija beremennyh i rodil'nic s infekcionnoj patologiej [Efferent methods of treatment of pregnant women and puerperas with infectious pathology]. *Medicinskaja pomoshh'*. 2001;1:11-4. Russian.
2. Vasil'eva OA, Vasil'ev AN, Moskvina SV. Jefferektivnost' lazernoj terapii v kompleks-nom lechenii bol'nyh herpesvirusnymi porazhenijami perednego otdela glaza v ambulatornyh us-lovijah [The effectiveness of laser therapy in the complex treatment of patients with herpes virus lesions of the anterior eye in outpatient conditions]. *Materialy XXII mezhd. nauchno-prakt. konf. «Primenenie lazerov v medicine i biologii»*; 2004. Russian.
3. Votjakov VI, Sokolovskaja AD, Andreeva OD. K voprosu optimizacii sochetannogo vozdejstvija lazernogo izluchenija i himiopreparatov na techenie jeksperimental'noj gerpeticheskoj infekcii [On the issue of optimizing the combined effects of laser radiation and chemotherapy on the course of experimental herpes infection]. *Optimizacija vozdejstvij v fizioterapii*. Pod red. V.S. Ulashhika i V.A. Kobrika. Minsk: Belarus'; 1980. Russian.
4. Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA, Moskvina SV. Analiz immunomodirujushhijh jefferktov lazera nizkoj intensivnosti v terapii herpesvirusnyh infekcij mochepolovoj sistemy [Analysis of immunomodulating effects of low-intensity laser in the treatment of herpes viral infections of the urogenital system]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2016;10 (19): 426-8. Russian.
5. Gizinger OA, Moskvina SV, Ziganshin OR, Shemetova MA. Immunologicheskie aspekty patogeneticheskoj terapii genital'nogo gerpesa s ispol'zovaniem vnutrivennogo lazernogo osvechi-vanija krovi [Immunological aspects of pathogenetic therapy of genital herpes using intravenous laser blood screening]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5251.pdf>. DOI: 10.12737/16166
6. Dzhegutanov KJe. Jefferektivnost' kompleksnogo, jetapnogo lechenija bol'nyh genital'nym gerpesom [The effectiveness of complex, staged treatment of patients with genital herpes]:[dissertation]. Moscow; 1996. Russian.
7. Djudjun AD, Polion NN, Nagornyj AE. Gerpesvirusnaja infekcija. Kliniko-immunologicheskie osobennosti. Klinicheskaja lekcija [Herpes virus infection. Clinical and immunological features. Clinical lecture]. *Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija*. 2015;3-4:119-42. Russian.
8. El'kin VD, Kljachin VM, P'jankov ZA. Opyt primenenija nizkointensivnogo lazernogo izluchenija dlja lechenija opojasyvajushhego lishaja [Experience of using low-intensity laser radiation for the treatment of shingles]. Perm', 1986. Dep. vo VNIIMI MZ SSSR. Russian.
9. Ziganshin OR, Gizinger OA, Moskvina SV. Vnutrivennoe lazernoe osvechivanie krovi v kompleksnoj terapii genital'noj herpesvirusnoj infekcii [Intravenous laser screening of blood in the treatment of genital herpes virus infection]. *Cheljabinsk-Tver'*, OOO «Izdatel'stvo «Triada»»; 2016. Russian.

10. Zueva JeA. Vlijanie VPG-infekcii na techenie beremennosti i sostojanie ploda. Metod kom-pleksnogo lechenija recidivirujushhej VPG-infekcii [The effect of HSV infection on the course of pregnancy and the fetus. The method of complex treatment of recurrent HSV infection][dissertation]. Sankt-Peterburg; 1996. Russian.
11. Karimova M. Psihojemocional'nye, kliniko-immunologicheskie osobennosti i kompleksnyj metod lechenija recidivirujushhego gerpesa [Psycho-emotional, clinical and immunological features and a comprehensive method for the treatment of recurrent herpes][dissertation]. Moscow; 2001. Russian.
12. Karmal'kova EA. Lechenie ostrogo gerpetcheskogo stomatita u detej s primeneniem gelij-neonovogo lazera [Treatment of acute herpetic stomatitis in children using helium-neon laser][dissertation]. Minsk; 1991. Russian.
13. Kolieva MH. Primenenie lazernogo obluchenija krovi, mielopida i poludana v kompleksnoj terapii bol'nyh recidivirujushhimi formami prostogo gerpesa (kliniko-immunologicheskoe issledovanie) [The use of laser irradiation of blood, mielopid and poludana in the complex therapy of patients with recurrent forms of herpes simplex (clinical and immunological study)][dissertation]. Moscow; 1995. Russian.
14. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaja terapija v nevrologii [Laser therapy in neurology]. Moscow–Tver': Triada; 2012. Russian.
15. Kulakov VI, Serov VN, Abubakirova AM, Fedorova TA. Intensivnaja terapija v akusherstve i ginekologii (jefferentnye metody) [Intensive therapy in obstetrics and gynecology (efferent methods)]. Moscow: MIA; 1998. Russian.
16. Lazernaja terapija v lechebno-reabilitacionnyh i profilakticheskikh programmah: klinicheskie rekomendacii [Laser therapy in treatment and rehabilitation and prophylactic programs: clinical recommendations]. Gerasimenko MJ, Gejnic AV, Moskvina SV, et al. Moscow; 2015. Russian.
17. Lukach ID, Saprionova LB, Sichevoj VP. Sravnitel'naja jeffektivnost' lazernoj terapii s ispol'zovaniem blokad vitamina B-12 500 mg i rastvora trimekaina 2 % s noradrenalinom pri lechenii nevralgii trojnichnogo nerva [Comparative efficacy of laser therapy using blockade of vitamin B-12 500 mg and a solution of trimekain 2% with norepinephrine in the treatment of trigeminal neuralgia]. Primenenie lazerov v nauke i tehnike. Novosibirsk; 1992. Russian.
18. Lukach ID, Saprionova LB, Sichevoj VP, Bezjazychnyj VI. Lechenie nevralgii trojnichnogo nerva, oslozhennoj opojasyvajushhim gerpesom, metodom lazeroterapii v sochetanii s protivovirusnymi preparatami. Primenenie lazerov v nauke i tehnike [Treatment of trigeminal neuralgia complicated by herpes zoster by laser therapy in combination with antiviral drugs. The use of lasers in science and technology]. Novosibirsk; 1992. Russian.
19. Mamedova SJu. Vnutrisudistoe lazernoe izluchenie v kompleksnoj terapii genital'nogo gerpesa [Intravascular laser radiation in the treatment of genital herpes]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2007;14(4):61-3. Russian.
20. Mamedova SJ, Fedorova TA, Van'ko LV, Ochan AS. Vnutrisudistoe lazernoe obluchenie krovi v terapii genital'nogo gerpesa. Materialy nauchno-prakt. konf. «Medicinskij ozon i kvantovaja gemoterapija v akushersko-ginekologicheskoj praktike» [Intravascular laser irradiation of blood in the treatment of genital herpes. Materials scientific and practical. conf. "Medical ozone and quantum hemotherapy in obstetric and gynecological practice]. Pod red. TA. Fedorovoj. Moscow; 2007. Russian.
21. Materialy dokladov Vsesojuznogo seminaru po obmenu opytom vnedrenija gelij-neonovyh lazerov dlja lechenija zabolovanij slizistoj obolochki polosti rta i parodontozu [Materials reports of the All-Union Seminar on the exchange of experience in the introduction of helium-neon lasers for the treatment of diseases of the oral mucosa and periodontal disease]. Moscow; 1979. Russian.
22. Moskvina S.V. Osnovy lazernoj terapii. Serija «Jefferivnaja lazernaja terapija» [Basics of laser therapy. Series "Effective laser therapy."]. T. 1. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
23. Moskvina SV. Termodinamicheskaja model' mehanizmov terapevticheskogo dejstvija nizkointensivnogo lazernogo izluchenija (NILI) [Thermodynamic model of the mechanisms of therapeutic action of low-intensity laser radiation (LLLT)]. Lazernaja medicina. 2010;14(1):48-51. Russian.
24. Moskvina SV, Amirhanjan AN. Metody kombinirovannoj i sochetannoj lazernoj terapii v stomatologii [Methods of combined and combined laser therapy in dentistry]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
25. Moskvina S, Konchugova TV. Obosnovanie primenenija lazeroforeza biologicheski aktivnyh veshhestv [Justification of the use of laser phoresis of biologically active substances]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2012;5:57-63. Russian.
26. Moskvina SV, Konchugova TV, Hadarcev AA. Osnovnye terapevticheskie metodiki lazerno-go osvechivanija krovi [The main therapeutic methods of laser blood screening]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2017;94 (5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17 Russian.
27. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AJ, Han MA. Lazernaja terapija v pediatrii [Laser therapy in pediatrics]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «JeKSMO»; 2010. Russian.
28. Moskvina SV, Hadarcev AA. Vozmozhnye sposoby i puti povyshenija jeffektivnosti lazeroforeza (obzor literatury) [Possible ways and ways to improve the efficiency of laser phoresis (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Dec 13];4 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf>. DOI: 10.12737/23519.

29. Moskvina SV, Hadarcev AA. Lazernaja terapija apparatami "MATRIKS" I "LAZMIK" [Laser therapy devices "MATRIX" and "LAZMIK"]. Moskva–Tver'; 2019. Russian.
30. Nemedikamentoznyj metod v profilaktike i terapii gnojno-septicheskih oslozhenij v akusherstve, ginekologii i neonatologii [Non-drug method in the prevention and treatment of purulent-septic complications in obstetrics, gynecology and neonatology: A Handbook for Doctors]: Posobie dlja vrachej. Sost. Kulakov VI, Serov VN, Abubakirova AM, et al. Moscow; 2002. Russian.
31. Pat. Russian Federation 2101046 RU, MPK A61N5/06. Sposob lechenija vospalitel'nyh gnojno-destruktivnyh processov cheljustno-licevoj oblasti i shei [A method for the treatment of inflammatory purulent-destructive processes of the maxillofacial area and neck]. Zhizhina NA, Prohonchukov AA, Vahtin I, et al. №94031063/14; zajavleno 23.08.1994; opubl. 10.01.1998. Russian.
32. Pat. Russian Federation 2513474 RU, MPK A61N5/067. Sposob lechenija reaktivirovannoj formy citomegalovirusnoj infekcii urogenital'nogo trakta u zhenshhin reproduktivnogo vozrast [A method for treating a reactive form of a cytomegalovirus infection of the urogenital tract in women of reproductive age]. Moskvina SV, Perlamutrov JuN, Chernova NI, Ol'hovskaja KB, et al. № 2013115641/13. Zajavleno 08.04.2013. Opubl. 17.02.2014. Russian.
33. Prohonchukov AA, Zhizhina NA, Banchenko GV. Profilaktika i lechenie gerpesa lica s po-moshh'ju apparata magnitolazernogo izluchenija Optodan [Prevention and treatment of facial herpes with the help of the optical laser optical device Optodan]. Stomatologija. 2006;3:78-82. Russian.
34. Semenova TB. Genital'nyj herpes u zhenshhin [Genital herpes in women]. RMZh. 2001;9(6):237-42. Russian.
35. Semenova TB. Lazeroterapija v kompleksnom lechenii gerpesa [Laser therapy in the complex treatment of herpes]. Lazernaja medicina. 1997;1(1):38-9. Russian.
36. Semenova TB, Vlasova PI. Lechenie prostogo recidivirujushhego gerpesa kozhi pri pomoshhi luchej gelij-neonovogo lazera [Treatment of simple recurrent skin herpes with the help of helium-neon laser rays]. Tezisy dokl. Vsesojuz. konf. po primeneniju lazerov v medicine. Moscow; 1984. Russian.
37. Serov VN, Cahilova SG, Bonarcev PD. Strukturno-funkcional'noe sostojanie komponentov perifericheskoj krovi u zhenshhin s tipichnoj formoj genital'nogo gerpesa pri provedenii jendovaskuljarnogo lazernogo obluchenija krovi [Structural and functional state of peripheral blood components in women with a typical form of genital herpes during endovascular laser irradiation of blood]. Vestnik rossijskoj asociacii akusherov-ginekologov. 1998;1:17-22. Russian.
38. Serov VN, Cahilova SG, Bonarcev PD. Strukturno-funkcional'noe sostojanie komponentov perifericheskoj krovi u zhenshhin s tipichnoj formoj genital'nogo gerpesa pri provedenii jendovaskuljarnogo lazernogo obluchenija krovi [Structural and functional state of peripheral blood components in women with a typical form of genital herpes during endovascular laser irradiation of blood]. Venerolog. 2004;11:44-8. Russian.
39. Fedorova E, Zarochenceva NV, Polesko IV, Malinovskaja VV. Jetiopatogenez samoproizvol'nogo preryvanija beremennosti: sovremennye koncepcii [Etiopathogenesis of spontaneous abortion: modern concepts]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2015;1(2):53-8. Russian.
40. Hadarcev AA. Izbrannye tehnologii ne medikamentoznogo vozdejstvija v rehabilitacii onnosvosstanovitel'noj i sportivnoj medicine [Selected technologies of non-drug exposure in rehabilitation and sports medicine]. Pod red. Fudina NA. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.
41. Hadarcev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapija, girudoterapija, fitoterapija, fizioterapija) [Non-drug technologies (reflexology, hirudotherapy, herbal medicine, physiotherapy)]. Germanija: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.
42. Hadarcev AA, Kupeeov VG, Moskvina SV. Fitolazeroforez [Fitolazeroforez]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
43. Cahilova SG. Plazmaferез i fotomodifikacija krovi pri lechenii beremennyh zhenshhin s virusnoj infekciej [Plasmapheresis and blood photomodification in the treatment of pregnant women with viral infection] [dissertation]. Moscow; 1999. Russian.
44. Chernova NI. Sostojanie sistemnogo immuniteta u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s citomegalovirusnoj infekciej urogenital'nogo trakta [The state of systemic immunity in women of reproductive age with cytomegalovirus infection of the urogenital tract]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2014;14(2):23-8. Russian.
45. Chernova NI. Citomegalovirusnaja infekcija u zhenshhin s infekcionnymi zabojevanijami urogenital'nogo trakta [Cytomegalovirus infection in women with infectious diseases of the urogenital tract. Clinic, diagnosis, treatment]. Klinika, diagnostika, lechenie [dissertation]. Moscow; 2015. Russian.
46. Chernova NI. Citomegalovirusnaja infekcija u zhenshhin s infekcionnymi zabojevanijami urogenital'nogo trakta [Cytomegalovirus infection in women with infectious diseases of the urogenital tract. Clinic, diagnosis, treatment]. Klinika, diagnostika, lechenie [dissertation]. Moscow; 2014. Russian.
47. Chernova NI, Moskvina SV. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi v lechenii citomegalovirusnoj infekcii u zhenshhin [Intravenous laser irradiation of blood in the treatment of cytomegalovirus infection in women]. Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitacija, vrach i zdorov'e. 2013; 2 (10):13-20. Russian.
48. Chernova NI, Moskvina SV, Stovbun SV. Opyt primenenija panavira i nizkointensivnoj lazernoj terapii u pacientok s reaktivirovannoj formoj urogenital'noj citomegalovirusnoj infekcii [Experience of using Panavir

and low-intensity laser therapy in patients with a reactivated form of urogenital cytomegalovirus infection]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2013;5:66-9. Russian.

49. Chernova N, Perlamutrov JuN. Citomegalovirusnaja infekcija urogenital'nogo trakta u zhenshhin [Cytomegalovirus infection of the urogenital tract in women]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2014;2:54-60. Russian.

50. Chernova NI, Perlamutrov JuN, Moskvina SV. Citomegalovirusnaja infekcija u seksual'no aktivnyh pacientov reproduktivnogo vozrasta [Cytomegalovirus infection in sexually active patients of reproductive age. Modern approaches to treatment]. *Sovremennye podhody k lecheniju. Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2014;12(2):61-4. Russian.

51. Chernova NI, Perlamutrov JuN, Ol'hovskaja KB, Moskvina SV. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi v lechenii citomegalovirusnoj infekcii urogenital'nogo trakta u seksual'no aktivnyh zhenshhin [Intravenous laser irradiation of blood in the treatment of cytomegalovirus infection of the urogenital tract in sexually active women]. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija*. 2013;5:19-3. Russian.

52. Chernova N., Perlamutrov JuN, Ol'hovskaja KB, Moskvina SV. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi v lechenii citomegalovirusnoj infekcii urogenital'nogo trakta u seksual'no aktivnyh zhenshhin [Intravenous laser irradiation of blood in the treatment of cytomegalovirus infection of the urogenital tract in sexually active women]. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija*. 2013;5:19-23. Russian.

53. Chernova NI, Perlamutrov JuN, Ol'hovskaja KB, Moskvina S. Racional'naja terapija urogenital'noj bakterial'no-virusnoj infekcii: sovremennye vozmozhnosti [Rational therapy of urogenital bacterial-viral infection: modern opportunities]. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2013;11(4):44-6. Russian.

54. Shakarjan AA. Rezul'taty primenenija gelij-neonovogo lazera v terapii gerpetiformnyh keratitov u detej [The results of the use of helium-neon laser in the treatment of herpetiform keratitis in children. Abstracts Int. conf. "New in laser medicine and surgery."]. *Tezisy Mezhd. konf. «Novoe v lazernoj medicine i hirurgii»*. Ch. 2. Pereslavl'-Zalesskij, 1990. Russian.

55. Shhubelko RV, Zujkova IN, Shul'zhenko AE. Gerpesvirusnye infekcii cheloveka: klinicheskie osobennosti i vozmozhnosti terapii [Human herpesvirus infections: clinical features and treatment options]. *RMZh*. 2018;8 (1):39-45. Russian.

56. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(7):1423-30. doi: 10.1007/s10103-018-2542-5

57. Baxter GD, Bell AJ, Allen JM, Ravey J. Low level laser therapy: current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy*. 1991;77(3):171-8. doi: 10.1016/s0031-9406(10)61696-3

58. Bello-Silva MS, de Freitas PM, Aranha ACC. Low- and high-intensity lasers in the treatment of Herpes simplex virus 1 infection. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010;28(1):135-9. doi: 10.1089/pho.2008.2458

59. Boeckh M, Corey L. Adoptive immunotherapy of viral infections: should infectious disease embrace cellular immunotherapy? *J Infect Dis*. 2017;216(8):926-8. doi: 10.1093/infdis/jix360

60. Brignardello-Petersen R. Treatment of lesions associated with herpes labialis with low level laser therapy may result in a decrease of pain and recovery time compared with acyclovir. *J Am Dent Assoc*. 2017;48(10):e153. doi: 10.1016/j.adaj.2017.07.009

61. Cernavin I. Low-level laser therapy in the treatment of herpes labialis. *Laser*. 2010;1:16-7.

62. de Carvalho R, Eduardo FDP, Ramalho KM. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study. *Lasers in Medical Science*. 2010;25 (3):397-402. doi: 10.1007/s10103-009-0717-9

63. de Freitas PM, Simões A. (eds.) *Lasers in Dentistry: Guide for Clinical Practice*. – John Wiley & Sons, Inc., 2015. Print ISBN: 9781118275023. Online ISBN: 9781118987742. doi: 10.1002/9781118987742

64. de Paula Eduardo C, Aranha CC, Simões A. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers in Medical Science*. 2014; 29 (4):1517-29. doi: 10.1007/s10103-013-1311-8

65. de Paula Eduardo C, Bezinelli LM, de Paula Eduardo F. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. *Lasers in Medical Science*. 2012;27(5):1077-83. doi: 10.1007/s10103-011-1019-6

66. Dionetto P, D'Ovidio M, Franz S. Treatment of Herpes Zoster with LLLT and magnetotherapy. *Laser Therapy*. 1994; 6 (1): 35.

67. Farago K. Low power laser in dermatology. *Laser Therapy*. 1994;6(1):43.

68. Ferreira DC, Martins FO, Romanos MT. Impact of low-intensity laser on the suppression of infections caused by Herpes simplex viruses 1 and 2: in vitro study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42 (1):82-5. [in Portuguese] doi: 10.1590/S0037-86822009000100018

69. Ferreira DC, Reis HL, Cavalcante FS. Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44 (3):397-9.

70. Kamalova MK. Use of laser therapy in the treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis for children. *European science review*. 2018;7-8:120-1.

71. Kemmotsu O, Saito Y, Enya T. He-Ne-laser irradiation accelerates healing and reduces pain in the acute phase of Herpes Zoster. *Laser Therapy*. 1994; 6 (1): 44.

72. Lacour J. Low-power laser and recurrent labial herpes. *Ann Dermatol Venereol*. 2000; 127 (6-7):652-6. [Article in French]

73. Matsumura C, Ishikawa F, Imai M, Kemmotsu O. Useful effect of application of helium-neon LLLT on an early stage case of Herpes Zoster: A case report. *Laser Therapy*. 1993;5 (1): 43-6. doi: 10.5978/islsm.93-CR-01
74. Moore KC. Laser therapy in post herpetic neuralgia. *Laser Therapy*. 1996; 8 (1): 48.
75. Moore KC. Postherpetic neuralgia as a complication of malignant disease and its treatment using a GaAlAs diode laser. *Laser Therapy*. 1996;8 (1): 49.
76. Moore KC, Hira N, Kumar PS. A double blind crossover trial of low level laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia. *Laser Therapy*. 2005;14 (0):61-4.
77. Moskvин SV. Low-level laser therapy in Russia: history, science and practice. *J Lasers Med Sci*. 2017;8 (2):56-65. doi: 10.15171/jlms.2017.11
78. Moskvин SV, Khadartsev AA. Laser blood illumination. The main therapeutic techniques. Moscow–Tver; 2018.
79. Moskvин SV, Khadartsev AA. Laser blood illumination: the main therapeutic techniques (systemized literature review). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018 [cited 2018 Feb 12];1 [about 7 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.
80. Muñoz Sanchez PJ, Capote Femenías JL, Díaz Tejada A, Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012;30(1):37-40. doi: 10.1089/pho.2011.3076
81. Navarro R, Marquezan M, Cerqueira DF. Low-level-laser therapy as an alternative treatment for primary herpes simplex infection: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2007;31(4):225-8. doi: 10.17796/jcpd.31.4.yl4178275423171p
82. Otsuka H, Numazawa R, Okubo K. Effects of helium-neon laser therapy on Herpes Zoster pain. *Laser Therapy*. 1995; 7 (1): 27-32. doi: 10.5978/islsm.95-OR-05
83. Perrin D, Jolivald JR, Triki H. Effect of laser irradiation on latency of herpes simplex virus in a mouse model. *Pathol Biol (Paris)*. 1997; 45 (1): 24-7.
84. Ptaszyńska-Sarosiek I, Dunaj J, Zajkowska A. Post-mortem detection of six human herpesviruses (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6) in trigeminal and facial nerve ganglia by PCR // *PeerJ*. 2019;6: e6095. doi: 10.7717/peerj.6095
85. Rozsa G. Laser therapy and its combinid treatments in the first provincial laser center of Hungary. *Laser Therapy*. 1994; 6 (1): 69.
86. Saleh HM, Shaker AS, Saafan AM, Ibrahim AK. Herpes virus reactivation by low-intensity diode and CO₂ lasers. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29 (2):83-90. doi: 10.1089/pho.2009.2744
87. Schindl A, Neumann R. Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 1999;113 (2): 221-3. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00684.x
88. Sergio LP, Marciano R. da S, Teixeira GR. Therapeutic low-intensity red laser for herpes labialis on plasmid survival and bacterial transformation. *Photochem Photobiol Sci*. 2013; 12 (5): 930-5. doi: 10.1039/c3pp25394e
89. Stona P, da Silva Viana E, Dos Santos Pires L. Recurrent labial Herpes simplex in pediatric dentistry: low-level laser therapy as a treatment option. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2014; 7 (2):140-3. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1252
90. Velez-Gonzalez M, Urrea-Arbelaes A, Nicolas M. Treatment of relapse in herpes simplex on labial and facial areas and of primary herpes simplex on genital areas and “area pudenda” with low-power He-Ne laser or Acyclovir administered orally . *Proc. SPIE 2630, Effects of Low-Power Light on Biological Systems*. 1996. doi: 10.1117/12.230040
91. Yamada H, Ogawa H. Comparative study of 60 mW diode laser therapy and 150 mW diode laser therapy in the treatment of postherpetic neuralgia. *Laser Therapy*. 1995;7 (2):71-4.
92. Zimmermann M. Studies on therapeutic efficacy of a He-Ne laser. *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir*. 1990; 14 (4): 313-9. [Article in German]

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В., Чернова Н.И. Лазерная терапия при герпесвирусных инфекциях (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. №4. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-2.pdf> (дата обращения: 02.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16467.*

Bibliographic reference:

Moskvин SV, Chernova NI. Lazernaja terapija pri herpesvirusnyh infekcijah (obzor literatury) [Laser therapy for herpes virus infections (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 July 02];1 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16467.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ВОЗМОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

М.А. НОХСОРОВА, Н.В. БОРИСОВА, А.М. АММОСОВА

*ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»,
ул. Ойунского, д. 27, Якутск, 677000, Россия*

Аннотация. В статье представлен обзор современных методов и средств диагностики патологии различных органов и систем организма человека, связанной с дисплазией соединительной ткани. Дано представление о ряде биологических соединений (биомаркеров) для оценки морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани. Рассмотрены проблемы этиологии и патогенеза дисплазии соединительной ткани, представлены результаты исследований разных авторов, связанных с дисплазией соединительной ткани. Высказано мнение о необходимости комплексных исследований дисплазии соединительной ткани с позиции протеомики. Отмечается перспективность использования высокоэффективной и газофазной хроматографии с масс-селективными детекторами для разработки новых методик определения биомаркеров. Обсуждается взаимосвязь между экстремальными природно-климатическими условиями, характерными в Республике Саха (Якутия) и показателями здоровья населения. Выявлено, что комплексное воздействие природно-климатических условий и медико-социальных факторов вызывает значительно напряжение адаптивных механизмов организма человека, снижает его функциональную и иммунологическую реактивность. Отмечается, что ранняя диагностика биологических маркеров дисплазии соединительной ткани снизит процент заболеваемости детей и подростков и улучшит качество жизни на Севере и скорее всего, метаболическая коррекция и реабилитационное лечение у детей с дисплазией соединительной ткани предотвратит поражение других органов и систем.

Ключевые слова: биомаркеры, дисплазия соединительной ткани, ВЭЖХ, протеомика, белки, ранняя диагностика дисплазии соединительной ткани.

**POSSIBILITY OF DIAGNOSTICS UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
USING BIOLOGICAL MARKERS**

M.A. NOKHSOROVA, N.V. BORISOVA, A.M. AMMOSOVA

*FSAEI HE "North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov",
Oiunsky Str., 27, Yakutsk, 677000, Russia*

Abstract. In the article, the authors present a review of modern methods and means of diagnosing the pathology of various organs and systems of the human body associated with connective tissue dysplasia (CTD). An idea of a number of biological compounds (biomarkers) for assessing the morphofunctional disorders of visceral and locomotor organs associated with CTD is given. The article discusses the problems of etiology and pathogenesis of connective tissue dysplasia, presents the results of studies of various authors on the CTD. The authors emphasize the need for comprehensive CTD studies from the standpoint of proteomics. There is a promising use of high-performance gas-liquid chromatography with mass-selective detectors for the development of new methods for determining biomarkers. The paper discusses the relationship between extreme climatic conditions typical in the Republic of Sakha (Yakutia) and population health indicators. It was revealed that the complex effect of climatic conditions and medico-social factors causes a significant tension of the adaptive mechanisms of the human body, reduces its functional and immunological reactivity. The authors note that the early diagnosis of biological markers of connective tissue dysplasia will reduce the percentage of children's and adolescent morbidity and improve the quality of life in the North. Most likely, metabolic correction and rehabilitation treatment of children with connective tissue dysplasia will prevent damage to other organs and systems.

Keywords: biomarkers, connective tissue dysplasia (CTD), proteomics, proteins, CTD early diagnosis.

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) вызывает в последние годы особый интерес у исследователей и врачей-практиков в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией [18]. Частота выявления синдрома ДСТ достаточно велика – от 26 до 80% в зависимости от группы исследования [9, 10, 18]. Так, по данным Г.И. Нечаевой и соавт., от 74 до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ [18]. Значимость данной проблемы обусловлена еще широкой распространенностью ДСТ, системностью поражений, высокой вероятностью формирования различных видов

патологии [19]. Абсолютное большинство патологических изменений в функционировании клеток, тканей и органов сопровождается отклонением от физиологического белкового профиля нормального здорового организма. В современных условиях анализ и прогнозирование подобных изменений выходят на первый план при ранней диагностике дисплазии соединительной ткани.

ДСТ – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [19]. В настоящее время частота патологических состояний, связанных с ДСТ, неуклонно растет. Однако, по данным Г.И. Нечаева и др. [19], А.В. Аксенова и др. [1] и Т.И. Кадуриной [11] врачи недостаточно информированы о современных средствах диагностики патологии, в частности, с использованием биомаркеров. Так, пептиды в сыворотке крови, являющиеся результатом метаболизма коллагена типа 1 или 3, и фрагменты их деградации, а также металлопротеиназы используются в качестве биомаркеров для неинвазивной оценки фиброза [28]. *Pentosidine* и гомоцистеин в моче и плазме крови служат информативными маркерами для оценки рисков перелома кости независимо от минерального обмена и плотности костной ткани [26]. Предикурами ранней диагностики перелома может также служить факт наличия поперечных связей *N-telopeptides* коллагена типа 1 [24].

Актуален поиск ранних (в т.ч. метаболических) маркеров риска формирования различных заболеваний у детей с ДСТ. К настоящему времени известно, что содержание свободных и эфирносвязанных *жирных кислот* (ЖК) в сыворотке крови служит дополнительным диагностическим тестом [6].

Результаты исследований [14], дают представление о вероятной связи патологии мембран с липидным и ЖК-составом в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, увеличение содержания олеиновой кислоты характеризует состояние артериальной гипертензии и связано с наследственно обусловленными нарушениями в метаболических превращениях моноеновых ЖК. Дефицит полиненасыщенных ЖК омега-3 лежит в основе возникновения кардиогенных заболеваний. Выявлены отличительные особенности структурного перераспределения отдельных ЖК у детей с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца [14]. Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей занимают одно из ведущих мест в структуре патологии детского возраста [8]. К числу недостаточно изученных анатомических изменений архитектоники сердца и магистральных сосудов относятся так называемые малые аномалии сердца или малые аномалии развития сердца, приводящие к выраженным нарушениям функции сердечно-сосудистой системы.

Некоторые авторы связывают появление малой аномалии сердца у детей, студентов с нарушением липидного обмена [15]. Было обнаружено, что у студентов с малой аномалией сердца уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был достоверно выше, чем у студентов с отсутствием малой аномалии сердца ($p < 0,05$), а уровень холестерина липопротеидов низкой плотности достоверно ниже, чем у лиц без малой аномалии сердца ($p < 0,05$). Для изучения липидного спектра у детей исследовалась липидограмма с определением концентрации общего холестерина сыворотки крови, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности [15, 4].

При ДСТ в таких субстратах как волосы, эритроциты, ротовая жидкость обнаружен дефицит Mg^{2+} (магния), что позволяет предположить патогенетическое значение гипомagneмии [18]. Обсуждаются молекулярные механизмы гомеостаза магния [5, 20, 27]. Наиболее вероятное воздействие дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуроновой кислоты. Гипомagneзия приводит также к изменению механических свойств артерий [27].

Интенсивность процесса распада коллагена можно охарактеризовать с помощью определения содержания оксипролина, гидроксипролина, галактозилосилизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, гидроксизилпиридинолина, т.е. продуктов распада коллагена типа 1 в сыворотке крови и пирилинкса-*D* в суточной моче. Оксипролин является одной из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать ее биомаркером, отражающим катаболизм этого белка. Примерно 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируются с мочой, а 80% метаболизируются в печени. Около 90% оксипролина мочи является компонентом белков низкой молекулярной массы, а около 9% – большой (преимущественно фрагментов *N*-концевых телопептидов проколлагена типа 1). Только 1% оксипролина находится в свободном виде, поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня, связанного оксипролина – может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [7].

Соединения гидроксипролина с глюкозой и галактозой находятся преимущественно в коже. Гидроксипролин в сочетании с галактозой – галактозилосилизин – представлен, главным образом, в костном коллагене и поэтому может служить специфическим маркером его деградации. Он не метаболизируется в печени и практически в неизменном виде экскретируется с мочой. Для количественной диагностики

гликозидов гидроксилизина весьма перспективен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с хромато-масс-спектрометрией.

По содержанию производных пиридина – лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксилизилпиридинолина, возможно оценить также процесс распада коллагена. Высвобождение производных пиридина из костной ткани – достоверный показатель распада зрелого коллагена. Дезоксипиридинолин встречается исключительно в коллагене костной ткани, а пиридинолин – в структуре хрящевого коллагена. На их экскрецию не влияет поступление коллагена с пищей. Пиридинолиновые сшивки обнаруживают в гидролизованной моче хроматографическим методом.

Для характеристики биохимических процессов, происходящих в соединительной ткани, важна оценка процесса распада протеогликанов. О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани судят по величине экскреции гликозаминогликанов в суточной моче. Гликозаминогликаны определяют методом Д. П. Косягина [12]. У пациентов с различными клиническими вариантами дисплазии соединительной ткани наблюдается, как правило, повышенное выведение гликозаминогликанов с мочой.

При изучении показателей кальций-фосфорного обмена и биохимических маркеров ремоделирования костной ткани у здоровых детей и подростков [23] интенсивность костеобразования оценивали по уровню активности щелочной фосфатазы, по содержанию остеокальцина и общего аминотерминального пропептида проколлагена типа I. Остеокальцин – специфический для костной ткани кальций-связывающий белок, характеризующий процессы остеосинтеза. Он продуцируется остеобластами и связывается с микрокристаллами гидроксиапатита во внеклеточном пространстве. В комплекс биохимических методик, используемых при оценке особенностей метаболизма при ДСТ, входит определение свободных аминокислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. По данным *Laurant et al.* [25], для большинства незаменимых и заменимых аминокислот отмечено увеличение числа больных со сниженным уровнем свободных аминокислот в сыворотке крови. Сходные результаты получены в [12] при определении свободных аминокислот в сыворотке крови взрослых, больных ДСТ.

Существенно дополняет представление об особенностях протекания биохимических процессов в соединительнотканых структурах организма в присутствии ДСТ информация о содержаниях ионов кальция, фосфора, кальций регулирующих гормонов. В работе [17] «Комплексное патогенетическое, фармако-экономическое и клинико-организационное обоснование системы ранней диагностики, профилактики и этапного лечения кариеса у детей» содержание ионов кальция определяли с помощью ионоселективных электродов на аппарате микролит «Конелаб», паратиреоидного гормона – с помощью тест-системы.

В работе [13] посвященной диссекции магистральных артерий головы, одной из главных причин ишемического инсульта в молодом возрасте, автор, предполагает, что патогенетической основой развития диссекции является слабость артериальной стенки, обусловленная ее дисплазией. Так, у больных с диссекцией выявлены статистически значимые изменения показателей крови, отвечающих за гомеостаз и повреждение соединительной ткани (повышение матриксной металлопротеиназы-9, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида) и установлены их пороговые значения. Выявлено повышение уровня факторы роста фибробластов-21 – чувствительного биомаркера первичной митохондриальной цитопатии, что подтверждает гипотезу митохондриальных нарушений как причины дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции.

Республика Саха (Якутия) расположена в районе Крайнего Севера и относится к регионам Российской Федерации, имеющий крайне неблагоприятные показатели здоровья населения. Это связано, как с экстремально природно-климатическими условиями, так и с особенностями условий и образа жизни населения [2, 3]. Комплексное воздействие природно-климатических условий и медико-социальных факторов вызывает значительно напряжение адаптивных механизмов организма человека, снижает его функциональную и иммунологическую реактивность. Структуре и клинико-инструментальным характеристикам малой аномалии сердца была посвящена работа [16], согласно автору распространенность малых аномалий сердца у детей Республики Саха (Якутия) в возрасте до 15 лет составляет 32,8%. Наибольший удельный вес приходится на аномально расположенные трабекулы левого желудочка. В работе отмечается, что малые аномалии сердца регистрируются во всех этнических группах, однако частота их преобладает в якутской популяции. Согласно полученным данным, малые аномалии сердца у детей сопровождались внекардиальными и кардиальными проявлениями. Осложненное течение различных малых аномалий сердца у детей, представлено у большей их части нарушениями ритма сердца и проводимости. Показатели центральной гемодинамики, сократительной способности миокарда левого желудочка у детей с малыми аномалиями сердца имели достоверные отличия по сравнению с контрольной группой.

В [22] изучены фенотипические признаки ДСТ, проявляющихся в зубочелюстной системе у детей школьного возраста Якутии. Среди зубочелюстных аномалий наиболее часто встречался глубокий прикус, далее по частоте идут прямой, перекрестный, открытый и мезиальный прикусы. Полученные данные в этой работе диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на профилактику ДСТ. Работы, посвященные ранней диагностики ДСТ у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия) с помощью биологических маркеров в настоящее время отсутствуют в литературе. Поиск, оп-

ределение, разделение, количественное и качественное определение белковых молекул, играющих роль в обеспечении чувствительности либо непосредственно в формировании заболевания, являются основными задачами протеомики. Протеомика (*англ. proteomics*) — наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также структурно-функциональные свойства белковых молекул. Ее задачей является идентификация и количественное определение совокупных индивидуальных белков, которые содержатся в биологических образцах (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, моча, биоптаты и др.) на разных стадиях развития заболевания, а также на фоне проводимой терапии. Совокупность всех белков организма, т.е., по сути, его белковый профиль, носит название «протеом» [21]. Протеомика, будучи наукой фундаментальной, тем не менее, незаменима при решении ряда практических медицинских и прикладных научных задач. Исследование различных биологических жидкостей организма с применением современных технологических приемов протеомики может предоставить врачу-диагносту достаточные объемы информации, необходимые для однозначной постановки диагноза либо оценки рисков определенного заболевания у конкретного пациента. Построение алгоритмов доклинического и клинического мониторинга больных с использованием конгломератов лабораторно-диагностических процедур, включающих геномные, транскриптомные и протеомные методы анализа, а также биоинформационные приемы обработки и анализа данных, является залогом успешного выявления патологического состояния в стадии скрытого течения, верификации диагноза, определения и возможной предикции типа и характера течения болезни, а также мониторинга реакций организма пациента в ответ на применяемый вид терапии.

Таким образом, несмотря на широкую распространенность ДСТ, до настоящего времени не существует единого мнения по вопросам терминологии, дифференциально-диагностических тестов, оценки риска развития, подходов к профилактике данной патологии. Проведение комплексной оценки органов и систем и метаболических процессов у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани вне зависимости от клинического варианта его течения позволит дифференцировано подойти к назначению обоснованной метаболической терапии, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования процесса, развития жизнеугрожающих состояний и повышения качества жизни данной группы пациентов. Ранняя диагностика биологических маркеров дисплазии соединительной ткани снизит процент заболеваемости детей и подростков и улучшит качество жизни на Севере. Метаболическая коррекция и реабилитационное лечение у детей с дисплазией соединительной ткани предотвратит поражение других органов и систем. С учетом персонализированного подхода клинико-фенотипические проявления, метаболические изменения в зависимости от возраста обследуемых могут быть рекомендованы для уточнения диагноза, прогноза дальнейшего развития процесса и назначения патогенетического лечения.

Литература

1. Аксенов А.В. Антропатия на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. № 2 (17). С. 61–63.
2. Борисова Н.В. Петрова П.Г., Апросимов Л.А. Состояние здоровья населения Республики Саха (Якутия): фундаментальные и прикладные исследования // Экономика Востока России. 2015. С. 54–62.
3. Борисова Н.В. Петрова П.Г., Маркова С.В., Туркебаева Л.К., Степанова Л.А. Влияние экологических факторов среды на состояние здоровья детей города Якутска // Вестник СВФУ (медицинские науки). 2016. №2(03). С. 12–19.
4. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 39–43.
5. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006. 234 с.
6. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума / Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск: ОГМА, 2005. 250 с.
7. Долгов В.В., Ермакова И.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей: учебное пособие. М.: РМАПО, 1998. 64 с.
8. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Кардиология. 2005. Т. 45, №3. С. 76–81.
9. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
10. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: «Невский диалект», 2000. 271 с.
11. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский Вестник северного Кавказа. 2008. №2. С. 15–18.
12. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
13. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Корепина О.С., Губанова М.В., Тимирясова А.А. Анамнестическая головная боль у больных с диссекцией магистральных артерий головы: клинические особенности и механизмы развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. С. 4–11.

14. Козычева Е. В., Слезка И.Е. Липидкорригирующее действие морских полиненасыщенных жирных кислот в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у мальчиков // Вопросы питания. 1998. №4. С. 27–31.
15. Козычева Е.В., Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А. Влияние жира сельди «Иваси» на эритроцитарные полиненасыщенные ω-6 и ω-3 жирные кислоты при реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вопросы питания. 1998. № 5-6. С. 29–33.
16. Корякина Н.А. Малые аномалии сердца у детей: структура и клинико инструментальная характеристика: автореф. ... дис. к.м.н. М., 2006. 23 с.
17. Кузьмина Д.А. Комплексное патогенетическое, фармако-экономическое и клинко-организационное обоснование системы ранней диагностики, профилактики и этапного лечения кариеса у детей : дисс ... д.м.н.. Санкт-Петербург, 2011. 285 с.
18. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Стражев С.В., Семченко В.М. Применение вентонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // Паллиативная медицина и реабилитация. 2001. №1. С.25–28.
19. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 22–25.
20. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.
21. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 1. С. 65–71.
22. Ушницкий И.Д., Никифорова Е.Ю., Аммосова А.М., Черемкина А.С., Агафонова Е.Ю. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) // Вестник СВФУ (медицинские науки). 2015. № 12 (2). С. 124–128.
23. Фаламеева О.В., Рзаев М.М. Прогностическая значимость факторов риска остеопороза у лиц мужского пола // Хирургия позвоночника. 2012. С. 84–88.
24. Ishikawa T, Sakuraba K. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone metabolism movement in various sports and physical activities // Clin Calcium. 2009. Vol. 19. No. 8. P. 1125–1131.
25. Laurant P., Hayoz D., Brunner H., Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery // Br J Nutr. 2000. Vol. 84, №5. P. 757–764.
26. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality // Clin Calcium. 2009. Vol. 19, №8. P. 1110–1117.
27. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue // Magnes Res. 2003. Vol. 16, №1. P. 70–74.
28. Zannad F., Pitt B. Biomarkers of extracellular matrix turnover // Heart Fail Clin. 2009. Vol. 5, №4. P. 589–599.

References

1. Aksenov AV. Antropatija na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej [Anthropathy on the background of connective tissue dysplasia in children]. Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Cheljabinskoy oblasti. 2017;2 (17): 61-3. Russian.
2. Borisova NV Petrova PG, Aprosimov LA. Sostojanie zdorov'ja naselenija Respubliki Saha (Jakutija): fundamental'nye i prikladnye issledovanija [The state of health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia): basic and applied research]. Jekonomika Vostoka Rossii. 2015:54-62. Russian.
3. Borisova NV, Petrova PG, Markova SV, Turkebaeva LK, Stepanova LA. Vlijanie jekologicheskikh faktorov sredy na sostojanie zdorov'ja detej goroda Jakutsk [The influence of environmental factors on the health of children in the city of Yakutsk]. Vestnik SVFU (medicinskie nauki). 2016;2(03):12-9. Russian.
4. Gnusaev SF, Belozеров JuM, Vinogradov AF. Klinicheskoe znachenie malyh anomalij serdca u detej [The clinical significance of minor heart anomalies in children]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2008;2:39-43. Russian.
5. Gromova OA. Magnij i piridoksin: osnovy znaniy [Magnesium and pyridoxine: knowledge bases]. Moscow: ProtoTip; 2006. Russian.
6. Displazija soedinitel'noj tkani: Materialy simpoziuma [Dysplasia of the connective tissue: Materials of the symposium]. Pod red. GI. Nechaevoj. Omsk: OGMA; 2005. Russian.
7. Dolgov VV, Ermakova IP. Laboratornaja diagnostika narushenij obmena mineralov i zabojevanij kostej: uchebnoe posobie [Laboratory diagnosis of metabolic disorders of minerals and bone diseases: a training manual]. Moscow: RMAPO; 1998. Russian.
8. Domnickaja TM, D'jachenko AB, Kuprijanova OO, Domnickij MV. Klinicheskoe znachenie primenenija magnija orotata u podrostkov s sindromom displazii soedinitel'noj tkani serdca [The clinical significance of the use of magnesium orotate in adolescents with dysplasia of the connective tissue of the heart]. Kardiologija. 2005;45(3):76-81. Russian.
9. Zemcovskij JeV. Soedinitel'notkannye displazii serdca [Connective tissue dysplasia of the heart]. Sankt-Peterburg: TOO «Politekst-Nord-Vest»; 2000. Russian.

10. Kadurina TI. Nasledstvennyye kollagenopatii (klinika, diagnostika, lechenie i dispanserizacija) [Hereditary collagenopathies (clinic, diagnosis, treatment and clinical examination)]. Sankt-Peterburg: «Nevskij dialekt»; 2000. Russian.
11. Kadurina TI, Abbakumova L. Ocenka stepeni tjazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej [Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. Medicinskij Vestnik severnogo Kavkaza. 2008;2:15-8. Russian.
12. Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej [Connective tissue dysplasia]. Sankt-Peterburg: Jelbi-SPb; 2009. Russian.
13. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Korepina OS, Gubanova MV, Timirjasova AA. Anamnesticheskaia golovnaja bol' u bol'nyh s dissekciej magistral'nyh arterij golovy [Anamnestic headache in patients with dissection of the main arteries of the head: clinical features and mechanisms of development]: klinicheskie osobennosti i mehanizmy razvitiia. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. SS. Korsakova; 2018. Russian.
14. Kozycheva EV, Slezka IE. Lipidkorririrujushhee dejstvie morskikh polinenasysyhennyh zhirnyh kislot v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij u mal'chikov [Lipid-corrective action of marine polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases in boys]. Voprosy pitaniia. 1998;4:27-31. Russian.
15. Kozycheva EV, Novgorodceva TP, Jendakova JeA. Vlijanie zhira sel'di «Ivasi» na jeritrocityarnye polinenasysyhennye ω -6 i ω -3 zhirnye kisloty pri reabilitacii bol'nyh serdechno-sosudistyh zabolevanijami [The effect of herring fat "Ivasi" on erythrocyte polyunsaturated ω -6 and ω -3 fatty acids in the rehabilitation of patients with cardiovascular diseases]. Voprosy pitaniia. 1998;5-6:29-33. Russian.
16. Korjakina NA. Malye anomalii serdca u detej: struktura i kliniko instrumental'naja harakteristika [Small anomalies of the heart in children: structure and clinical and instrumental characteristics][dissertation]. Moscow; 2006. Russian.
17. Kuz'mina DA. Kompleksnoe patogeneticheskoe, farmako-jekonomicheskoe i kliniko-organizacionnoe obosnovanie sistemy rannej diagnostiki, profilaktiki i jetapnogo lechenija kariessa u detej [Comprehensive pathogenetic, pharmaco-economic and clinical-organizational rationale for the system of early diagnosis, prevention and staged treatment of caries in children][dissertation]. Sankt-Peterburg; 2011. Russian.
18. Nechaeva GI, Temnikova EA, Viktorova IA, Strazhev SV, Semchenko VM. Primenenie venotonicheskogo preparata «Detraleks-500» v programme reabilitacii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani [Use of the venotonic drug "Detraleks-500" in the program of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2001;1:25-8. Russian.
19. Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP, Druk I., Morozov SL. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment]. Lechashhij vrach. 2008;2:22-5.
20. Spasov AA. Magnij v medicinskoj praktike [Magnesium in medical practice]. Volgograd; 2000. Russian.
21. Suchkov CV, Gnatenko DA, Kostjushev D, Krynskij SA, Pal'cev MA. Proteomika kak fundamental'nyj instrument doklinicheskogo skringinga, verifikacii analizov i ocenki prime-njaemoj terapii [Proteomics as a fundamental tool for preclinical screening, verification of analyzes and evaluation of applied therapy]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013;1:65-71. Russian.
22. Ushnickij ID, Nikiforova EJ, Ammosova AM, Cheremkina AS, Agafonova EJu. Stomatologicheskij status detej s displaziej soedinitel'noj tkani, prozhivajushhij v Respublike Saha (Jakutija) [Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia)]. Vestnik SVFU (medicinskie nauki). 2015;12 (2):124-8. Russian.
23. Falameeva O, Rzaev MM. Prognosticheskaja znachimost' faktorov riska osteoporoza u lic muzhskogo pola. Hirurgija pozvonochnika. 2012;84-8. Russian.
24. Ishikawa T, Sakuraba K. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone metabolism movement in various sports and physical activities. Clin Calcium. 2009;19(8):1125-31.
25. Laurant P, Hayoz D, Brunner H, Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery. Br J Nutr. 2000;84(5):757-64.
26. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality. Clin Calcium. 2009;19(8):1110-7.
27. Senni K, Foucault-Bertaud A, Godeau G. Magnesium and connective tissue. Magnes Res. 2003;16(1):70-4.
28. Zannad F, Pitt B. Biomarkers of extracellular matrix turnover. Heart Fail Clin. 2009;5(4):589-99.

Библиографическая ссылка:

Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf> (дата обращения: 19.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16435.*

Bibliographic reference:

Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. Vozmozhnost' diagnostiki nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani s pomoshh'ju biologicheskikh markerov [Possibility of diagnostics undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16435.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

УДК: 161.311.2-018.7:616.379-008.64:616-053.71(075.8)

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ДЕСНЫ КРЫС ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Г.М.-А. БУДАЙЧИЕВ*, Д.А. ДОМЕНЮК**

* *Дагестанский государственный медицинский университет,
пл. Ленина, д.1, г. Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия, e-mail: gasan.budaychiev005@mail.ru*
** *Ставропольский государственный медицинский университет,
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия, e-mail: domenyukda@mail.ru*

Аннотация. Цель исследования – изучить морфофункциональные особенности строения эпителия десны крыс на ранних стадиях экспериментального диабета. *Материалы и методы исследования.* Эксперимент по моделированию диабета проведен на 15 крысах – самцах линии Вистар массой 100-110 г. В работе использовали 3 группы животных: 1) 5 интактных контрольных крыс; 2) 5 крыс с сахарным диабетом (2 недели после введения стрептозотоцина); 3) 5 крыс с сахарным диабетом (4 недели после введения стрептозотоцина). Забор материала для гистологического исследования проводили после эвтаназии крыс путем внутрибрюшного введения тиопентала натрия из расчета 25 мг на 1 кг массы тела. Оперативно удаляли верхнюю и нижнюю челюсти, фиксировали взятый материал в 5-10% растворе формалина. Декальцинацию челюстных костей проводили в 10 % растворе соляной кислоты в течение 5-7 дней до момента свободного прохождения иглы через ткани зуба. *Результаты и их обсуждение.* В конце 2-й недели экспериментального инсулинзависимого сахарного диабета у животных появлялись проявления патологии в виде полиурии и полидипсии. В тканях периодонтальной щели отмечали значительную дилатацию сосудов, периваскулярный отек, кровоизлияния, что приводило отслоение ткани периодонта от внутренней поверхности ячейки. *Заключение.* Установлено, что в слоях слизистой оболочки десен возникают и постепенно прогрессируют необратимые структурные изменения, заметно утолщение эпителиального пласта в неприкрепленной части, паракератоз, гиперкератоз, сначала сплющивание, а затем углубление соединительнотканых сосочков, раскрытие резервных капилляров, а так же прогрессируют изменения в гемомикроциркуляторном русле.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, экспериментальный диабет, стрептозотоциновая модель, морфология десны, крысы линии Вистар.

ULTRASTRUCTURAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EPITELIA STRUCTURE OF THE RAT'S GUM UNDER INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES

G.M.-A. BUDAYCHIEV*, D.A. DOMENYUK**

* *Dagestan State Medical University,
Lenin Square, 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia, e-mail: gasan.budaychiev005@mail.ru*
** *Stavropol State Medical University,
Mira Str., 310, Stavropol, 355017, Russia, e-mail: domenyukda@mail.ru*

Abstract. The research purpose is to study the morphofunctional features of the epithelium structure of the rat's gums in the early stages of experimental diabetes. *Materials and research methods.* An experiment on the modeling of diabetes was carried out on 15 rats - males Wistar line weighing 100–110 g. Three groups of animals were used in the work: 1) 5 intact control rats; 2) 5 rats with diabetes mellitus (2 weeks after administration of streptozotocin); 3) 5 rats with diabetes mellitus (4 weeks after administration of streptozotocin). The material for histological examination was taken after euthanasia of rats by intraperitoneal administration of sodium thiopental at the rate of 25 mg per 1 kg of body weight. The upper and lower jaws were promptly removed. The material was fixed in 5-10% formalin solution. Decalcification of the jaw bones was performed in 10% hydrochloric acid solution for 5-7 days until the needle passes through the tooth tissue. *Results and discussion.* At the end of the 2nd week of experimental insulin-dependent diabetes mellitus in animals, the manifestations of pathology appeared in the form of polyuria and polydipsia. In the tissues of the periodontal fissure, a significant dilation of the vessels, perivascular edema, and hemorrhages were noted, which resulted in the detachment of the periodontal tissue from the inner surface of the cell. *Conclusion.* The authors established that irreversible structural changes occur and gradually progress in the layers of the mucous membrane of the gums, noticeably thickening of the epithelial layer in the unattached part, parakeratosis, hyperkeratosis, first flattening, and then deep-

ening of the connective tissue papillae, disclosure of reserve capillaries, as well as changes in the hemomicrocirculator.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, experimental diabetes, streptozotocin model, gum morphology, Wistar rats.

Проводимые по инициативе ВОЗ на протяжении последних десятилетий эпидемиологические исследования во всём мире свидетельствуют, что *сахарный диабет* (СД) 1 типа остаётся острой и социально-значимой проблемой общественного здравоохранения. Высокая распространённость, клинический полиморфизм, постоянная тенденция роста уровня заболеваемости в детской популяции, тяжесть осложнений, ведущих к преждевременной инвалидизации и летальности в трудоспособном возрасте, а также социально-экономический ущерб, наносимый обществу данной эндокринопатией, позволили отечественным и зарубежным специалистам квалифицировать инсулинозависимый СД в качестве «эпидемии неинфекционного характера» [2, 4, 11, 21, 22, 25].

На 2017 год в субъектах Российской Федерации, согласно сведениям Национального регистра, зафиксировано 8758 подростков и 22 969 детей, страдающих инсулинозависимым СД. В категории «дети» на территории России уровень распространённости на 100 000 населения составил 86,73, заболеваемости – 11,78, летальности – 0,05, а в категории «подростки» – 203,29, 8,03 и 0,10 случаев соответственно [12, 19].

Ключевым фактором ранней инвалидности и смертности при СД 1 типа принято считать сосудистые осложнения, частота встречаемости которых в категории «дети» варьирует в пределах 60,8-81,4%. В связи с этим, превентивная тактика, являющаяся базовым принципом коррекции диабетических осложнений, должна проводиться задолго до формирования необратимых процессов на тканевом, системном и органном уровнях [1, 3, 13, 20, 24].

При инсулинозависимом СД специалистами убедительно доказан системный характер изменений микроциркуляторного русла с вовлечением в патологический процесс всех органов и тканей. Эндокринологи, среди этиопатогенетических схем развитие микроангиопатий, выделяют два основных механизма. Первый – интенсивное неферментативное гликозилирование с вовлечением компонентов свёртывающей системы (система фибринолиза, тромбоциты), коллагена, белков, гемоглобина, при образовании «конечных продуктов гликозилирования» (необратимых метаболитов). Второй – накопление потенциально токсических продуктов, оказывающих пагубное влияние на миокардиоциты и эндотелиоциты за счёт активации процессов перекисного окисления липидов при ослаблении механизмов антиоксидантной защиты. Комплексный эффект указанных механизмов способствует нарушению реологических параметров крови, изменению тонуса и морфологии сосудов микроциркуляторного русла, расстройствам проницаемости сосудов и их резистентности. Данный симптомокомплекс сочетается с нарушением регуляции обмена белковых структур сосудистой стенки, снижением тканевого кислородного баланса, аккумуляцией вазоактивных и биологически активных веществ, усиливая, тем самым, гемодинамические и реологические сдвиги, и способствуя формированию так называемого «замкнутого порочного круга» [5, 7, 17, 23].

Строение десны, как неотъемлемой части слизистой оболочки ротовой полости и главного структурного компонента тканей пародонта, отвечает значительным механическим нагрузкам при пережевывании пищи. Десна состоит из собственной пластинки слизистой оболочки и многослойного плоского эпителия, благодаря которому осуществляется непрерывность эпителиальной выстилки ротовой полости обеспечивается защитная функция. Реализация защитной функции эпителия десны осуществляется благодаря следующим факторам: синтез противомикробных веществ; смачивание слюной; участие в выработке местной иммунологической защиты; достаточная толщина при наличии множественных межклеточных соединений; присутствие рогового слоя, который имеет малую проницаемость и высокую механическую и химическую устойчивость; быстрое обновление за счёт непрерывного удаления поверхностных слоев [9, 14, 15, 18].

Систематизированные специалистами сведения, в рамках гемодинамического аппаратного тестирования, доказательно свидетельствуют, что основная роль в развитии патогенетических механизмов воспаления в тканях пародонта отводится нарушению микроциркуляции, причём выраженность и характер изменений капиллярно-трофических процессов напрямую определяют клиническую картину пародонтопатий [6, 8, 10, 16]. В этой связи, изучение особенностей морфологического строения эпителия десны на фоне базальной гипергликемии в условиях эксперимента, представляет аргументированный научно-практический интерес.

Цель исследования – изучить морфофункциональные особенности строения эпителия десны крыс на ранних стадиях экспериментального диабета.

Материалы и методы исследования. Из химических моделей экспериментального диабета стрептозотоциновая модель является наиболее распространенной. Преимущество стрептозотоцинового диабета заключается в следующем: высокая избирательность действия, простота воспроизведения, возможность получения диабета различной продолжительности и степени тяжести. Данные преимущества

позволяют смоделировать не только постепенно формирующуюся дисфункцию β -клеток, но и нарушение толерантности к глюкозе, а также развитие связанных с ней расстройств.

Эксперимент по моделированию диабета проведен на 15 крысах – самцах линии Вистар массой 100-110 г. Всех животных содержали в условиях вивария и работали с ними в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Забор материала для гистологического исследования проводили после эвтаназии крыс путем внутрибрюшного введения тиопентала натрия из расчета 25 мг на 1 кг массы тела. Оперативно удаляли верхнюю и нижнюю челюсти, фиксировали взятый материал в 5-10% растворе формалина. Декальцинацию челюстных костей проводили в 10% растворе соляной кислоты в течение 5-7 дней до момента свободного прохождения иглы через ткани зуба. После декальцинации изготавливали поперечные срезы насквозь через все ткани челюстей толщиной 2-3 мм. Приготовление гистологических препаратов осуществляли по обычной методике с окраской срезов гематоксилин-эозином. Изучение гистологических структур проводили на микроскопе «*Axiostarplus*» («*Zeiss*»). Экспериментальный инсулинозависимый СД вызывали однократным внутрибрюшным введением стрептозотоцина фирмы «*Sigma*» из расчета 7 мг на 100 г массы тела (приготовленном на 0,1 моль цитратном буфере, $pH=4,5$). Контроль – интактные белые крысы такой же массы, пола, возраста. Развитие СД в течение 2-4 недель контролировали с ростом уровня глюкозы в крови, измеряли глюкозооксидазным методом. Исследования проводили с 2-й недели эксперимента на животных с уровнем глюкозы более 13,48 моль на 1 л. В работе использовали 3 группы животных: 1) 5 интактных контрольных крыс; 2) 5 крыс с СД (2 недели после введения стрептозотоцина); 3) 5 крыс с СД (4 недели после введения стрептозотоцина).

Полученные морфометрические данные обрабатывали методами вариационной статистики по *Fisher R.A.* (2006) с помощью прикладного пакета программ *StatPlusV25*.

Результаты и их обсуждение. Во время макроскопического осмотра тканей десны у животных контрольной группы отмечено, что слизистая оболочка бледно-розовая, умеренно увлажнена. Патологические изменения не визуализировались. Во время гистологического исследования послойной организации тканей слизистой оболочки десны у крыс установлено, что их структурная организация идентична слизистой оболочки десны человека. В частности, в деснах крысы, так же, как и в деснах человека, можно выделить две части: прикрепленную и неприкрепленную, границей между которыми является десневая борозда. Прикрепленная часть десны плотно сращена с надкостницей альвеолярных отростков и шейкой зуба. Часть десны, которая выполняет промежутки между медиальными резцами верхней и нижней челюсти, называется межзубным десневым сосочком. Свободная часть десен окружает шейку зуба и сверху заканчивается десневым краем (рис. 1).

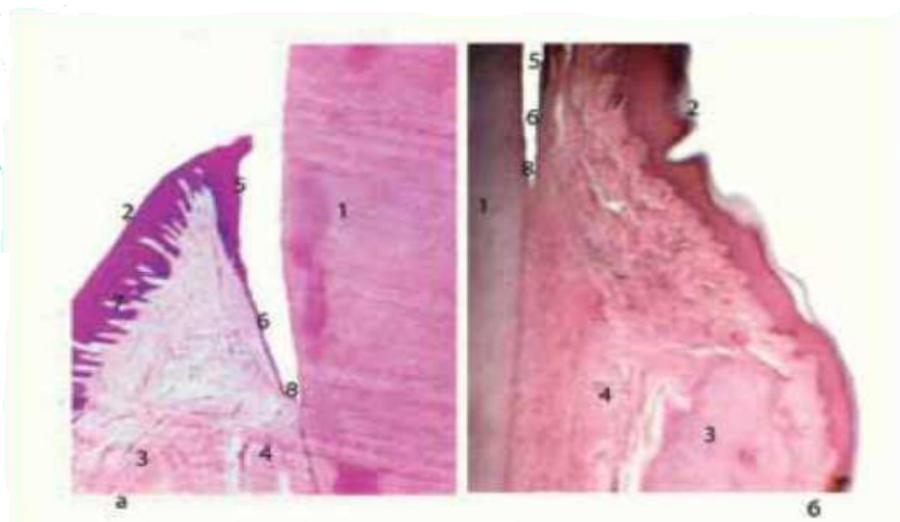


Рис. 1. Сравнительная микроморфология десен и участки зубодесневого соединения человека и крысы в норме. Декальцированный срез, окраска гематоксилин-эозином: а) человека, ув. $\times 160$;
б) крыса, ув. $\times 56$: 1 – зуб; 2 – неприкрепленная часть десны; 3 – верхушка альвеолярного отростка; 4 – ткань периодонта; 5 – внутренний эпителий десневой борозды; 6 – эпителиальное десневое приращение; 7 – сосочки соединительной ткани; 8 – дно десневой борозды

Гистологическое строение слизистой оболочки десны крыс линии Вистар существенно не отличается от слизистой оболочки десен человека и состоит из эпителия и собственной пластинки, разделенных базальной мембраной. В неприкрепленной части десен и в десневом крае слизистая оболочка включает

многослойный плоский эпителий со значительным ороговением, внутренний эпителий и эпителий в зоне прикрепления без признаков ороговения. Собственная пластинка слизистой оболочки неприсоединенной части десен представлена волокнистой соединительной тканью, которая в виде сосочков проникает в глубину эпителиального пласта на $\frac{1}{2}$ и $\frac{3}{4}$ его толщины. В области эпителиального прикрепления и внутреннего эпителия соединительнотканые сосочки отсутствуют. В собственной пластинке располагаются единичные капилляры, просветы которых имеют щелевидный вид или отсутствуют и не содержат крови. Это дает основания считать их резервными, нефункционирующими. В то же время субэпителиально есть отдельные капилляры с открытыми просветами, в которых визуализируются единичные эритроциты.

Прикрепленная часть десны покрыта ороговевшим многослойным эпителием, толщина которого вдвое меньше по сравнению с толщиной эпителиального пласта свободной части, в этой части десен ороговение также является менее выраженным. Лишь у отдельных животных эпителий был не ороговевшим. В собственной пластинке слизистой оболочки, как и в неприсоединенной части десен, четко выражены соединительнотканые сосочки. Однако они немногочисленны и пологие. В соединительной ткани определяются немногочисленные резервные и функционирующие капилляры, а также артериолы. Таким образом, гистологическое строение послойной организации десен крыс существенно не отличается от структурной организации слизистой оболочки десны человека.

В конце 2-й недели экспериментального инсулинзависимого СД у животных появлялись проявления патологии в виде полиурии и полидипсии. Во время макроскопического осмотра полости рта патологических изменений не отмечали: слизистая оболочка полости рта бледно-розовая, умеренно увлажненная. Во время микроскопического исследования срезов десен верхней и нижней челюстей были заметны утолщения эпителиального пласта во всех структурных элементах (свободный край, десневая щель, прикрепленная часть), избыточное ороговение эпителия (гиперкератоз), паракератоз, отек собственной пластинки слизистой оболочки с гиперемией сосудов, вскрытием просвета резервной группы капилляров (рис. 2).



Рис. 2. Микроморфологическое изображение участка свободной части десны крысы в конце второй недели течения инсулинзависимого сахарного диабета. Декальцированный срез, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 80$: 1 – гиперкератоз многослойного плоского ороговевшего эпителия; 2 – множественный акантоз; 3 – ангиоматоз; 4 – утолщение клеток эпителиального слоя; 5 – воспаление в области дна десневой щели

В стенках капилляров и некоторых артериол визуализировалось плазматическое пропитание, из-за чего они были утолщены. Соединительнотканые сосочки сглажены. У большинства животных в тканях слизистой оболочки десны отмечали острое воспаление. Его признаками были или интраэпителиально расположенные нейтрофилы, или полиморфноклеточная инфильтрация в области десневой щели в сочетании со значительным отеком, гиперемией сосудов, мелкими кровоизлияниями. У некоторых животных отмечено формирование патологического десневого кармана. Сосуды периодонта были дилатированными, полнокровными. В отдельных артериолах, расположенных на границе периодонта и альвеолярного отростка, отмечали утолщение стенок за счет их плазматического пропитывания. В конце 4-й недели экспериментального инсулинзависимого СД у животных значительно изменилось поведение: некоторые из них стали апатичными, другие – агрессивными. Усилились явления полиурии и полидипсии. Макроскопических изменений в области свободной и прикрепленной части десны, а также в области десневой борозды не было. Гистологическая картина слизистой оболочки десен мало отличалась от изменений, ко-

торые появились на 2-й неделе наблюдения. В тканях периодонтальной щели отмечали значительную дилатацию сосудов, периваскулярный отек, кровоизлияния, что приводило отслоение ткани периодонта от внутренней поверхности ячейки (рис. 3).

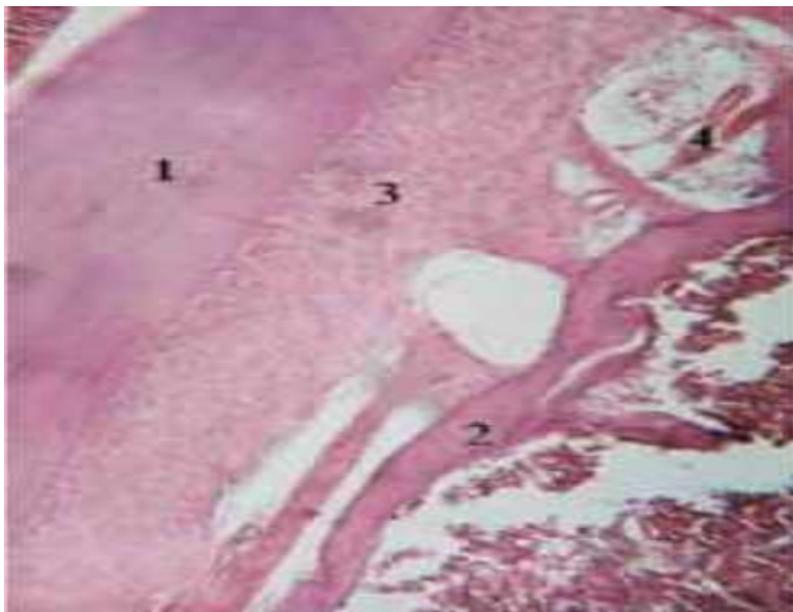


Рис. 3. Микроморфологическое изображение участка кровоизлияния и периваскулярный отек капилляров периодонта в конце четвертой недели течения стрептозотоцинового сахарного диабета. Декальцинированный срез, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$: 1 – зуб; 2 – зубная ячейка; 3 – ткань периодонта; 4 – капилляры с кровоизлияниями и периваскулярным отеком

У многих животных наблюдали хорошо сформированный десневой карман.

Выводы:

1. На фоне экспериментального инсулинозависимого СД в слоях слизистой оболочки десен возникают и постепенно прогрессируют необратимые структурные изменения.

2. При экспериментальном диабете в десне крыс заметно утолщение эпителиального пласта в неприсоединенной части, паракератоз, гиперкератоз, сначала сплющивание, а затем углубление соединительнотканых сосочков.

3. В собственной пластинке десны крыс при экспериментальном диабете наблюдается раскрытие резервных капилляров. В области десневой щели на 2-й неделе эксперимента появляются признаки острого воспаления, которые, постепенно прогрессируя, приобретает максимальное проявление на 4-й неделе эксперимента.

4. В течение эксперимента в периодонте прогрессируют изменения в гемомикроциркуляторном русле, которые проявляются гиперемией сосудов, плазматическим пропитанием, а затем склерозом и гиалинозом стенок артериол и отдельных капилляров, многочисленными кровоизлияниями и периваскулярным отеком, что обуславливает отслоение тканей периодонта от внутренней поверхности ячейки.

5. Полученные экспериментальные данные являются теоретической основой для повышения эффективности диагностики сосудистых нарушений у детей (подростков) на начальных стадиях СД I типа, а также разработки комплексных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на поддержание оптимального морфо-функционального состояния тканей пародонта на ранних этапах эндокринопатии.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.

2. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Костюкова Н.Ю. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24, № 4. С. 27–38.

3. Быков И.М., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалевой резистентности // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 4. С. 22–36.

4. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I // Пародонтология. 2017. Т. 22, № 2 (83). С. 53–60.
5. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть II // Пародонтология. 2017. Т. 22, № 3 (84). С. 36–41.
6. Давыдов Б.Н., Быков И.М., Дмитриенко С.В. Современные возможности клиничко-лабораторных, рентгенологических исследований в доклинической диагностике и прогнозировании риска развития заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I // Пародонтология. 2018. Т. 23, №3-24 (88). С. 4–11. DOI: 10.25636/PMR.1.2018.3.1
7. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I // Пародонтология. 2019. Т. 24, № 1-24 (90). С. 4–10. DOI: 10.25636/PMR.1.2019.1.1
8. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I // Пародонтология. 2019. Т. 24, № 2-24 (91). С. 108–119.
9. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Клиничко-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т.16, № 4 (63). С. 14–19.
10. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Клиничко-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. Т.17, № 1 (64). С. 37–46.
11. Дедов И.И., Кураев Т.К., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. М.: Медицина, 2000. 632 с.
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
14. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом (Часть I) // Институт стоматологии. 2017. № 3 (76). С. 74–77.
15. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом (Часть II) // Институт стоматологии. 2017. № 4 (77). С. 30–35.
16. Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 1(2). С. 73–82.
17. Ивченко Л.Г., Быков И.М., Басов А.А., Гильмиярова Ф.Н. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 5. С. 35–47.
18. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта // Стоматология. 2012. № 91(3). С. 35–37.
19. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.
20. Alves C., Brandao M., Andion J., Menezes R. Oral health knowledge and habits in children with type 1 diabetes mellitus // Braz Dent J. 2009. Vol. 20, № 41. P. 70–73.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diab. Care. 2011. Vol. 34, Suppl. 1. P. S62–S69.
22. Cooke D.W., Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics // Pediatr Rev. 2008. Vol. 29(11). P. 374–384.
23. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. 2009. № 10 (Suppl. 12). P. 3–12.
24. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections // J. Clin. Densitom. 2014. №17. P. 219–224.
25. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., Libman I., LaPorte R., Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes Worldwide // Diabetes Care. 2000. №23(10). P. 1516–1526.

References

1. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnih zabolevanij: rukovodstvo [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Moscow: Medicina; 2002. Russian.
2. Bykov IM, Ivchenko LG, Kostjukova NJu. Osobennosti svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj zashhity u detej s saharnym diabetom pevogo tipa [Features of free radical oxidation and antioxidant protection in children with type 1 diabetes mellitus] Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2017;24(4):27-38. Russian.
3. Bykov IM, Gil'mijarova FN, Domenjuk DA. Ocenka kariesogennoj situacii u detej s saharnym diabetom pervogo tipa s uchjotom mineralizujushhego potenciala rotovoj zhidkosti i jemal'noj rezistentnosti [Estimation of cariogenic situation in children with diabetes mellitus of the first type taking into account the mineralizing potential of oral fluid and enamel resistance]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(4):22-36. Russian.
4. Gil'mijarova FN, Davydov B, Ivchenko LG. Vlijanie tjazhesti techenija saharnogo diabeta I tipa u detej na stomatologičeskij status i imunologičeskie, biohimičeskie pokazateli syvorotki krovi i rotovoj zhidkosti [The effect of the severity of type I diabetes in children on the dental status and immunological, biochemical parameters of serum and oral fluid]. Chast' I. Parodontologija. 2017;22(83):53-60. Russian.
5. Gil'mijarova FN, Davydov BN, Ivchenko LG. Vlijanie tjazhesti techenija saharnogo diabeta I tipa u detej na stomatologičeskij status i imunologičeskie, biohimičeskie pokazateli syvorotki krovi i rotovoj zhidkosti [The effect of the severity of type I diabetes in children on the dental status and immunological, biochemical parameters of serum and oral fluid]. Chast' II. Parodontologija. 2017;22(84):36-41. Russian.
6. Davydov BN, Bykov IM, Dmitrienko SV. Sovremennye vozmozhnosti kliniko-laboratornyh, rentgenologičeskijh issledovanij v dokliničeskoj diagnostike i prognozirovanii riska razvitija zabolevanij parodonta u detej s saharnym diabetom pervogo tipa. Chast' I [Modern possibilities of clinical, laboratory, radiological studies in preclinical diagnosis and prediction of the risk of developing periodontal diseases in children with type 1 diabetes. Part I]. Parodontologija. 2018;23(88):4-11. DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.1 Russian.
7. Davydov BN, Domenjuk DA, Dmitrienko SV. Osobennosti mikrocirkuljacii v tkanjah parodonta u detej ključevyh vozrastnyh grupp, stradajushhijh saharnym diabetom 1-go tipa [Features of microcirculation in periodontal tissues in children of key age groups suffering from type 1 diabetes. Part I]. Chast' I. Parodontologija. 2019;24(90):4-10. DOI: 10.25636/PMP.1.2019.1.1 Russian.
8. Davydov BN, Domenjuk DA, Dmitrienko SV. Osobennosti mikrocirkuljacii v tkanjah parodonta u detej ključevyh vozrastnyh grupp, stradajushhijh saharnym diabetom 1-go tipa [Features of microcirculation in periodontal tissues in children of key age groups suffering from type 1 diabetes. Part I]. Chast' I. Parodontologija. 2019;24(91):108-19. Russian.
9. Davydov BN, Gil'mijarova FN, Ivchenko LG. Kliniko-diagnostičeskoe znachenie aktivnosti matriksnyh metalloproteinaz i ih tkanevyh ingibitorov v ocenke sostojanija tkanej parodonta u detej s saharnym diabetom pervogo tipa. Chast' I [Clinical and diagnostic value of the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the evaluation of the state of periodontal tissues in children with type 1 diabetes. Part I]. Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. 2017;16(63):14-9. Russian.
10. Davydov BN, Gil'mijarova FN, Ivchenko LG. Kliniko-diagnostičeskoe znachenie aktivnosti matriksnyh metalloproteinaz i ih tkanevyh ingibitorov v ocenke sostojanija tkanej parodonta u detej s saharnym diabetom pervogo tipa. Chast' II [Clinical and diagnostic value of the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the evaluation of the state of periodontal tissues in children with type 1 diabetes. Part II]. Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. 2018;17(64):37-46. Russian.
11. Dedov II, Kuraev TK, Peterkova VA. Saharnyj diabet u detej i podrostkov [Diabetes in children and adolescents: a guide]: Rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013. Russian.
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Jendokrinologija: Uchebnik [Endocrinology]. Moscow: Medicina; 2000. Russian.
13. Dedov II, Mel'nichenko GA. Jendokrinologija: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology: national leadership]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2008. Russian.
14. Domenjuk DA, Davydov BN, Ivchenko LG. Otklonenija citologičeskijh i funkcional'nyh pokazatelej bukkal'nogo jepitelija u bol'nyh s autoimmunnym saharnym diabetom (Chast' I) [Deviations of cytological and functional indicators of buccal epithelium in patients with autoimmune diabetes mellitus (Part I)]. Institut stomatologii. 2017;3:74-7. Russian.
15. Domenjuk DA, Davydov BN, Ivchenko LG. Otklonenija citologičeskijh i funkcional'nyh pokazatelej bukkal'nogo jepitelija u bol'nyh s autoimmunnym saharnym diabetom (Chast' II) [Deviations of cytological and functional indicators of buccal epithelium in patients with autoimmune diabetes mellitus (Part II)]. Institut stomatologii. 2017;4 (77):30-5. Russian.

16. Ivchenko LG, Domenjuk DA. Diagnostika immunometabolicheskikh rasstrojstv u detej s saharnym diabetom I tipa [Diagnostics of immunometabolic disorders in children with diabetes mellitus type I]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2017;1(2):73-82. Russian.
17. Ivchenko LG, Bykov IM, Basov AA, Gil'mijarova FN. Razrabotka i obosnovanie algoritma ocenki metabolizma kostnoj sistemy u detej s saharnym diabetom pervogo tipa [Development and justification of the algorithm for assessing the metabolism of the skeletal system in children with type 1 diabetes mellitus]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(5):35-47. Russian.
18. Rabinovich OF, Abramova ES. Baktericidnaja aktivnost' rotovoj zhidkosti v kompleksnoj diagnostike disbioticheskikh izmenenij slizistoj obolochki rta [Bactericidal activity of oral fluid in the complex diagnosis of dysbiotic changes of the oral mucosa]. Stomatologija. 2012;91(3):35-7. Russian.
19. Suncov JI, Bolotskaja LL, Maslova OV, Kazakov IV. Jepidemiologija saharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossijskoj Federacii [Epidemiology of diabetes mellitus and its prevalence prognosis in the Russian Federation]. Saharnyj diabet. 2011;1:15-8. Russian.
20. Alves C, Brandao M, Andion J, Menezes R. Oral health knowledge and habits in children with type 1 diabetes mellitus. Braz Dent J. 2009;20(41):70-3.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab. Care. 2011;34(1):S62-9.
22. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Pediatr Rev. 2008;29(11):374-84.
23. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2009;10(12):3-12.
24. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J. Clin. Densitom. 2014;17:219-24.
25. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes Worldwide. Diabetes Care. 2000;23(10):1516-26.

Библиографическая ссылка:

Будайчиев Г.М.-А., Доменюк Д.А. Ультраструктурные морфологические особенности строения эпителия десны крыс при индуцированном экспериментальном сахарном диабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-4.pdf> (дата обращения: 22.07.2019). *

Bibliographic reference:

Budaychiev GMA, Domenyuk DA. Ultrastrukturnye morfologicheskie osobennosti stroenija jepitelija desny krysa pri inducirovannom jeksperimental'nom saharnom diabete [Ultrastructural morphological features of the epithelia structure of the rat's gum under induced experimental diabetes]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 22];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-4.pdf>.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ЛЮДЕЙ
С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ
МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
(обзор литературы)**

С.В. ТОКАРЕВА, А.Р. ТОКАРЕВ, М.В. ПАНЬШИНА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: svetofom@yandex.ru*

Аннотация. В обзоре представлен патогенез развития кардиометаболического риска при висцеральном ожирении. Больные с метаболически тучным ожирением являются группой риска развития кардиометаболических нарушений и сердечно-сосудистых катастроф. Отведена роль ранним маркерам кардиометаболического синдрома, включающих как инвазивные лабораторные методы определения гормонов и цитокинов, так и неинвазивные функциональные методы выявления висцерального ожирения. Доказана системность единого патологического процесса, включающего нейрогуморальные, иммунные изменения, изменения системы гемостаза, ведущие к формированию эндотелиальной дисфункции и как результат – к нарушению регуляции артериального давления вегетативной нервной системой и системной гемодинамики. Парадоксом является применение у больных с системными нарушениями только симптоматического медикаментозного лечения, неизбежно ведущего к полипрагмазии. Неотъемлемой частью комплексной реабилитационной программы для данного контингента больных также является применение лечебной физкультуры и немедикаментозных методов терапии. Предложены физиотерапевтические методы коррекции кардиоваскулярного риска как отдельно, так и в качестве дополнения к основной терапии. С позиции теории стресса Г.Селье обосновано использование транскраниальной электростимуляции и низкоинтенсивного лазерного излучения. Учитывая саногенное воздействие данных методов, как их монотерапия, так и сочетанное воздействие направлено на нормализацию функционального состояния организма, улучшение качества жизни пациентов, профилактику кардиометаболического риска, что в конечном счете, будет способствовать снижению смертности от социально-значимых заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, кардиометаболический риск, висцеральное ожирение, адипокины; лазерное излучение, транскраниальная электростимуляция.

**METHODS TO IDENTIFY CARDIOMETABOLIC RISK IN PEOPLE WITH VISCERAL OBESITY
AND THE POSSIBILITIES OF ITS COMPLEX CORRECTION BY METHODS OF LASER
RADIATION AND TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION
(literature review)**

S.V. TOKAREVA, A.R. TOKAREV, M.V. PANSHINA

*FSBEI HPE "Tula State University" Medical Institute,
Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia, e-mail: svetofom@yandex.ru*

Abstract. The review presents the pathogenesis of the development of cardiometabolic risk in visceral obesity. Patients with metabolic obesity are at risk of developing cardiometabolic disorders and cardiovascular accidents. It was found the role of early markers of cardiometabolic syndrome, including both invasive laboratory methods for the determination of hormones and cytokines, and non-invasive functional methods for the detection of visceral obesity. The systemic nature of a single pathological process, including neurohumoral, immune changes, changes in the hemostasis system leading to the formation of endothelial dysfunction and as a result, a violation of the regulation of arterial pressure by the autonomic nervous system and systemic hemodynamics, was proved. The paradox is the use in patients with systemic disorders only symptomatic drug treatment, inevitably leading to polypragmasy. An integral part of a comprehensive rehabilitation program for this cohort of patients is also the use of physical therapy and non-drug therapies. Physiotherapeutic methods of cardiovascular risk correction are proposed both separately and as an adjunct to the main therapy. From the position of the theory of stress proposed by G. Selye, the use of transcranial electrostimulation and low-intensity laser radiation was justified. Considering the sanogenic effect of these methods, both their monotherapy and the combined effect is aimed at normalizing the functional state of the body, improving the quality of life of patients, and preventing cardiometabolic risk. Ultimately, this will help reduce mortality from socially significant diseases.

Keywords: metabolic syndrome, cardiometabolic risk, visceral obesity, adipokines; laser radiation, transcranial electrostimulation.

Пристальное внимание ученых и клиницистов в последние десятилетия привлечено к проблеме развития *метаболического синдрома* (МС) и свойственному ему *кардиометаболическому риску* (КМР), который выступает как интегрированный кластер нарушений энергетического, углеводного, а также липидного обмена, дисбаланса сосудистого тонуса с последующим развитием АГ. Установлена многокомпонентность МС, в связи с чем в литературе встречается множество названий одного синдрома [20]. Заинтересованность врачебного сообщества к проблеме МС связана с большим числом пациентов с одновременным присутствием у них *абдоминального ожирения* (АО), СД и *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ). Ежегодно увеличивается количество пациентов с ИБС, имеющих комплекс факторов риска, обозначенных как «*кардиометаболический синдром*» (КМС), наличие которого свидетельствует о глубоких метаболически взаимосвязанных атеротромботических нарушениях в организме [65]. К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный и эпидемиологический опыт, характеризующий вклад МС в ССЗ и смертность. Значительные изменения претерпевает ССС при наличии у больного таких компонентов МС как ожирение, дислипидемия, гипергликемия, СД, АГ. Они служат потенциальными факторами риска фатальных сосудистых катастроф – инфаркта миокарда, инсульта, поскольку основные патофизиологические проявления МС оказывают атерогенный эффект не только по отношению к коронарным сосудам, но и к другим сосудистым бассейнам различного калибра с соответствующей клинической манифестацией [23].

При суммировании различных компонентов МС индивидуальный риск каждого из них усиливает эффекты друг друга, т.е. они оказывают синергическое влияние, что представляет собой чрезвычайную опасность для здоровья, и в целом риск ИБС становится очень высоким. ССЗ в 3-3,5 раза чаще встречаются у больных МС, смертность выше в 4 раза, а при сочетании МС и ССЗ – в 5,5 раза в сравнении с лицами без МС [20].

Следовательно, вполне оправдано создание концепции КМС. Каждый из компонентов КМС формирует патогенный фон, предопределяющий будущие фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события. В настоящее время активно изучаются механизмы тканевых и молекулярных нарушений, к которым приводят составляющие КМС [45].

КМС часто встречается среди лиц с повышенной массой висцерального жира. Его распространенность у мужчин и женщин примерно одинакова, согласно данным европейских популяционных исследований статистически значимых гендерных различий в распределении компонентов КМС не выявлено [20]. МС отрицательно влияет на трудоспособность, увеличивает риск инвалидизации, сокращает продолжительность жизни в среднем на 7-12 лет, способствует нарушению мозгового кровообращения (у больных с МС оно развивается чаще в 4-7 раз), неблагоприятно сказывается на прогнозе лечения ССЗ [14]. Наличие КМС в 5 раз увеличивает риск развития СД 2 типа и в 2 раза — риск возникновения ССЗ в ближайшие 5-10 лет [27].

Согласно данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), с 1975 г. численность людей, страдающих ожирением, по всему миру увеличилось более чем втрое. В 2016 г. почти 2 млрд людей старше 18 лет имели избыточный вес, а из них более 650 млн страдали ожирением [2]. Ожирение приняло масштабы эпидемии и стала одной из наиболее важных проблем, приводящих к развитию метаболических нарушений и ССЗ, таких как ИР, дислипидемия, АГ. До сих пор остается открытым вопрос прогностического значения ожирения в развитии ССЗ. К настоящему времени уже проведено много исследовательских работ, изучающих различный вклад жировой ткани в формирование КМР.

Проблема метаболических нарушений при ожирении, СД и ССЗ побудила мировые медицинские сообщества создать диагностические критерии КМС. Важность роли *висцерального ожирения* (ВО) в развитии МС привела к определению АО в 2005 году на Международном конгрессе по предиабету и МС (IDF, 2005) как главного критерия МС, приводящего к развитию *инсулинорезистентности* (ИР) [20]. Клинические компоненты КМС включают ВО, АГ, дислипидемию, ИР / гиперинсулинемию, *микроальбуминурию* (МАУ) [27, 32].

Существует несколько теорий возникновения МС, основная из которых главную роль отводит ВО. При оценке КМС важную роль следует отдавать соотношению между объемами *подкожной жировой ткани* (ПЖТ) и *висцеральной жировой ткани* (ВЖТ): преобладание ВЖТ над подкожным жировым депо является основным предиктором развития атеросклероза сонных артерий у лиц с СД, независимо от абсолютных объемов жировой ткани. ВЖТ по сравнению с подкожной лучше кровоснабжается и иннервируется. Результаты многих эпидемиологических исследований подтверждают ассоциацию ВО с повышенным *сердечно-сосудистым риском* (ССР) и формированием аномального метаболического профиля, в то время как подкожная жировая ткань обладает относительными протективными свойствами [26]. Появляется все больше исследований, по данным которых у пациентов, имеющих общее ожирение, ССР ниже, чем у пациентов с нормальным весом. Данное явление назвали «парадоксом ожирения» [42]. Ре-

зультаты научных работ, оценивающих характер распределения жировой ткани, позволили прояснить существование этого «парадокса ожирения». Установлено, что именно показатели АО, а не ИМТ, являлись факторами повышенной смертности среди пациентов с ИБС как с нормальными, так и повышенными значениями ИМТ. Именно поэтому важно в клинической практике врача наиболее точно выделять круг пациентов, имеющих именно ВО, и при этом сопровождающееся метаболическими нарушениями. В связи с этим, целесообразно выделить метаболически здоровый и метаболически тучный фенотипы ожирения.

Значительный интерес вызывают жировые депо, анатомически расположенные в непосредственной близости к миокарду и коронарным артериям. *Эпикардальная жировая ткань* (ЭЖТ) рассматривается как один из возможных факторов ССР вследствие ее гуморальной и метаболической активности, потенциального воздействия на состояние стенки коронарных артерий и миокард с помощью вазокринных и паракринных механизмов. Золотым стандартом визуализации ВЖТ являются компьютерная томография и магниторезонансная томография, однако ввиду их большой стоимости данные методы не могут широко использоваться в клинической практике. В диссертационной работе Отт А.В. для оценки толщины ЭЖТ была использована двухмерная *эхокардиография* (ЭхоКГ). На ЭхоКГ ЭЖТ визуализируется как эхосвободное пространство между миокардом и висцеральным листком перикарда. ЭЖТ измеряют в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка. Наиболее точно оценивает *толщину ЭЖТ* (тЭЖТ) за правым желудочком, где она максимальная. Достоинствами данной методики являются неинвазивность, относительная дешевизна, что позволяет широко применять ее в клинической практике [26].

Главная функция адипоцитов – хранение *триглицеридов* (ТГ) для будущего использования в качестве энергетического субстрата. Плазменные ТГ гидролизуются *липопротеиновой липазой* (ЛПЛ), являющейся ключевым регулятором поступления ТГ в жировую клетку. Инсулин и кортизол участвуют в регуляции активности и экспрессии ЛПЛ, активность которой в пределах отдельных тканей служит важным фактором в распределении ТГ среди различных тканей тела, а тестостерон, гормон роста, катехоламины, *TNF- α* и другие родственные цитокины ингибируют активность ЛПЛ [11].

В настоящее время установлено, что ВЖТ является не только источником скопления адипоцитов, но и эндокринным органом, синтезирующим БАВ, которые участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, атерогенеза, ИР, что в итоге приводит к формированию ССЗ и СД 2 типа [42]. Известно о синтезе ВЖТ широкого спектра цитокинов и гормонов, принимающих участие в метаболизме глюкозы, липидов, коагуляции, регуляции *артериального давления* (АД), пищевом поведении, а также влияющих на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов [66, 68, 72]. Адипоциты ВЖТ имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, но относительно меньшую плотность β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что обуславливает высокую чувствительность абдоминального жира к липолитическому действию *катехоламинов* (КХА) и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в ВЖТ способствует секреции *свободных жирных кислот* (СЖК), которые, с одной стороны, являются субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, а с другой – препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, потенцируя гиперинсулинемию и ИР на уровне печени. Кроме того, ВЖТ активно секретирует множество различных медиаторов: СЖК, *фактор некроза опухоли альфа* (TNF- α), *фактор роста $\beta 1$* (TGF $\beta 1$), лептин, адипонектин, резистин, грелин, висфатин, *индуцибельная NO-синтаза* (iNOS), *интерлейкин-6* (ИЛ-6), *ингибитор тканевого активатора плазминогена-1* (ИТАП-1), *C-реактивный протеин* (СРБ) и др. [20].

Адипокины также являются регуляторами чувствительности к инсулину, оксидативного стресса, энергетического обмена, свертываемости крови и воспалительных реакций. В условиях увеличения массы висцерального жира и гипертрофии адипоцитов нарушаются процессы кровоснабжения жировых клеток, что приводит к их гипоксии. В ответ на ишемию появляются очаги некроза и инфильтрация жировой ткани макрофагами, патологически изменяется секреция провоспалительных цитокинов и адипокинов. В результате формируются локальные очаги хронического воспаления в жировой ткани, что приводит к системному воспалению в сосудистой стенке, уменьшению высвобождения *эндотелий-релаксирующих факторов* (ЭРФ) и увеличению образования сосудосуживающих факторов, а в исходе – к *эндотелиальной дисфункции* (ЭД), атеросклерозу и возникновению заболеваний, ассоциированных с ожирением [6]. На возникновение ЭД напрямую влияет основной ЭРФ – *оксид азота* (NO), обладающий ангиопротективными свойствами: вазодилатация и снижение *общего периферического сосудистого сопротивления* (ОПСС), торможение ремоделирования сосудов, антиатерогенный, антиагрегационный, антиоксидантный и противовоспалительные эффекты [20]. Антиоксидантный статус организма, а точнее активация антиоксидантных систем, не только предупреждает стрессорные повреждения, но и обеспечивает более совершенную адаптацию к экстремальным ситуациям. Также в ходе исследований выявлено, что *система синтеза оксида азота* (NO-система) участвует в регуляции стресс-реакции, подавляя ее чрезмерную активацию, воздействуя как на ее центральные, так и на периферические звенья. При воздействии вред-

ных факторов увеличивается синтез *NO*, ограничивающего выброс гипотизарных стресс-гормонов, способного блокировать выброс КХА из надпочечников и симпатических нервных окончаний. Также *NO* активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока, или стресс-белков, которые участвуют в защите клеток от повреждений стрессорными агентами [33].

В формировании ЭД важное значение имеют также оксидативный стресс и воздействие реактивных форм кислорода, так как супероксидный радикал O_2^- инактивирует *NO*. В результате возникшего дисбаланса между *NO* и сосудосуживающими молекулами снижается вазодилатация, увеличивается рост гладкомышечных клеток, агрегация тромбоцитов, ремоделирование сосудистой стенки, воспаление с участием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, *TNF-α* и т.д. ЭД усугубляется воздействием окисленных форм *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП) и *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП), которые в избытке вырабатываются печенью у лиц с МС. Это может служить объяснением частого преобразования стабильных атеросклеротических бляшек в нестабильные с более высоким риском развития тромботических осложнений у больных МС [20]. Также хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке сопровождается стимуляцией макрофагов провоспалительными цитокинами и способен достаточно длительное время поддерживать их провоспалительную активность, что в дальнейшем вместе с нарушением липидного обмена приводит к прогрессированию атеросклероза и ЭД [60]. Течение ЭД сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, самым мощным из которых является *эндотелин-1* (ЭТ-1). ЭТ-1 образуется вследствие протеолиза из эндотелина под влиянием эндотелинпревращающего фермента [64]. Также гомоцистеин является независимым фактором риска ЭД, атеросклероза и атеротромбоза за счет активации свободнорадикального окисления, инициации адгезии тромбоцитов и активации факторов свертывания крови, что доказывает перспективность изучения его уровня у больных КМС [20].

Описанные выше нарушения при КМС, такие как ЭД, повышение синтеза гормонов стресса, снижение антистрессовых механизмов, повышение активности *ренин-ангиотензин-альдостероновую системы* (РААС), приводит к росту АД и формированию АГ. Известно, что на каждые 4,5 кг прибавки веса АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [70]. Гемодинамическое состояние при КМС обусловлено стимулирующим воздействием на две регуляторные системы, контролирующие объем крови и ОПСС – это РААС и система натрийуретических пептидов сердца [67]. Данные регуляторные системы принимают участие в метаболических изменениях, связанных с избыточной массой тела при ССЗ. За счет преобладания тонуса СНС над парасимпатической увеличиваются риски желудочковых экстрасистол, что приводит к снижению вариабельности ритма сердца и к повышению риска внезапной коронарной смерти. Причем известно, что при снижении веса активность СНС уменьшается [71]. При изучении показателей центральной гемодинамики у пациентов с ожирением выявлялся гиперкинетический тип гемодинамики, проявляющийся увеличением объема циркулирующей крови, ударного объема, и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении, снижение диастолической функции миокарда. Данные гемодинамические изменения приводят к формированию АГ [21].

ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая также негативно действует на систему гемостаза, ухудшая *микроциркуляцию* (МКЦ) и повышая синтез эндотелиальными клетками фактора, стимулирующего тромбоциты. При МС инсулин проявляет вазоконстрикторные свойства в ответ на инфузию вазодилаторных веществ. Также выявлено, что инсулин является атерогенным гормоном, что подтверждается клиническими исследованиями, изучающими ассоциацию высокой концентрации инсулина в плазме и повышенной частотой ИБС.

Протромботическое состояние сопровождается повышением ИТАП-1, препятствующего образованию плазмина из пламиногена. С увеличением уровня ИТАП-1 растет и ССР. Выявлена прямая зависимость между уровнем ИТАП-1 и уровнем ТГ. Также КМС ассоциирован с высоким уровнем фибриногена, способствующего формированию тромба. В популяционных исследованиях выявлена четкая связь между провоспалительным состоянием и проявлением КМС. В качестве маркера воспаления также выступает повышенный уровень СРБ – белок острой фазы, отражающий как острое, так и хроническое неспецифическое воспалительное повреждение тканей. Атерогенез при КМС обусловлен синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, *TNF-α*, СРБ), усиливающих продукцию молекул адгезии (*VCAM-1*, *ICAM-1*), ухудшающих *NO*-зависимую вазорелаксацию [69]. Таким образом, хроническое иммунное воспаление вместе с дислипидемией прогнозирует риск будущих сердечно-сосудистых катастроф [45].

В ходе исследования, проведенного учеными г.Ярославль, выявлены выраженные изменения гемореологического профиля пациентов с МС по сравнению с контролем, отмечена существенно более высокая вязкость плазмы и повышенная агрегация эритроцитов. Указанные реологические нарушения выражались в снижении эффективности транспорта кислорода. Выявлены такие характерные особенности картины МКЦ для данной патологии как выраженная тенденция к снижению показателя МКЦ и уменьшение вариабельности микрогемодинамики, обусловленное депрессией медленных ритмов кровотока, характеризующих миогенный и нейрогенный тонус, увеличение сброса крови через анастомозы.

Полученные данные косвенно указывают на ЭД и снижение эластичности сосудистой стенки при данной патологии [1].

При МС вместе с ИР развивается и резистентность к лептину. Местом продукции лептина является ВЖТ. Данный гормон участвует в регуляции аппетита. Изменение пищевого поведения при МС связывают с нечувствительностью рецепторов гипоталамуса к лептину, несмотря на увеличение его концентрации в крови. Также при лептинорезистентности происходит активация СНС и *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой* (ГГН) системы.

Известно об участии адипонектина как противовоспалительного цитокина в метаболизме и о его влиянии на эндотелий сосудов. Под воздействием адипонектина снижается атерогенез и ЭД, концентрация СЖК, концентрация провоспалительных медиаторов, снижается ИР и уровень гликемии. Таким образом, адипонектин обладает рядом положительных воздействий на организм: противовоспалительным, антидиабетическим, антипролиферативным, антиатерогенным. Его уровень отрицательно коррелирует с количеством ВЖТ: при прогрессировании висцерального ожирения развивается гипoadипонектинемия и увеличивается ССР. В исследованиях выявлена обратная связь между концентрацией инсулина, адипонектина и индексом ИР в группе пациентов с *нарушением толерантности к глюкозе* (НТГ) и в группе с СД 2 типа. Данное обстоятельство подтверждает роль гипoadипонектинемии в развитии ИР и СД 2 типа [20, 43].

Интенсивное накопление жировой ткани у человека генерируют гуморальные стимулы (лептин, инсулин и др.), которые, достигая гипоталамуса, вызывают изменения вегетативной нервной системы, в первую очередь, *симптоадреналовой системы* (САС) [50]. Это приводит к стимуляции β -адренергических рецепторов, регулирующих термогенез с целью повышения расходования калорий и уменьшения накопления жировой ткани. Однако хроническая симпатическая активация может десенситизировать β -адренергические рецепторы, что ведет к дальнейшему ухудшению термогенеза и накоплению жировых отложений. Создается своего рода порочный круг, и до сих пор спорным остается вопрос о причинно-следственных взаимоотношениях хронической симпатической активации и ожирения [24].

По данным *P. Bjorntorp*, ответ на стресс приводит к стимуляции СНС, нарушению секреции стресс-реализующих гормонов, что сопровождается изменением метаболизма потребляемых пищевых продуктов и развитием висцерального ожирения. Более того, повышенная функция САС также индуцирует провоспалительное состояние путем продукции ИЛ-6, который, стимулируя выделение СРБ, запускает острую фазу воспаления. При метаболическом дисбалансе провоспалительные цитокины, реактивные формы перекисного окисления липидов могут непосредственно повреждать нейроны и синапсы. Нейровоспаление, характеризующееся активизацией микроглии, отложением депозитов амилоида, представляет патогенетическое звено дегенеративных заболеваний с ухудшением когнитивных функций. Наряду с этим, воспаление, в комплексе с дислипидемией, АГ, гипергликемией, создает предпосылки для прогрессирования атеросклероза не только сосудов сердца, но и мозга [23].

Не менее важное значение в развитии КМС и прогрессировании КМР отводится психологическим факторам. Многие авторы называют КМС – «синдромом изобилия», «болезнью образа жизни» [63]. Это связано с тем, что лица с КМС склонны к нарушениям пищевого поведения, ведут преимущественно малоподвижный образ жизни, обладают сниженной мотивацией к здоровому образу жизни. Лицам с КМС свойственен эмоциогенный тип пищевого поведения, характеризующийся использованием пищи как «средства» саморегуляции эмоционального статуса, в первую очередь снижения тревоги [15].

Изменение гомеостаза при кардиометаболических нарушениях можно объяснить и с точки зрения Г.Селье, создавшего теорию стресса. У организма имеются механизмы адаптации, обеспечивающие гомеостаз, поддерживаемый *синтоксической программой адаптации* (СПА) (через нейрогуморальный сигнал, ограничивающий повреждение, позволяя мирно сосуществовать с вторгшимся агентом), и *катаксической программой адаптации* (КПА), при которой организм включает механизмы отторжения чужеродного агента [13, 38, 61]. Пребывание в состоянии повышенной активности СНС, наблюдаемом у пациентов с КМР, приводит к включению КПА, сопровождающейся выработке АКТГ ГГН-системой, ведущей к стимуляции выработки адреналина, *норадреналина* (НА), глюкокортикоидов. КПА приводят к усиленному липолизу, протеолизу и выработке энергии, одновременно подавляя антиоксидантные и противосвертывающие системы крови и активируя иммуногенез [62].

Вследствие длительной активации СНС организм переходит в состояние аллостаза, то есть в состояние готовности к стрессу. Для поддержания аллостаза активность ГГН-оси постоянно изменяется, в конечном счете, это приводит к чрезмерной аллостатической нагрузке, КПА преобладают над СПА, что способствует истощению резервов организма, что объясняет появление сердечно-сосудистых катастроф.

В норме вместе с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на сдерживание КПА. Происходит стимуляция холинэргических мозговых структур, центральных и периферических стресс-лимитирующих систем, а также фертильных факторов. Одной из таких систем является ГАМК-эргическая система, которая предупреждает стрессорные повреждения через гипоталамо-гипофизарно-репродуктивную систему, активируя СПА и проявляясь холинэргическими, антиоксидантными и проти-

восвертывающими реакциями крови с проявлениями иммуносупрессии. СПА, главным образом, направлена на повышение устойчивости гомеостатических показателей со снижением энергозатрат на воздействие раздражителей [53].

Еще одним важным стресс-лимитирующим фактором является опиоидергическая система, роль которой установлена в исследовании, проведенном на грызунах. Во время активации опиоидергической системы происходит увеличение синтеза и высвобождения эндогенных опиоидных нейропептидов, подразделяющихся на три группы: проэнкефалиновая, проопиомеланокортиновая (наибольшее физиологическое значение из этой группы имеет β -эндорфин) и продинорфиновая. Они характеризуются выраженным седативным действием, повышают порог чувствительности для болевых раздражителей, способны подавлять продукцию гипоталамических стрессорных гормонов, ограничивают гиперактивность СНС, предупреждая тем самым опосредованные КХА повреждения в организме. Эффекты СНС ограничиваются также посредством угнетения через опиатные рецепторы процесса высвобождения НА из симпатических нервных окончаний. Данный результат опосредован тем, что опиаты ингибируют аденилатциклазу, уменьшая транспорт ионов кальция (Ca^{2+}) в пресинаптические мембраны. Также опиоидные пептиды осуществляют анальгетическое действие за счет их способности повышать активность серотонинергической системы [47].

Серотонинергическая система играет важную роль в ослаблении поведенческих последствий метаболических нарушений, выполняет протективную роль, являясь химическим посредником в синапсах лимбической системы мозга. Под влиянием стрессорных воздействий обмен серотонина в структурах мозга закономерно возрастает. Однако в случае КМС ответная реакция сопровождается нарушением поведенческих адаптационных механизмов с возможным развитием тревожных психических состояний и депрессии [34, 37].

Резюмируя выше изложенное, известен целый ряд механизмов, участвующих в патогенезе сосудистых осложнений при КМС. Назначение комбинации препаратов, целенаправленно воздействующих на каждый из них, может стать причиной полипрагмазии и некомплаентности пациентов. В этой связи приоритетным является выбор методов профилактики и лечения, обладающих многогранным воздействием на организм. Профилактика, раннее выявление и лечение КМС, снижение КМР представляют важные цели медико-социальных задач для здравоохранения, так как клиницисты в своей практической деятельности постоянно сталкиваются с такими явлениями, как избыточная масса тела, ВО, недостаточная физическая активность, выявленные на популяционном уровне. Концепция факторов риска КМС практически стирает границу между первичной и вторичной профилактикой КМС, т.к. коррекцию метаболических нарушений необходимо осуществлять у человека еще без клинических признаков заболевания, чтобы оно не возникло (первичная профилактика), однако, если заболевание уже развилось, факторы риска следует корригировать более активно, чтобы предупредить его прогрессирование (вторичная профилактика).

В большинстве работ немедикаментозному лечению при МС уделяется мало внимания, оно представлено только мероприятиями по рациональному питанию, физическими тренировками, психофизиологическими оздоравливающими технологиями и борьбой с факторами риска. О физических и природных факторах либо не упоминают вообще, либо относят их к вспомогательным методам лечения [57].

Стоит отметить, что физические и природные факторы не отменяют другие средства. При совместном использовании они могут усилить действие фармакологических лекарственных средств, создать более благоприятный фон, а с целью решения профилактических и реабилитационных задач приобрести самостоятельное значение. Физиотерапия при МС применяется не только с целью устранения преобладающего симптома или синдрома, а также имеет патогенетическую направленность. Ответные реакции на физиотерапию у пациентов с КМС характеризуются как с неспецифической стороны воздействия лечебных процедур (седативный эффект, положительное влияние на трофику тканей), так и со специфическими моментами, присущими каждому из физиотерапевтических методов. Современные представления о КМС дают основание говорить о многокомпонентном этиопатогенезе этого заболевания, что определяет использование различных лечебных физических факторов [8].

Для устранения КМР у людей с ВО патогенетически обосновано применение таких физических методов как *низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ)* и *транскраниальная электростимуляция (ТЭС)*. В литературе есть данные про положительное влияние данных методов при КМС и СД 2 типа, но не встречается информация про их комплексное воздействие на человека, в связи с чем данная тема представляет особый интерес для исследования и дальнейшего внедрения в клиническую практику. Считаем обоснованным включение в программу реабилитации физиотерапевтические методики, активирующие *стресс-лимитирующие системы (СЛС)*. Известен метод, активирующий центральные СЛС – ТЭС, а также метод, активирующий периферические СЛС – лазеротерапия. Перейдем к изучению каждого из них.

В последние годы НИЛИ применяют в различных отраслях медицины, в том числе и в диабетологии. Этот физиотерапевтический метод широко используется при различных формах патологии в связи с его противовоспалительным, обезболивающим, ангиопротекторным действием, высоким лечебным эф-

фектом и редким возникновением осложнений. Лазерное излучение абсолютно безопасно, оно не оказывает тератогенного, мутагенного и канцерогенного воздействия, несмотря на существующие до настоящего времени опасения даже со стороны медицинских работников [17, 39, 40]. Показан положительный эффект использования лазерофореза *янтарной кислоты* (ЯК) при осложненном СД 2 типа, заключающийся в улучшении тканевого дыхания и показателей центральной гемодинамики, снижении сосудистого тонуса, увеличении УО, улучшении микроциркуляции крови [3]. Благодаря своим протективным свойствам НИЛИ широко применяется даже в онкологической практике, являясь методом профилактики ранних лучевых реакций [39, 55].

Механизм саногенного действия лазеротерапии, снижающего КМР, основан на стимуляции периферических СЛС, включающих антиоксидантную систему и систему синтеза *NO*. Известны следующие эффекты лазерного излучения: повышение биоэнергетического потенциала клетки, активация в ней биосинтетических и метаболических процессов, торможение перекисного окисления липидов и нормализация антиоксидантного статуса организма [29], высвобождение в зоне воздействия биологически активных веществ, улучшающих кровоток в микроциркуляторном русле [22, 25], рост фибринолитической активности крови, уменьшение адгезивных свойств тромбоцитов и их агрегационной способности [10], улучшение нервной проводимости [7]. Все это способствует улучшению регионарного кровообращения [8].

Воздействие НИЛИ на биологические ткани при КМС находится в зависимости от параметров излучения и активизации нарушенных биохимических процессов. Атомы и молекулы тканей и клеток переходят в возбужденное состояние, усиливается их участие в физических и физико-химических взаимодействиях. Сущность НИЛИ заключается в нормализации гомеостаза на молекулярно-клеточном уровне, нормализуя концентрацию молекулярных структур, нарушенных при метаболических нарушениях и других негативных воздействиях. Реагируют на лазерное излучение молекулы как органические: белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и др., так и неорганические: кислород, двуокиси углерод, вода. Влияние на липидный, белковый и углеводный обмен может рассматриваться с целью коррекции КМС. Используя различную длину волны и частоту НИЛИ, можно вызывать избирательное или преимущественное возбуждение тех или иных атомов или молекул. Свет, генерируемый лазером, является когерентным и представляет собой электромагнитное излучение оптического диапазона [39]. Для видимого диапазона фотоакцепторами, то есть молекулами реагирующими на лазерное излучение, служат хромоформные или светопоглощающие белковые молекулы. Для влияния на молекулы белка, воды, кислорода и углекислоты применяется инфракрасный диапазон НИЛИ. Перспективным для использования НИЛИ является способность стимуляции кальций-зависимых процессов за счет многократного увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при КМС. Это запустит механизмы, корригирующие нарушения при КМС, а именно ускорит обмен веществ и энергией, снизит оксидативный стресс с образованием свободных радикалов, увеличит содержание биологически активных молекул, активирует накопление и высвобождение АТФ, способствует восстановлению поврежденных клеточных мембран, активации пролиферации эндотелия. Данный механизм при КМС будет способствовать как коррекции метаболических нарушений, так и коррекции гемодинамических нарушений. Под влиянием НИЛИ увеличивается напряжение и расход кислорода в клетках и тканях. Усиление аэробного гликолиза может использоваться при коррекции КМС с целью коррекции нарушенных внутриклеточных ферментативных процессов, систем жизнеобеспечения. Кроме того, стимуляция активности кислородного метаболизма способствует и усилению пластических процессов в организме. Действие НИЛИ в коррекции гемодинамических нарушений при КМС обусловлено улучшением периферического кровообращения, скорости кровотока, роста эндотелия и капилляров. НИЛИ стимулирует функциональную активность капилляров за счет их дилатации и раскрытия резервных возможностей. Повторные сеансы лазерной терапии приводят к увеличению капиллярной сети — неоваскулогенезу (новообразование капилляров). Таким образом данное саногенетическое действие НИЛИ удовлетворит «метаболический запрос» при КМС, кроме того будет способствовать апоптозу старых клеток, нормализует ритмику деления и усилит пролиферацию новых клеток [56].

Применение чрезкожного освечивания крови НИЛИ при КМС способствует нормализации свертывающей системы крови, в частности снижается активность тромбоцитарного звена, фибринолитическая активность, что приводит к снижению возможности образования тромбоцитарного сгустка, сохраняя способность внутрисосудистого свертывания крови. После курса чрезкожного лазерного освечивания крови происходит нормализация антикоагулянтной активности сосудистой стенки, причем антиагрегантная, фибринолитическая и общая антитромбогенная активность стабильно снижена [40, 50].

У больных с КМС эффективность лазеротерапии будет выше за счет повышения активности СНС. Так как известно, что эффект от лазеротерапии в комплексном лечении выражен при наличии у больных симпатикотонии или нормотонии с нормальной или гиперсимпатикотонической реактивностью. Например, известен антиишемический эффект на фоне относительного ослабления активности симпатической системы и возрастания ваготонии. Напротив, при ваготонической направленности вегетативного

тонуса, независимо от возраста, пола и фазы течения патологического процесса, отмечены менее выраженные результаты лечения [28].

Эффект лазерного воздействия у больных с КМС проявится на клеточном уровне в виде перестройки молекул, изменения метаболических способностей клеток, восстановления активности окислительно-восстановительных процессов, стабилизации клеточных мембран, изменения кислотно-щелочного состояния, на организменном уровне – возникновение ответных комплексных адаптационных, нейрорефлекторных, нейрогуморальных реакций с активацией иммунной системы [5].

Также активно применяется лазерное излучение совместно с фармакологическими лекарственными средствами для лучшего проведения их во внутренние среды организма – лазерофорез, оказывающий положительное воздействие на энергетический баланс организма посредством активации трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ [40, 59].

Также одним из перспективных методов лечения, способствующим нормализации нарушенных при КМС гомеостатических процессов, является *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС).

ТЭС – электрическое воздействие на мозг через покровы черепа. Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки β -эндорфина, который является стресс-лимитирующим агентом, уменьшающим активность ГНС и снижающим активность КПА, стимулирующим СПА. Кроме того, воздействие импульсного тока низкой частоты, используемой при ТЭС, подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, что приводит к нормализации сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов [48].

Саногенетическое действие ТЭС может использоваться в активации системы регуляции мозгового кровотока при КМС через нормализацию тонуса церебральных сосудов, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации АД [41]. ТЭС зарекомендовала себя в лечении заболеваний, сопровождающих КМС, таких как психосоматические расстройства [58], различные виды стресса, а также для коррекции функционального состояния [53]. Имеются сведения о потенцировании эффекта ТЭС аминалоном [12], серотином [27], лазерным излучением [52], антидепрессантами, и при использовании клеточных технологий [18, 19].

Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении метаболического синдрома, ожирения, нормализации липидного профиля, снижении оксидативного стресса [4, 9, 16, 31, 35]. Кроме того, лечение с использованием ТЭС-терапии приводит к нормализации адаптационных механизмов и, как следствие, иммунологических показателей [49]. Данное обстоятельство можно рассматривать как один из механизмов улучшения состояния эндотелиальной функции сосудов, что является благоприятным фактором в коррекции КМС [51].

Множество исследований посвящено применению ТЭС-терапии у больных СД [44]. Выявлен антигипергликемический эффект ТЭС при экспериментальном диабете, а также наличие стимулирующего влияния ТЭС на процессы репаративной регенерации поврежденных β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы с восстановлением их инсулинопродуцирующей функции. Существуют убедительные доказательства улучшения показателей углеводного обмена при применении ТЭС-терапии в комплексном лечении больных СД 2 типа [30].

Доказана эффективность ТЭС-терапии у больных с сопутствующим ожирением и СД 2 типа, а учитывая системность нарушений, она может быть использована и при КМС. Так в группе пациентов, страдающих ожирением и СД 2 типа, при воздействии монотерапии курсовой ТЭС и в комбинации с сиофором наблюдалась нормализация фаз секреции инсулина. У таких больных, несмотря на выраженную гиперинсулинемию и ИР, при использовании ТЭС-терапии не было отмечено ни роста гиперинсулинемии, ни роста гипергликемии, а наоборот – было отмечено снижение постпрандиальной гликемии. Таким образом, доказан эффект снижения ИР тканей, а также улучшения эффективности эндогенного инсулина при воздействии ТЭС [46, 54].

Заключение. Таким образом, КМР участвует в формировании социально-значимых заболеваний и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Перспективным направлением является раннее выявление КМР у больных с висцеральным ожирением и составление комплексной реабилитационной программы для данного контингента. Учитывая системность нарушений, в настоящее время наблюдается симптоматическое медикаментозное лечение, ведущее к полипрагмазии. Перспективным направлением в лечении является влияние на патологические процессы, наблюдаемые при КМР, немедикаментозными методами. Применение физиотерапевтического лечения КМС, такое как ТЭС и НИЛИ, также объяснима с позиции теории стресса Г.Селье. Учитывая системность воздействия, данные физические методы как по отдельности, так и в сочетании, будут приводить к нормализации ФСО, улучшению качества жизни пациентов с КМС, что приведет, в конечном счете, к снижению смертности от социально-значимых заболеваний.

Литература

1. Абдуллаева С.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С., Тихомирова И.А., Ослякова А.О. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Ярославский педагогический вестник. 2012. Т. 3, №. 3. С. 162–168.
2. Александрова Ю.Д., Колосницына М.Г. Проблема избыточного веса населения России: статистический анализ // Вопросы статистики. 2018. Т. 25, №. 10. С. 61–77.
3. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Гемодинамические показатели при лазерофорезе янтарной кислотой у больных сахарным диабетом II типа // Международный журнал экспериментального образования. 2012. №. 6. С. 31–32.
4. Антонюк М.В., Симонова И.Н. Лечение сахарного диабета физическими факторами // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. №. 4. С. 55–65.
5. Бабушкина Г.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. М.: ООО «Издательство «Триада», 2013. 104 с.
6. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20, №. 5. С. 422–432.
7. Велижанина И.А., Шабалина М.С., Гапон Л.И. Лазеротерапия больных гипертонической болезнью в начальных стадиях // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 1998. №. 1. С. 9–11.
8. Вотякова О.И., Рывкин А.И., Новожилова Ю., Власова М.С., Прусова К.М. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции нарушений гемодинамики нижних конечностей у детей с сахарным диабетом // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №. 4. С. 89–91.
9. Галалу В.Г., Хало П.В. Системный подход в методе транскраниальной электростимуляции // Известия Южного федерального университета. Технические науки. 2006. Т. 61, №. 6. С. 281–287.
10. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. ООО «Издательство «Триада», 2012. 144 с.
11. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. Рид Элсивер. 2010. 448 с.
12. 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)
13. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чуксеева Ю.В. Стимулирования синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 1. С. 56–60.
14. Долганова Н.П. Качество жизни у лиц с кардиометаболическим риском // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2012. №1. С. 370–372.
15. Завражных Л.А., Смирнова Е.Н. Значение психологических характеристик пациента для эффективного лечения метаболического синдрома // Клиницист. 2011. №. 3. С. 49–54.
16. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.-Д. А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. №. 1. С. 58–68.
17. Золотова Н.Б., Золотницкая В.П. Лазеротерапия при диабетической ангиопатии нижних конечностей // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2009. №. 4. С. 40–41.
18. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография. Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
19. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
20. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинический варианты метаболического синдрома. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2012. 216 с.
21. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf> (дата обращения 26.05.2015)
22. Кириченко Л.Л., Гацура С.В., Голосова А.Н., Дворянчикова Ж.Ю., Ульянова Е.А., Чуприкова К.М. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертонии и возможности ее модуляции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15, №. 6. С. 83–88.

23. Ковалева О.Н. Механизмы развития и нейрофармакологическая коррекция вегето-сосудистых нарушений у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Ліки України плюс. 2011. № 2. С. 11–16.
24. Коноплева Л.Р., Амосова Е.Н., Андреев Е.В. Лечение «мягкой» артериальной гипертензии: не только антигипертензивные препараты // Укр. тер. журнал. 2010. № 1. С. 84–87
25. Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению анализатора лазерного микроциркуляции крови компьютеризированного ЛАКК-02. Москва, 2002. 32 с.
26. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслowa Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14, № 3. С. 3–10.
27. Кравченко Н.А., Клименко Н.Н. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении. 2012. С. 84–93.
28. Кузьмина И.Ю., Краузе Т.М. Современные аспекты лазеротерапии // Международный медицинский журнал. 2006. С. 106–110.
29. Куртаев О.Ш., Гречкина З.Ф., Ходасевич Л.С. Влияние сероводородной бальнеотерапии на микроциркуляцию при артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2004. Т. 4. С. 4–7.
30. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Биличенко С.В., Рогова Н.В., Петров В.И. О возможностях применения транскраниальной электростимуляции защитных (эндорфинергических) механизмов мозга для лечения сахарного диабета: экспериментально-клиническое исследование // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, Приложение 1. С. 104–105.
31. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных учреждениях // Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков. 2014. С. 220–223.
32. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений // Российский кардиологический журнал. 2014. № 9. С. 113.
33. Луцкий И.С. Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования сосудов и снижение мозгового кровотока // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 3. С. 65–72.
34. Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Кардиология. 2006. Т. 2. С. 83–85.
35. Малыгин А.В. Физиотерапия центрального действия – неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций // Поликлиника. 2018. № 1. С. 35–36.
36. 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.
37. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 15–17.
38. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
39. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерный свет - можно ли им навредить? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 265–283.
40. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия Москва-Тверь, 2016. 168 с.
41. Мухаметжанова С.Б., Караалин С.К., Мусина А.А., Дорошилов В.В. Оценка эффективности транскраниальной электростимуляции при церебральном атеросклерозе у больных пылевым бронхитом // Acta Biomedica Scientifica. 2005. № 8. С. 144–147.
42. Отт А.В. Особенности кардиометаболических факторов риска и их связь с показателями лептинорезистентности у мужчин с разными фенотипами ожирения: диссертация кандидата медицинских наук. Барнаул, 2017. 129 с.
43. Парфенова Н.С., Таянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 19, № 1. С. 84–96.
44. Прилепа С.А., Токарев А.Р., Купеев Р.В. Коррекция психоэмоционального стресса при сахарном диабете 2 типа. Медицинские технологии в клинической практике к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула. 2017. С. 5–10.
45. Рахышева А.А., Сармалаев А.С., Нурмаханова Ж.М., Бедельбаева Г.Г. Современная стратегия ведения больных с метаболическим синдромом (литературный обзор) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. № 2. С. 94–99.
46. Рогова Н.В., Петров В.И. Эффективность транскраниальной электростимуляции эндорфинергических структур мозга в коррекции нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа // Нелекарственная медицина. 2009. № 1. С. 54–59.

47. Скворцов В.В. Проблемы лечения хронических осложнений сахарного диабета // Поликлиника. 2010. № 2. С. 40–43.
48. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Применение транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) в медицине // Физиотерапевт. 2009. № 11. С. 20–28.
49. Смирнова И.Н., Левицкая Т.Е., Бредихина Е.Ю., Никонова Л.М. Клиническая оценка адаптационно-метаболических эффектов транскраниальной электростимуляции у больных артериальной гипертензией // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т. 44. № 1. С. 77–80.
50. Солун М.Н., Дихт Н.И., Семенова Ю.В., Кондаурова О.И. Лазеротерапия в комплексном лечении больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 3. С. 84–86.
51. 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.
52. 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).
53. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-4.pdf> (дата обращения: 20.10.2017).
54. Токарева С.В., Токарев А.Р., Прилепа С.А. Клинический случай коррекции кардиометаболических нарушений у больного сахарным диабетом 2 типа методом транскраниальной электростимуляции // В книге: «Сахарный диабет - пандемия XXI». Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. С. 382–383.
55. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.
56. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте (обзор) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, № 2. С. 59–67.
57. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
58. Хадарцев А.А. Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромушин В.А. Транскраниальная электростимуляция в лечении психосоматических расстройств у работников промышленного предприятия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 2. С. 39–44.
59. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.Тверь: Издательство «Триада», 2016. 96 с.
60. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24, № 2. С. 206–216.
61. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.
62. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4-2. С. 371–375.
63. Хаустова Е.А. Психосоматический подход к диагностике метаболического синдрома X // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2005. № 3. С. 102–103.
64. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002. Т. 1, № 5. С. 217–219.
65. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // Consilium medicum. 2002. Т. 11. С. 587–590.
66. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S., Rifai N., Stampfer M., Rimm E.B. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men // Atherosclerosis. 2001. V. 157. P. 495–503.
67. Engeli S., Sharma A.M. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension // J Mol Med. 2001. V. 79. P. 21–29.

68. Hajer G.R, van Haeften T.W, Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008. V. 29. P. 2959–2971.
69. Heinz A. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease // *Psychopharmacology.* 2003. V. 165, №2. P. 111–117.
70. Stamler J, Rose G., Stamler R., Elliott P., Dyer A., Marmot M. Intersalt study findings. Public health and medical care implications // *Hypertension.* 1989. V. 14, №5. P. 570–577.
71. Tentolouris N., Liatis S., Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome // *Ann N Y AcadSci.* 2006. V. 1083. P. 129–152.
72. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Rumley A. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men // *Diabetes Care.* 2007. V. 30. P. 1200–1205.

References

1. Abdullaeva SS, Jakusevich VV, Petrochenko A, Tihomirova IA, Osljakova AO. Osobennosti reologicheskikh i mikrocirkuljatornykh pokazatelej u pacientov s tjazhelej hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'ju [Features of rheological and microcirculatory parameters in patients with severe chronic heart failure]. *Jaroslavskij pedagogičeskij vestnik.* 2012;3(3):162-8. Russian.
2. Aleksandrova JD, Kolosnicyna MG. Problema izbytočnogo vesa naselenija Rossii: statističeskij analiz [The problem of overweight of the population of Russia: a statistical analysis]. *Voprosy statistiki.* 2018;25(10):61-77. Russian.
3. Andreeva JuV, Hadarcev AA. Gemodinamicheskie pokazateli pri lazeroforeze jantarnoj kisloty u bol'nyh sahnym diabetom II tipa [Hemodynamic indices during laser phoresis with succinic acid in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj žurnal jeksperimental'nogo obrazovanija.* 2012;6:31-2. Russian.
4. Antonjuk MV, Simonova IN. Lečenje sahnogo diabeta fizičeskimi faktorami [Medical treatment of diabetes mellitus]. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka.* 2016;4:55-65. Russian.
5. Babushkina GV, Moskvina SV. Lazernaja terapija v kompleksnom lečenii bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Laser therapy in the complex treatment of patients with arterial hypertension]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2013. Russian.
6. Bojarinova MA, Rotar' P, Konradi O. Adipokiny i kardiometabolicheskiy sindrom [Adipokina and cardiometabolic syndrome]. *Arterial'naja gipertenzija.* 2014;20(5):422-32. Russian.
7. Velizhanina IA, Shabalina MS, Gapon LI. Lazeroterapija bol'nyh gipertonicheskoj bo-lezn'ju v nachal'nyh stadijah [Laser therapy of patients with hypertensive disease in the initial stages]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK.* 1998;1:9-11. Russian.
8. Votjakova OI, Ryvkin AI, Novozhilova J, Vlasova MS, Prusova KM. Rol' nizkointen-sivnogo lazernogo izlučenija v korrekcii narušenij gemodinamiki nizhnih konečnostej u detej s sahnym diabetom [The role of low-intensity laser radiation in the correction of hemodynamics of the lower extremities in children with diabetes mellitus]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2007;14(4):89-91. Russian.
9. Galalu VG, Halo PV. Sistemnyj podhod v metode transkraniāl'noj jelektrostimuljaciji [System approach in the method of transcranial electrostimulation]. *Izvestija Juzhnogo federal'nogo universiteta. Tehničeskije nauki.* 2006;6(6):281-7. Russian.
10. Gejnic AV, Moskvina SV, Achilov AA. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krvi [Intravenous laser blood irradiation]. OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
11. Genri M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kennet S. Polonski, P. Rid Larsen. Sašnnyj diabet i narušenija uglevodnogo obmena [Diabetes and carbohydrate metabolism disorders. Williams Textbook of Endocrinology]. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. Rid Jelsiver; 2010. Russian.
12. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniāl'naja jelektrostimuljacija v sočetanii s aminalonom pri psihoemocional'nom stresse (kratkoe soobšhenie) [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>.
13. Gusak JuK, Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Hadarcev AA, Hapkina AV, Čukseeva JuV. Stimulirovanija sintoksicheskikh i katatoksicheskikh 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.
14. Dolganova NP. Kachestvo žizni u lic s kardiometabolicheskim riskom. Zdorov'e – osnova čelovečeskogo potenciala: problemy i puti ih rešenija [Quality of life in people with cardiometabolic risk]. 2012;1:370-2. Russian.

15. Zavrzhnyh LA, Smirnova EN. Znachenie psihologicheskikh harakteristik pacienta dlja jef-fektivnogo lechenija metabolicheskogo sindroma [The value of the psychological characteristics of the patient for the effective treatment of metabolic syndrome]. *Klinicist*. 2011;3:49-54. Russian.
16. Zanin SA, Kade AH, Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG, Plotnikova VV, Sharov MDA, Azarkin EV, Kocharjan VJe. TJeS-terapija. Sovremennoe sostojanie problemy [The current state of the problem]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2017;1:58-68. Russian.
17. Zolotova NB, Zolotnickaja VP. Lazeroterapija pri diabeticheskoj angiopatii nizhnih konechnostej [Laser therapy for diabetic angiopathy of the lower extremities]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizkul'tury*. 2009;4:40-1. Russian.
18. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine: Monografija [Cellular technologies in restorative medicine: Monograph]. Pod red. AN. Lishhuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
19. Ivanov DV, Hadarcev AA, Fudin NA. Kletochnye tehnologii i transkranal'naja jelektrostimuljacija v sporte [Cellular technologies and transcranial electrostimulation in sport]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 14];4 [about 7 p.]. Russian. Availabe from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
20. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva O.. Klinicheskij varianty metabolicheskogo sin-droma [Clinical options for metabolic syndrome]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agenstvo»; 2012. Russian.
21. Kireev SS, Tokarev AR. Central'naja i perifericheskaja gemodinamika pri ozhireanii (literaturnyj obzor problemy i sobstvennye issledovanija) [Central and peripheral hemodynamics in obesity (literature review of the problem and own research)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 May 26];2 [about 5 p.]. Russian. Availabe from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf>
22. Kirichenko LL, Gacura SV, Golosova AN, Dvorjanchikova ZhJ, Ul'janova EA, Chuprikova KM. Zhestkost' sosudistoj stenki pri arterial'noj gipertonii i vozmozhnosti ee moduljaciji [Stiffness of the vascular wall in arterial hypertension and the possibility of its modulation]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2016;15(6):83-8. Russian.
23. Kovaleva ON. Mehanizmy razvitija i nefrofarmakologicheskaja korekcija vegeto-sosudistyh narushenij u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s metabolicheskim sindromom [Development mechanisms and neuropharmacological correction of vegetative-vascular disorders in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome]. *Liki Ukraïni pljus*. 2011;2:11-6. Russian.
24. Konopleva LR, Amosova EN, Andreev EV. Lechenie «mjagkoj» arterial'noj gipertenzii: ne tol'ko antigipertenzivnye preparaty [Treatment of "mild" hypertension: not only antihypertensive drugs]. *Ukr. ter. zhurnal*. 2010;1:84-7 Russian.
25. Kozlov VI, Mach JeS, Sidorov VV. Instrukcija po primeneniju analizatora lazernogo mikrocirkuljicii krovi komp'juterizirovannogo LAKK-02 [Instructions for use of a computerized laser microcirculation analyzer LAKK-02]. Moscow; 2002. Russian.
26. Kologrivova IV, Vinnickaja IV, Koshel'skaja OA, Suslova TE. Visceral'noe ozhirenie i kardiometabolicheskij risk: osobennosti gormonal'noj i immunnoj reguljaciji [Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2017;14(3):3-10. Russian.
27. Kravchenko NA, Klimenko NN. Mehanizmy razvitija kardiometabolicheskogo sindroma pri ozhireanii [Mechanisms of development of cardiometabolic syndrome in obesity]. 2012. Russian.
28. Kuz'mina IJ, Krauze TM. Sovremennye aspekty lazeroterapii [Modern aspects of laser therapy]. *Mezhdunarodnyj medi-cinskij zhurnal*. 2006:106-10. Russian.
29. Kurtaev OS, Grechkina ZF, Hodasevich LS. Vlijanie serovodorodnoj bal'neoterapii na mikrocirkuljaciju pri arterial'noj gipertenzii [Influence of hydrosulphuric balneotherapy on microcirculation in arterial hypertension]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2004;4:4-7. Russian.
30. Lebedev VP, Malygin AV, Bilichenko SV, Rogova NV, Petrov VI. O vozmozhnostjakh pri-menenija transkranal'noj jelektrostimuljaciji zashhitnyh (jendorfinergicheskikh) mehanizmov mozga dlja lechenija saharnogo diabeta: jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie [On the possibilities of using transcranial electrostimulation of protective (endorphinergic) brain mechanisms for the treatment of diabetes mellitus: an experimental clinical study]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2010;3(1):104-5. Russian.
31. Lebedev VP, Malygin AV, Trusov SV. Primenenie TJeS-terapii v ozdorovitel'nyh uchrezhdenijah [The use of TES-therapy in recreational facilities]. *Aktual'nye voprosy ozdorovlenija detej i podrostkov*. 2014:220-3. Russian.
32. Libis RA, Isaeva EN. Vozmozhnost' primenenija indeksa visceral'nogo ozhirenija v diagnostike metabolicheskogo sindroma i prognozirovanii riska ego oslozhnenij [The possibility of using the index of visceral obesity in the diagnosis of metabolic syndrome and the prediction of the risk of its complications]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;9:113. Russian.

33. Luckij IS. Vlijanie hronicheskogo psihojemocional'nogo stressa na formirovanie jendotelial'noj disfunkcii, processy remodelirovaniya sosudov i snizhenie mozgovogo krovotoka [The influence of chronic psycho-emotional stress on the formation of endothelial dysfunction, vascular remodeling processes and reduction of cerebral blood flow]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2015;3:65-72. Russian.
34. Makolkin VI. Mikroциркуляция i porazhenie organov-mishenej pri arterial'noj gipertonii [Microcirculation and damage of target organs in arterial hypertension]. Kardiologija. 2006;2:83-5. Russian.
35. Malygin AV. Fizioterapija central'nogo dejstva – neotemlemaja chast' osnashhenija sovremennyh medicinskih organizacij [Physical therapy of central action - an integral part of the equipment of modern medical organizations]. Poliklinika. 2018;35-6. Russian.
36. 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.
37. Morozov VN, Hadarcev AA. K sovremennoj traktovke mehanizmov stressa [To the modern interpretation of the mechanisms of stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;17(1):15-7. Russian.
38. Morozov VN, Hadarcev AA, Karaseva JV, Zilov VG, Darmograj VN, Morozova VI, Gusak JuK. Programmy adaptacii v jeksperimente i klinike [Adaptation programs in experiment and clinic: Monograph]: Monografija. Tula: TulGU; 2003. Russian.
39. Moskvina SV, Hadarcev AA. Lazernyj svet - možno li im navredit'? [Laser light - can they harm?](obzor literatury). Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;3:265-83. Russian.
40. Moskvina SV, Hadarcev AA. KVCh-lazernaja terapija [EHF-laser therapy] Moscow-Tver'; 2016. Russian.
41. Muhametžhanova SB, Karabalin SK, Musina AA, Doroshilov VV. Ocenka jeffektivnosti transkranal'noj jelektrostimuljacii pri cerebral'nom ateroskleroze u bol'nyh pylevym bronhitom [Evaluation of the effectiveness of transcranial electrostimulation in cerebral atherosclerosis in patients with dusty bronchitis]. Acta Biomedica Scientifica. 2005;8:144-7. Russian.
42. Ott AV. Osobennosti kardiometabolicheskix faktorov riska i ih svjaz' s pokazateljami leptinorezistentnosti u mužchin s raznymi fenotipami ozhirenija [Features of cardiometabolic risk factors and their connection with leptin resistance indicators in men with different obesity phenotypes: dissertation of the candidate of medical sciences][dissertation]. Barnaul; 2017. Russian.
43. Parfenova NS, Tanjanskij DA. Adiponektin: blagoprijatnoe vozdejstvie na metabolicheskie i serdechno-sosudistyje narushenija [Adiponectin: a beneficial effect on metabolic and cardiovascular disorders]. Arterial'naja gipertenzija. 2015;19(1):84-96. Russian.
44. Prilepa SA, Tokarev AR, Kupeev RV. Korrekcija psihojemocional'nogo stressa pri saharom diabete 2 tipa. Medicinskie tehnologii v kliničeskoj praktike k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej) [Correction of psycho-emotional stress in type 2 diabetes]. Tula; 2017. Russian.
45. Rahysheva AA, Sarmalaev AS, Nurmahanova ZhM, Bedel'baeva GG. Sovremennaja strategija vedenija bol'nyh s metabolicheskim sindromom (literaturnyj obzor) [Modern strategy of management of patients with metabolic syndrome (literature review)]. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2015;2:94-9. Russian.
46. Rogova NV, Petrov VI. Jefferektivnost' transkranal'noj jelektrostimuljacii jendorfinergičeskix struktur mozga v korrekcii narushenij uglevodnogo obmena u bol'nyh saharным diabetom 2-go tipa [Efficiency of transcranial electrostimulation of endorphinic brain structures in the correction of carbohydrate metabolism disorders in patients with type 2 diabetes]. Nelekarstvennaja medicina. 2009;1:54-9. Russian.
47. Skvorcov VV. Problemy lechenija hroničeskix osložnenij saharного diabeta [Problems of treatment of chronic complications of diabetes]. Poliklinika. 2010;2:40-3. Russian.
48. Skvorcov VV, Tumarenko AV, Skvorcova EM. Primenenie transkranal'noj jelektrostimuljacii (TJeS-terapii) v medicine [The use of transcranial electrostimulation (TES-therapy) in medicine]. Fizioterapevt. 2009;11:20-8. Russian.
49. Smirnova IN, Levickaja TE, Bredihina EJ, Nikonova LM. Kliničeskaja ocenka adaptacionno-metabolicheskix jefferktov transkranal'noj jelektrostimuljacii u bol'nyh arterial'noj gipertoniej [Clinical assessment of adaptive metabolic effects of transcranial electrostimulation in patients with arterial hypertension]. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. 2011;44(1):77-80. Russian.
50. Solun MN, Diht NI, Semenova JuV, Kondaurova OI. Lazeroterapija v kompleksnom lechenii bol'nyh s diabetičeskoj angiopatiej niznih konečnostej [Laser therapy in the complex treatment of patients with diabetic angiopathy of the lower extremities]. Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2013;3:84-6. Russian.
51. Tokarev AR. Nejro-citokinovyje mehanizmy ostrogo stressa (obzor literatury) [Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019

[cited 2019 June 18];3 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.

52. Tokarev AR, Tokareva V, Simonenkov AP, Kamenev LI. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s transcerebral'nym jelektroforezom serotoninina 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 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf>.

53. Tokarev AR, Hadarcev AA. Apparatno-programmnyj metod vyjavlenija professional'nogo stressa i vozmozhnost' ego korekcii metodom transkraniál'noj jelektrostimuljácii (kratkoe soobshhenie) [Hardware-software method of identifying occupational stress and the possibility of its correction by the method of transcranial electrostimulation (short message)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Oct 20];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-4.pdf>.

54. Tokareva SV, Tokarev AR, Prilepa SA. Kliničeskij sluchaj korekcii kardiometabolicheskikh narushenij u bol'nogo sahnym diabetom 2 tipa metodom transkraniál'noj jelektrostimuljácii [Clinical case of the correction of cardiometabolic disorders in a patient with type 2 diabetes mellitus using the method of transcranial electrostimulation]. V knige: «Sahnnyj diabet - pandemija XXI». Sbornik tezisov VIII (XXV) Vserossijskogo diabetologičeskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem. FGBU «NMIC jendokrinologii» Minzdrava Rossii; OO «Rossijskaja asociacija jendokrinologov»; 2018. Russian.

55. Fudin NA, Hadarcev AA, Moskvín SV. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotoninina u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation and serotonin laser phoresis in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizičeskoj kul'tury. 2019;96(1):37-42. Russian.

56. Hadarcev AA, Fudin NA, Moskvín SV. Jelektrolazernaja miostimuljacija i lazeroforez biologičeski aktivnyh veshhestv v sporte (obzor) [Electrolaser myostimulation and laser phoresis of biologically active substances in sport (review)]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizičeskoj kul'tury. 2016;93(2):59-67. Russian.

57. Hadarcev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapija, girudoterapija, fitoterapija, fizioterapija) [Non-drug technologies (reflexology, hirudotherapy, herbal medicine, physiotherapy)]. Germanija: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

58. Hadarcev AA, Tokarev AR, Tokareva SV, Hromushin VA. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v lechenii psihosomaticeskikh rasstrojstv u rabotnikov promyshlennogo predprijatija [Transcranial electrostimulation in the treatment of psychosomatic disorders in workers of an industrial enterprise]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizičeskoj kul'tury. 2019;96(2):39-44. Russian.

59. Hadarcev AA, KupeeV V, Moskvín V. Fitolazeroforez [Fitolazeroforez]. Moscow- Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.

60. Hadarcev AA, Logatkina AV, Terehov IV, Bondar' SS. Dinamika projavlenij metabolicheskogo sindroma u pacientov s arterial'noj gipertenziej na fone kompleksnogo ispol'zovanija nizkointensivnoj mikrovolnoj terapii [Dynamics of manifestations of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension against the background of the complex use of low-intensity microwave therapy]. Arterial'naja gipertenzija. 2018;24(2):206-16. Russian.

61. Hadarcev AA, Morozov VN, Karaseva JuV, Hadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologija stressa kak balans stressogennyh i antistressovyh mehanizmov [The pathophysiology of stress as a balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psihiatrii i neirohirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

62. Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG, Karaseva JuV, Morozova VI. Depressija antistressovyh mehanizmov kak osnova razvitija patologičeskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovanija. 2012;4:371-5. Russian.

63. Haustova EA. Psihosomaticeskij podhod k diagnostike metabolicheskogo sindroma H [Psychosomatic approach to the diagnosis of metabolic syndrome X]. Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2005;3:102-3. Russian.

64. Chazova IE. Arterial'naja gipertonija. Standarty segodnjashnego dnja i nereshennye problemy [Arterial hypertension. Standards of today and unsolved problems]. Serdce: zhurnal dlja praktikujushhijh vrachej. 2002;1(5):217-9. Russian.

65. Chazova IE, Mychka VB. Metabolicheskij sindrom i arterial'naja gipertonija [Mychka Metabolic syndrome and arterial hypertension]. Consilium medicum. 2002;11:587-90.

66. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. Atherosclerosis. 2001;157:495-503.

67. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. J Mol Med. 2001;7:21-9.

68. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:2959-71.

69. 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.

70. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. Intersalt study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension.* 1989;14(5):570-7.

71. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y AcadSci.* 2006;1083:129-52.

72. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.* 2007;30:1200-5.

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В., Токарев А.Р., Паньшина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (дата обращения: 23.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496. *

Bibliographic reference:

Tokareva SV, Tokarev AR, Panshina MV. Spособы vyjavlenija kardiometabolicheskogo riska u ljudej s visceral'nyim ozhireniem i vozmozhnosti ego kompleksnoj korrekcii metodami lazernogo izlucheniya i transkranal'noj jelektrostimuljacji (obzor literatury) [Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 July 23];1 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ,
КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ
(обзор литературы)**

С.Ю. СВЕТЛОВА, Е.В. ДРОНОВА, Э.М. НАУМОВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Гуминовые вещества являются важной составляющей сапропелей, они активируют биологические процессы в организме человека и животных, обладают антимикробным и антисептическим действием, выделяются из сапропелей, торфов и углей, которые распространены в различных регионах России. Анализ структур гуминовых кислот осуществляется современными методами физико-химического анализа (ИК-Фурье, УФ/ВИС, НЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, препаративной тонкослойной хроматографии со свидетелями, элементного и функционального анализом). При этом выявляются особенности использования оксиметилированных гуминовых кислот, как эффективных и безопасных сорбентов и детоксикантов для биологических сред. Установлена сложность их соединений алифатической, гидроароматической, алициклической, ароматической, гетероциклической природы, широкий набор аминокислот, сахаров, водорастворимых карбоновых кислот, стероидных и алкалоидных компонентов. Установлены бактерицидные и гормоноподобные эффекты соединений гуминовых кислот. Определены варианты биогеохимической трансформации веществ, определяющих свойства сапропелей. Установлена генетическая связь химического состава сапропеля, растительного и животного материала, участвовавших в образовании сапропелей, – с биологической активностью сапропелевых препаратов. Определена детоксицирующая и противоопухолевая активность гуминовых кислот, их взаимодействие с солями тяжелых металлов и других химических элементов. Установлена возможность использования их в лечении сахарного диабета 2 типа. Определена целесообразность разработки технологий использования гуминовых кислот, путей их введения и потенцирования эффекта. Важен учет региональных особенностей перспективного сырья для разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гуминовая кислота, торфы, фульвокислоты, сапропели, хромато-масс-спектрометрия

**REGIONAL FEATURES OF HUMIC ACIDS AS THE MEDICINAL RAW MATERIALS
(literature review)**

S.Y. SVETLOVA, E.V. DRONOVA, E.M. NAUMOVA

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

Abstract. Humic substances are an important component of sapropel. They activate biological processes in humans and animals, possess antimicrobial and antiseptic action. These substances are extracted from sapropel, peat and coal, which are common in various regions of Russia. The structure of humic acids is analyzed using modern methods of physicochemical analysis (FTIR, UV / VIS, NMR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, preparative thin-layer chromatography with witnesses, elemental and functional analyzes). The features of the use of hydroxymethylated humic acids as effective and safe sorbents and detoxicants for biological media are revealed. It was found the complexity of their compounds of aliphatic, hydroaromatic, alicyclic, aromatic, heterocyclic nature, a wide range of amino acids, sugars, water-soluble carboxylic acids, steroid and alkaloid components. The authors established the bactericidal and hormone-like effects of compounds of humic acids, identified variants of biogeochemical transformation of substances that determine the properties of sapropel. The genetic connection of the chemical composition of sapropel, plant and animal material that participated in the formation of sapropel - with the biological activity of sapropel preparations was revealed. The authors identified the detoxifying and antitumor activity of humic acids, their interaction with salts of heavy metals and other chemical elements, and the possibility of their use in the treatment of type 2 diabetes. The feasibility of developing technologies for the use of humic acids, ways of their introduction and potentiation of the effect is determined. It is important to take into account regional features of promising raw materials for drug development.

Keywords: humic acid, peat, fulvic acid, sapropel, chromatography-mass spectrometry.

Одной из фундаментальных проблем современной медицины является изучение биологически активных препаратов из природного растительного и животного сырья для повышения неспецифической резистентности организма. Весьма перспективными при этом являются гуминовые вещества, выделенные из сапропелей, торфов и углей. Выявлена их практическая безвредность для крови, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, жизненно важных органов на уровне патогистологических и гистохимических исследований. Они не вызывают аллергии и анафилаксии, патологической сенсибилизации к лекарственным веществам, апирогенны, не обладают тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами. Гуминовые вещества являются важным компонентом сапропелей, стимулируют биологические процессы в организме человека и животных, обладают антимикробным и антисептическим действием. Низкомолекулярная фракция, включающая органоминеральные формы, проникает транскутанно и транспортирует к органам и тканям различные физиологически активные вещества. Гуминовые кислоты сапропелей обладают кортизоноподобным действием, вызывают непосредственные ферментативные реакции, как в стенках капилляров, так и в клетках эпителия, адсорбирующих цитохромоксидазу, щелочную фосфатазу, АТФ, тормозят действие гиалуронидазы, входящей в состав соединительной ткани, и таким образом купируют воспалительные процессы у больных полиартритом. В приведенном обзоре литературы определено состояние химического состава органической массы различных торфов, биологической активности препаратов на их основе, роли последних в производстве экологически чистой сельхозпродукции, медицине, технике. Приведены также результаты исследования состава битумов, торфов. В битумах – выявлено наличие восков, смол, n-, изо- и циклоалканов, спиртов, карбонильных соединений, карбоновых кислот, стероидов. В карбоновых кислотах n-строения установлено доминирование гомологов с четным числом атомов углерода. Обнаружены сложные эфиры тритерпеноидов, стероидов, каротиноидов, скваленов. Легкогидролизуемые и водорастворимые фракции торфа представлены аминокислотами, углеводами, карбоновыми кислотами. Дана характеристика негидролизуемых веществ (лигнинов), гуминовых веществ торфа. Охарактеризованы фульвокислоты и гуминовые кислоты. Подчеркнута противоречивость сведений о природе биологической активности гуминовых кислот и о структуре различных фрагментов их макромолекулы. Определена перспектива разработки методов повышения биологической активности гуминовых кислот [13].

С помощью современных методов физико-химического анализа (ИК-Фурье, УФ/ВИС, НЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, препаративной тонкослойной хроматографии со свидетелями, элементного и функционального анализов) изучены структурные особенности и состав гуминовых, гиматомелановых кислот (гумина), а также остатка от выделения гиматомелановых кислот низинного торфа Подмосковья, определено физиологическое действие полученных препаратов. Установлено, что большая часть биостимулирующей активности гуминовых кислот зависит от гиматомелановых кислот, которые могут быть использованы, как основа для перспективных гуминовых препаратов медицинского назначения. Выявлены оптимальные концентрации для изучения общестимулирующего действия гуминовых и гиматомелановых кислот в водных растворах. Определено различие в характере влияния на живые клетки для всех выделенных препаратов [14].

В исследованиях [15, 16] представлена интродукция гидроксильных и карбоксильных групп в макромолекулы гуминовых веществ. Осуществлено модельное испытание физиологической активности полученных препаратов, при котором выявлено возрастание их общестимулирующих и адаптогенных свойств. Установлена значимость и перспективность предложенных методов химической модификации для повышения эффективности гуминовых препаратов, получаемых из природных источников. Осуществлено оксиметилирование торфяных гуминовых кислот, при оценке физиологической активности которого – выявлено усиление протекторных свойств гуминовых веществ, а также увеличение сорбирующей способности полученного препарата по отношению к катионам высокотоксичных тяжелых металлов. Определена перспективность использования оксиметилированных гуминовых кислот, являющихся эффективными и безопасными сорбентами и детоксикантами для биологических сред.

В работах [19, 23, 24] приведены результаты изучения вещественного состава и биологической активности сапропеля г. Приморско-Ахтарск (Азовская пойма Краснодарский край) с подробной характеристикой технического, ботанического и химического группового состава исходного сапропеля, качественного и количественного состава фульвокислот, гуминовых и гиматомелановых кислот. Осуществлено биологическое тестирование сапропелевых препаратов с использованием широкого набора микроорганизмов, что позволило установить высокую биологическую активность сапропелевых препаратов, коррелирующую с их функциональным составом. Установлено, что органическое вещество экстрактов сапропелевых препаратов имеет достаточно сложный характер, включая соединения алифатической, гидроароматической, алициклической, ароматической, гетероциклической природы, широкий набор аминокислот, сахаров, водорастворимых карбоновых кислот, стероидных и алкалоидных компонентов. Комплексом физико-химических методов анализа показана высокая эффективность экстракции растворителями различной полярности при разделении сапропелевых гуминовых кислот. Полученные экстракты значительно различались своей средней молекулярной массой, элементным и функциональным соста-

вом, степени ароматичности, нафтеновости, окисленности, содержанием различных групп соединений, биологической активностью.

Получены детальные сведения о качественном и количественном составе отдельных групповых составляющих сапропеля оз. Глубокое (Татарстан), а также биологической активности различных сапропелевых препаратов. Предложена схема последовательной экстракции, кислотно-щелочного гидролиза, препаративной ТСХ исходного сапропеля и отдельных составляющих органического вещества. Идентифицированы аминокислоты, сахара, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, флавоноиды, н-, изо- и циклоалканы, витамины, производные фенола, нафтолов, хлорофилла, каротиноиды, хиноны, антоцианины, металлопорфирины, имеющие тесную генетическую связь с исходным биоматериалом, участвовавшим в сапропелеобразовании, имеющих высокую биологическую активность. Выполнено биологическое тестирование различных сапропелевых препаратов с использованием бактерий *St. Aureus*, *E. Coli*, *C. Diphythriac gravis*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Выявлен значительный бактерицидный эффект сапропелевых препаратов, сравнимый с таковым для синтетических стероидов типа гидрокортизона, преднизолон [9].

Установлена генетическая связь особенностей состава флоры и фауны луговой и высшей растительности Ахтубинской поймы с. Сасыколи Астраханской области с химическим составом и биологической активностью исходного сапропеля и различных препаратов на его основе [20]. Детально изучены особенности химического состава сапропеля района Соль-Илецк Оренбургской области; выполнено биологическое тестирование сапропелевых препаратов; проведен сравнительный анализ химического состава сапропеля, а также флоры, фауны, луговой, высшей растительности, водорослей с составом органического вещества сапропеля. Установлена генетическая связь химического состава сапропеля, растительного и животного материала, участвовавшего в образовании последнего, – с биологической активностью сапропелевых препаратов [21].

В исследовании [18] приведены подробные данные вещественного состава различных водорослей, бактерий, зоопланктона, высших растений, участвующих в формировании органического вещества сапропелей. Были изучены особенности химического состава и биологической активности сапропеля р. Тихая Сосна Белгородской области. Выявлены перспективы широкого применения различных сапропелевых препаратов в современной медицине.

В статье [17] обобщены литературные сведения, освещающие особенности химического состава биологического материала и направлений его биогеохимической трансформации, ответственных за формирование органической массы сапропелей. Особое внимание уделено выявлению соединений, определяющих физиологическую активность исходных сапропелей и различных препаратов на их основе.

Приведены данные хромато-масс-спектрометрии хлороформного экстракта гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края. Идентифицирована широкая гамма соединений различных классов, установлена их структура, рассчитан структурно-групповой состав экстракта [28].

Впервые выполнено хромато-масс-спектрометрическое исследование спиртового экстракта гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края. В его составе установлено наличие широкой гаммы соединений различных классов, для которых определены количественное содержание, особенности структур, рассчитан структурно-групповой состав экстракта. На основании результатов биологического тестирования констатирована высокая физиологическая активность данного экстракта по отношению к различным микроорганизмам [12].

Приведены данные хромато-масс-спектрометрии толуолового экстракта гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края. Идентифицирована широкая гамма соединений различных классов, установлена их структура, рассчитан структурно-групповой состав экстракта [1].

Впервые выполнена хромато-масс-спектрометрия толуолового, хлороформного, ацетонового и этанолового экстрактов гуминовых кислот торфа Ярославской области Брейтовского района. Проведена идентификация и количественное определение соединений, определяющих состав экстрактов. Рассчитан структурно-групповой состав, получены масс-спектры и структуры соединений последних, что позволило выявить особенности химического состава каждого экстракта, а также различия в их физиологической активности. Сделан вывод о целесообразности последовательной экстракции исходных гуминовых кислот с применением растворителей различной полярности. Такие же исследования осуществлены при анализе сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края. Идентифицированы и количественно определены соединения, определяющие структурно-групповой состав каждого экстракта, получены масс-спектры и структурные формулы соединений. Проведены сравнительный анализ химического состава экстрактов, биотестирование с применением дрожжевого теста и различных штаммов микроорганизмов, позволившие установить взаимосвязь особенностей структуры соединений экстрактов с их физиологической активностью [10, 11].

В исследовании [7] изучена адсорбция органических соединений (н-алканов, циклоалканов, алкенов, простых, сложных и циклических эфиров, кетонов, спиртов, ароматических и хлорзамещенных углеводородов) на гуминовых кислотах исходного и термически обработанного торфов – газохроматографическим методом для определения адсорбционных и термодинамических параметров. Характеристика

гуминовых кислот дана общепринятыми в химии твердых горючих ископаемых методами с использованием ЯМР-спектроскопии. Выявлены зависимости между физико-химическими характеристиками и параметрами удерживания на адсорбенте. Установлены различия процессов адсорбции на гуминовых кислотах исходного и термообработанного торфов за счет повышенного содержания кислородсодержащих групп и ароматических фрагментов в термически обработанных образцах. Показана взаимосвязь термодинамической вероятности процесса адсорбции на гуминовых кислотах и полярности адсорбатов.

В [8] изучен вклад гуминовых кислот в связывание микроэлементов (в том числе тяжелых металлов) черноземами. Рекомендован подход к непосредственной оценке доли связанных гуминовыми кислотами микроэлементов в их общем почвенном пуле, включающем пересчет содержания отдельных микроэлементов в препаратах гуминовой кислоты на углерод гуминовых кислот почвы (в мг/кг) и последующее соотнесение их количеств, при этом учитывались содержание общего органического углерода в почве, доля гуминовых кислот в составе гумуса, содержание микроэлементов и масс % углерода в препаратах. Превышение ПДК в черноземах выявлено только для *Mo*, *Zn* и *Pb*. Из часто обнаруживаемых в почвах Южного Урала микроэлементов *As* и *Hg* не обнаружены ни в почвах, ни в гуминовых кислотах, в которых также отсутствовали *Cd* и *Co*. Доля микроэлементов в черноземе Южного Урала, приходящаяся на гуминовые кислоты, уменьшается в ряду $Cu > Mo > Cr > Zn > Ni > Pb > Ti > V$. В незначительных количествах выявлены элементы, связанные с ними (*Mn*, *Ag*). Общая доля микроэлементов, обнаруженных в гуминовых кислотах, в среднем составляет около 25% от общего их содержания в почвах.

В [6, 22] исследована сорбция ионов меди из хлоридных растворов гуминовой кислотой из сапропеля Омской области. Величина статической емкости гуминовой кислоты по меди зависит от *pH* раствора и при *pH* = 4 составляет 143.6 ± 1.7 мг/г. Установлено, что процесс сорбции описывается уравнением изотермы Фрейндлиха. Данные ИК-спектра указывают на участие $-COOH$ и $-OH$ групп в связывании ионов Cu^{2+} . При изучении изменения элементного состава растения *Triticum vulgare Vill* под воздействием сферических наночастиц железа Fe^0 (диаметром 80 ± 5 нм) и наночастиц магнетита Fe_3O_4 (шириной 50–80 нм и высотой 4–10 нм), а также растворов сульфата двухвалентного железа (II) и сульфата трехвалентного железа (III) в присутствии гуминовых кислот. В настоящее время актуальным вопросом является использование различных форм железа (наноформа и ионная) для улучшения посевных качеств семян, повышения урожайности и производства экологически-чистой продукции. В эксперименте также были проведены исследования сорбции хлоридных комплексов золота и палладия гуминовыми кислотами, выделенными из торфа. Установлено, что гуминовые кислоты способны восстанавливать золото с образованием наночастиц на поверхности. Взаимодействие гуминовых кислот с растворами палладия останавливается на стадии сорбции, при этом вероятность восстановления ионов благородных металлов определяется соотношением окислительно-восстановительных потенциалов реагирующих веществ [25]. Изучены изменения элементного состава растений *Triticum vulgare Vill* под воздействием сферических наночастиц железа Fe^0 (диаметром 80 ± 5 нм), наночастиц магнетита Fe_3O_4 (шириной 50–80 нм и высотой 4–10 нм), растворов сульфата железа (II) и сульфата железа (III) в присутствии гуминовых кислот, выделенных из бурого угля Тюльганского месторождения. Растения выращивали в водных растворах этих веществ с концентрациями железа (г/л): 0,1; 0,01; 0,001 и 0,0001, добавляя к каждой пробе водный раствор гуминовых кислот с концентрацией 1 г/л. Элементный состав растений определяли на 7, 14 и 21 дни. В качестве контрольных образцов брали растения, выращенные в водной среде с гуминовой кислотой (1 г/л) без добавления железа. В результате исследования достоверно установлено, что во всех образцах к 7 дню количество свинца и кадмия меньше, чем в контроле. К 14 дню наименьшее содержание свинца наблюдается в опыте с наночастицами магнетита при концентрации 1×10^{-3} г/л, что на 50% ниже, чем в контрольном образце ($p > 0,91$) [5].

В [27] запатентован способ получения радиопротектора, в котором водные растворы оксикарбоновых кислот, полученных из природного сырья в виде гуминовых веществ, обрабатывают молибдатом аммония. Гуминовые вещества могут быть получены обработкой гумифицированного материала щелочными растворами. Для этого использованы компосты, сапропели, торф из верховых и переходных болот, гумусовые горизонты разных типов почв. Гуминовые вещества также могут быть получены из окисленного древесного лигнина при обработке кислородсодержащим газом в щелочной среде при температуре 170 ± 20 градусов по Цельсию, давлении 1,9–2,5 МПа в течение 1–3 ч с последующим охлаждением реакционной массы, отделения твердой фазы от раствора и подкисления последнего до *pH* 2–3. Обработку молибдатом аммония проводили при температуре 40 ± 5 градусов по Цельсию, с обработкой молибдатом аммония под действием ультразвука с мощностью излучения 40 Вт/см², с частотой 22 кГц в течение 4–8 мин. Изобретение обеспечивает разработку способа получения на основе природного сырья веществ со свойствами радиопротекторов.

В других патентах [3, 4] предложен способ получения гуминовых кислот, увеличивающий продукцию оксида азота макрофагами *in vitro*, из торфа болот Томской области. При этом измельчается исходное сырье, обрабатывается экстрагентом при механическом перемешивании в течение 8 часов, осажается из раствора неорганической кислотой, разделяется жидкая и твердая фазы, осуществляется сушка.

Торф предварительно высушивают при комнатной температуре до воздушно-сухого состояния, измельчают, просеивают через сито с диаметром отверстий 3 мм, далее экстрагируют при помощи пиродифосфата натрия в концентрации 2,0-4,0 масс % в массовом соотношении *торф / экстрагент* – 1:50-1:100 при постоянном перемешивании при температуре 25-27 градусов по Цельсию. Затем экстракт гуминовых кислот обрабатывают хлороводородной кислотой до *pH* 1-2, отделяют осадок выделившихся гуминовых кислот центрифугированием, затем отмывают от кислоты до *pH* 7 среды и высушивают при комнатной температуре. Применение гуминовых кислот из торфа болот Томской области для повышения продукции оксида азота макрофагами *in vitro*. Это обеспечивает получение водорастворимых гуминовых кислот, обладающих способностью активировать секреторные свойства макрофагов. Запатентован также способ получения из верхового сосново-сфагново-пушицевого торфа веществ для коррекции нарушений в иммунной системе при патологических состояниях, связанных с недостаточностью *Th1*-зависимого иммунного ответа. При этом обеспечивается расширение арсенала таргетных нетоксичных иммуномодулирующих средств растительного происхождения за счет селективного повышения продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-12, фактора некроза опухоли-альфа макрофагами и интерферона-гамма лимфоцитами, с отсутствием влияния на продукцию интерлейкина-4 и интерлейкина-10.

Гуминовые кислоты при обработке могут обладать противоопухолевой активностью что подтверждается материалами патента [26]. При этом растворы оксикарбоновых кислот, полученных из гуминовых веществ, обрабатывают тетрахлороплатинатом калия под действием ультразвука с мощностью излучения 40 Вт/см², с частотой 22 кГц в течение 4-8 мин. Гуминовые вещества могут быть получены обработкой щелочными растворами при нормальных условиях гумусового материала, в качестве которого могут использоваться компосты, сапропели, торф из верховых или переходных болот, гумусовые горизонты разных типов почв и т.д. Гуминовые вещества также получают из окисленного древесного лигнина его обработкой кислородсодержащим газом в щелочной среде при температуре 170±20 градусов по Цельсию, давлении 1,9-2,5 МПа в течение 1-3 ч с последующим охлаждением реакционной массы, отделением твердой фазы от раствора и подкислением последнего до *pH* 2-3.

Представляет существенный интерес установленная возможность использования гуминовых кислот при лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Технология изложена в патенте [26]. Она основана на взаимодействии внешних управляющих воздействий на организм пациента магнитным полем с частотой 100 Гц, меняющимся направлением движения магнитного поля от головы пациента к ногам и обратно, величиной магнитной индукции 70% от максимального значения 3,5 мТл, с продолжительностью воздействия 20 минут. Через один час после процедуры магнитотерапии осуществляют тонкослойную аппликацию лечебной грязи с активными гуминовыми кислотами на область нижних конечностей от стоп до колен. Температура грязи 22-24 градуса по Цельсию, экспозиция 30 минут. Частота проведения комбинированных процедур 4-5 раз в неделю, на курс 10 процедур. При этом обеспечивается повышение эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, купируется прогрессирование сосудистых осложнений за счет восстановления нарушенной микроциркуляции, углеводного и жирового обмена, уменьшения отека тканей и усиления репаративных процессов, снижения риска возникновения гнойно-некротических осложнений.

Заключение. Прослеживается универсальность воздействия гуминовых кислот и их производных на организм человека, обеспечивая положительную динамику симптомов заболеваний, включая опухолевые процессы. Показана целесообразность разработки технологий использования гуминовых кислот, путей их введения и потенцирования эффекта. Важен учет региональных особенностей перспективного сырья для разработки лекарственных препаратов (торфов, сапропелей и др.), современных методов анализа их структур (методов физико-химического анализа (ИК-Фурье, УФ/ВИС, НЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, препаративной тонкослойной хроматографии со свидетелями, элементного и функционального анализов).

Литература

1. Белозерова Л.И., Платонов В.В., Хадарцев А.А. Хромато-масс-спектрометрия толуолового экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf> (дата обращения: 26.04.2017). DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.
2. Воронина Д.Д., Зайцева Т.Н., Куликов А.Г., Кочеткова Н.А., Урусова В.Н. Способ лечения диабетической ангиопатии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Патент на изобретение RUS 2664625 21.09.2017

3. Данилец М.Г., Зыкова М.В., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Шерстобоев Е.Ю., Данилец А.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С., Жукова К.М., Кривошеков С.В., Логвинова Л.А. Средство гуминовой природы, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент на изобретение RUS 2662094 14.08.2017
4. Зыкова М.В., Данилец М.Г., Кривошеков С.В., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Шерстобоев Е.Ю., Белоусов М.В., Юсубов М.С. Средство, повышающее продукцию оксида азота макрофагами *in vitro*, на основе гуминовых кислот из торфа болот Томской области и способ его получения. Патент на изобретение RUS 2610446 30.07.2015
5. Лебедев С.В., Осипова Е.А. Изменение количества тяжелых металлов в пшенице под действием различных форм железа с гуминовыми кислотами // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 11-11. С. 2438–2442.
6. Лебедев С.В., Осипова Е.А., Аркушенко Е.А., Женева С.А. Изменение количества меди, цинка и марганца в пшенице под действием различных форм железа с гуминовыми кислотами // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2014. № 12-1. С. 31–35.
7. Маслов С.Г., Тарновская Л.И. Термодинамика адсорбции соединений на гуминовых кислотах // *Известия Томского политехнического университета*. 2006. Т. 309, № 1. С. 98–102.
8. Некрасова О.А., Дергачева М.И. Содержание микроэлементов в черноземах обыкновенных и их гуминовых кислотах (на примере Южного Урала) // *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2011. № 4 (16). С. 7–16.
9. Платонов В.А., Хадарцев А.А., Фризон К.Я., Чуносков С.Н. Химический состав и биологическая активность сапропеля оз. Глубокое (Татарстан) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2014. №3. С. 199–204.
10. Платонов В.В., Белозерова Л.И., Горохова М.Н. Сравнительная характеристика химического состава и биологической активности экстрактов гуминовых кислот торфа (Ярославская область, Брейтовский район) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-1.pdf> (дата обращения 10.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15915.
11. Платонов В.В., Белозерова Л.И., Горохова М.Н. Сравнительная характеристика химического состава и биологической активности экстрактов гуминовых кислот сапропеля (Азовская пойма, Краснодарский край) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-2.pdf> (дата обращения 11.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15916.
12. Платонов В.В., Белозерова Л.И., Хадарцев А.А. Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т. 24, №2. С. 200–203. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583
13. Платонов В.В., Горохова М.Н. Особенности химического состава органической массы торфов и биологическая активность препаратов на их основе // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №2. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/1-2.pdf> (дата обращения: 05.05.2016). DOI: 10.12737/19645.
14. Платонов В.В., Елисеев Д.Н., Половецкая О.С., Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г. Сравнительная характеристика структурных особенностей торфяных гуминовых и гиматомелановых кислот во взаимосвязи со спецификой их физиологического действия // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. № 4. С. 9–11.
15. Платонов В.В., Елисеев Д.Н., Трейтак Р.З., Швыкин А.Ю., Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г. Интродукция гидроксильных и карбоксильных групп в молекулярную структуру гуминовых веществ торфа для увеличения их биостимулирующей и адаптогенной способности // *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. № 3. С. 34–36.
16. Платонов В.В., Елисеев Д.Н., Трейтак Р.З., Швыкин А.Ю., Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г. Оксиметилирование гуминовых веществ как способ повышения их детоксицирующих и протекторных свойств // *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. № 4. С. 35–37.
17. Платонов В.В., Ларина М.А., Горохова М.Н., Белозерова Л.И., Иерусалимский К.В. Сапропели – кладовая биологически активных соединений // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №3. Публикация 7-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/7-1.pdf> (дата обращения 01.07.2016)
18. Платонов В.В., Ларина М.А., Дмитриева Е.Д., Бодял М.А. Биологически активные медицинские препараты на основе сапропелевого гуминового комплекса // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/1-1.pdf> (дата обращения: 04.05.2016). DOI: 10.12737/19646.

19. Платонов В.В., Половецкая О.С. Особенности химического состава и биологическая активность сапропелей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4066.pdf>
20. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Генетическая связь биологической активности сапропеля Астраханской области с исходным растительным и животным материалом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf>.
21. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Химический состав и биологическая активность сапропеля Оренбургской области (п. Соль-Илецк), генетическая связь с составом сапропелеобразователей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873.pdf>.
22. Платонова Д.С., Масоров М.С., Адеева Л.Н. Сорбция меди гуминовыми кислотами из сапропеля Омской области // Вестник Омского университета. 2014. № 3 (73). С. 47–50.
23. Половецкая О.С., Платонов В.В., Хадарцев А.А. Особенности химического состава экстрактов сапропеля Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 2. С. 446–452
24. Половецкая О.С., Платонов В.В., Хадарцев А.А. Особенности химического состава сапропелевых гуминовых кислот Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-84. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4465.pdf>
25. Радомская В.И., Носкова Л.П., Павлова Л.М. Взаимодействие хлоридных комплексов золота и палладия с гуминовыми кислотами // Вестник Иркутского государственного технического университета. 2014. № 8 (91). С. 62–68.
26. Трофимов В.А., Шипов В.П., Попов А.И., Пигарев Е.С., Иванов В.Н. Способ получения противоопухолевого средства. Патент 2182482 дата регистрации 19.09.2000.
27. Трофимов В.А., Шипов В.П., Попов А.И., Пигарев Е.С., Иванов В.Н. Способ получения радиопротектора. патент на изобретение RUS 2183124 19.09.2000
28. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 204–208. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413

References

1. Belozerova LI, Platonov VV, Hadarcev AA. Hromato-mass-spektrometrija toluolovogo jekstrakta guminovyh kislot sapropelja azovskoj pojmy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshhenie) [Chromato-mass spectrometry of toluene extract of humic acids of sapropel of the Azov floodplain, Krasnodar Territory (short message)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Apr 26];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.
2. Voronina DD, Zajceva TN, Kulikov AG, Kochetkova NA, Urusova VN. Sposob lechenija diabeticheskoj angiopatii nizhnih konechnostej u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa [A method for the treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities in patients with type 2 diabetes]. Patent na izobretenie Russian Federation RUS 2664625 21.09.2017. Russian.
3. Danilec MG, Zykova M, Trofimova ES, Ligacheva AA, Sherstoboev EJ, Danilec AV, Belousov MV, Jusubov MS, Zhukova KM, Krivoshhekov SV, Logvinova LA. Sredstvo guminovoj prirody, obladajushhee immunomodulirujushhej aktivnost'ju. [Means humic nature, which has immunomodulatory activity] Patent na izobretenie Russian Federation RUS 2662094 14.08.2017. Russian.
4. Zykova MV, Danilec MG, Krivoshhekov SV, Trofimova ES, Ligacheva AA, Sherstoboev EJ, Belousov MV, Jusubov MS. Sredstvo, povyshajushhee produkciju oksida azota makrofagami in vitro, na osnove guminovyh kislot iz torfa bolot Tomskoj oblasti i sposob ego poluchenija [A means that increases the production of nitric oxide by macrophages in vitro, based on humic acids from peat bogs of the Tomsk region and the method of its production.]. Patent na izobretenie Russian Federation RUS 2610446 30.07.2015 Russian.
5. Lebedev SV, Osipova EA. Izmenenie kolichestva tjazhelyh metallov v pshenice pod dejstviem razlichnyh form zheleza s guminovymi kislotami [Changes in the amount of heavy metals in wheat under the action of various forms of iron with humic acids]. Fundamental'nye issledovanija. 2014;11-11:2438-42. Russian.
6. Lebedev SV, Osipova EA, Arkushenko EA, Zheneev SA. Izmenenie kolichestva medi, cinka i manganca v pshenice pod dejstviem razlichnyh form zheleza s guminovymi kislotami [Changing the amount of copper, zinc, and manganese in wheat under the action of various forms of iron with humic acids]. Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk. 2014;12-1:31-5. Russian.
7. Maslov SG, Tarnovskaja LI. Termodinamika adsorbicii soedinenij na guminovyh kislotah [Thermodynamics of adsorption of compounds on humic acids]. Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2006;309(1):98-102. Russian.

8. Nekrasova OA, Dergacheva MI. Soderzhanie mikrojelementov v chernozemah obyknovennyh i ih guminovyh kislotah (na primere Juzhnogo Urala) [The content of trace elements in ordinary chernozems and their humic acids (on the example of the Southern Urals)]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologija. 2011;4 (16):7-16. Russian.

9. Platonov VA, Hadarcev AA, Fridzon KJ, Chunosov SN. Himicheskij sostav i biologicheskaia aktivnost' sapropelja oz. Glubokoe (Tatarstan) [Chemical composition and biological activity of sapropel oz. Deep (Tatarstan)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2014;3:199-204. Russian.

10. Platonov VV, Belozerova LI, Gorohova MN. Sravnitel'naja harakteristika himicheskogo sostava i biologicheskoj aktivnosti jekstraktov guminovyh kislot torfa (Jaroslavskaja oblast', Brejtvovskij rajon) [Comparative characteristics of the chemical composition and biological activity of extracts of humic acids of peat (Yaroslavl region, Brejtvovskij district)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Jun 10];1 [about 22 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15915.

11. Platonov VV, Belozerova LI, Gorohova MN. Sravnitel'naja harakteristika himicheskogo sostava i biologicheskoj aktivnosti jekstraktov guminovyh kislot sapropelja (Azovskaja pojma, Krasnodarskij kraj) [Comparative characteristics of the chemical composition and biological activity of extracts of humic acids of sapropel (Azov floodplain, Krasnodar region)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Jan 11];1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15916.

12. Platonov VV, Belozerova LI, Hadarcev AA. Hromato-mass-spektrometrija hlороformnogo jekstrakta guminovyh kislot sapropelja azovskoj pojmy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshhenie) [Chromato-mass spectrometry of chloroform extract of humic acids of sapropel of the Azov floodplain, Krasnodar Territory (short report)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;24(2):200-3. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583 Russian.

13. Platonov VV, Gorohova MN. Osobennosti himicheskogo sostava organicheskoi massy torfov i biologicheskaja aktivnost' preparatov na ih osnove [Features of the chemical composition of the organic mass of peat and the biological activity of preparations based on them]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 May 05];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/19645.

14. Platonov VV, Eliseev DN, Poloveckaja OS, Hadarcev AA, Hrupachev AG. Sravnitel'naja harakteristika strukturnyh osobennostej torfjanyh guminovyh i gimatomelanovyh kislot vo vzaimosvjazi so specifikoju ih fiziologicheskogo dejstvija [Comparative characteristics of the structural features of peat humic and himatomelanin acids in conjunction with the specifics of their physiological action]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;4:9-11. Russian.

15. Platonov VV, Eliseev DN, Trejtjak RZ, Shvykin AJ, Hadarcev AA, Hrupachev AG. In-trodukcija gidroksil'nyh i karboksil'nyh grupp v molekularnuju strukturu guminovyh veshhestv torfa dlja uvelichenija ih biostimulirujushhej i adaptogennoj sposobnosti [Introduction of hydroxyl and carboxyl groups into the molecular structure of peat humic substances to increase their biostimulating and adaptogenic abilities]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;3:34-6. Russian.

16. Platonov VV, Eliseev DN, Trejtjak RZ, Shvykin AJ, Hadarcev AA, Hrupachev AG. Ok-simetilirovanie guminovyh veshhestv kak sposob povyshenija ih detoksirujushchih i protekturnyh svoystv [Oksimetilirovaniya humic substances as a way to improve their detoxifying and protective properties]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;4:35-7. Russian.

17. Platonov VV, Larina MA, Gorohova MN, Belozerova LI, Ierusalimskij KV. Sa-propeli – kladovaja biologicheski aktivnyh soedinenij [Sa-propel - a pantry of biologically active compounds]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 July 01];3 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/7-1.pdf>.

18. Platonov VV, Larina MA, Dmitrieva ED, Bodjal MA. Biologicheski aktivnye medicinskie preparaty na osnove sapropeljevo guminovogo kompleksa [Biologically active medical preparations based on sapropel humic complex]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 May 04];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/1-1.pdf>. DOI: 10.12737/19646.

19. Platonov VV, Poloveckaja OS. Osobennosti himicheskogo sostava i biologicheskaja aktivnost' sapropelja [Features of the chemical composition and biological activity of sapropel]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2012;1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4066.pdf>

20. Platonov VV, Hadarcev AA, Fridzon KJa. Geneticheskaja svjaz' biologicheskoi aktivnosti sapropelja Astrahanskoi oblasti s ishodnym rastitel'nyim i zhivotnym materialom [Genetic connection of the biological activity of sapropel of the Astrakhan region with the original plant and animal material]. Vestnik novyh

medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2014;1[about 9 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf>.

21. Platonov VV, Hadarcev AA, Fridzon KJa. Himicheskiy sostav i biologicheskaja aktivnost' sapropelja Orenburgskoj oblasti (p. Sol'-Ileck), geneticheskaja svjaz' s sostavom sapropeleobrazovatelej [Chemical composition and biological activity of sapropel of the Orenburg region (Sol-Iletsk), genetic connection with the composition of sapropelling agents]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2014;1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873.pdf>.

22. Platonova DS, Masorov MS, Adeeva LN. Sorbcija medi guminovymi kislotami iz sapropelja Omskoj oblasti [Copper sorption with humic acids from sapropel of the Omsk region]. Vestnik Omskogo universiteta. 2014;3 (73):47-50. Russian.

23. Poloveckaja OS, Platonov VV, Hadarcev AA. Osobennosti himicheskogo sostava jekstraktov sapropelja Krasnodarskogo kraja [Features of the chemical composition of sapropel extracts of the Krasnodar Territory]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2013;2:446-52 Russian.

24. Poloveckaja OS, Platonov VV, Hadarcev AA. Osobennosti himicheskogo sostava sapropelevyh guminovyh kislot Krasnodarskogo kraja [of the chemical composition of sapropel humic acids of the Krasnodar Territory]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2013;1 [about 15 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4465.pdf>

25. Radomskaja VI, Noskova LP, Pavlova LM. Vzaimodejstvie hloridnyh kompleksov zolota i palladija s guminovymi kislotami [Interaction of gold and palladium chloride complexes with humic acids]. Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta. 2014;8(91):62-8. Russian.

26. Trofimov VA, Shipov VP, Popov AI, Pigarev ES, Ivanov VN Sposob poluchenija protivopuholevogo sredstva [method for preparing an antitumor agent]. Patent Russian Federation 2182482 data registracii 19.09.2000. Russian.

27. Trofimov VA, Shipov VP, Popov AI, Pigarev ES, Ivanov VN. Sposob poluchenija radioprotektora [method of obtaining radioprotector]. patent na izobrenie Russian Federation RUS 2183124 19.09.2000 Russian.

28. Hadarcev AA, Platonov VV, Belozerova LI. Hromato-mass-spektrometrija spirtovogo jekstrakta guminovyh kislot sapropelja azovskoj pojmy, Krasnodarskogo kraja [Chromato-mass spectrometry of an alcoholic extract of humic acids of sapropel of the Azov floodplain, Krasnodar Territory]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;2:204-8. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413 Russian.

Библиографическая ссылка:

Светлова С.Ю., Дронова Е.В., Наумова Э.М. Региональные особенности гуминовых кислот, как лекарственного сырья (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-6.pdf> (дата обращения: 24.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16502. *

Bibliographic reference:

Svetlova SY, Dronova EV, Naumova EM. Regional'nye osobennosti guminovyh kislot, kak lekarstvennogo syr'ja (obzor literatury) [Regional features of humic acids as the medicinal raw materials (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 24];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16502.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ СИСТЕМАХ
(краткий обзор литературы)

В.А. ХРОМУШИН, Д.В. ИВАНОВ, С.В. ТОКАРЕВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Обращено внимание на нелинейность, как особенность неравновесных систем, систем третьего типа, *complexity*. Обоснована актуальность изучения малых доз ионизирующей радиации на живые объекты. Приведены результаты экспериментальных исследований после γ -облучения слизистой оболочки тощей кишки крыс. Показано снижение функциональной активности слизистой оболочки при морфологическом исследовании и изучении содержания важных ферментов в отдаленные сроки от начала воздействия в эксперименте на весь жизненный цикл животных, приводившие к преждевременному старению на организменном уровне. Дана характеристика альтернативных эффектов гормезиса, байстендерного и эпигеномных эффектов. Охарактеризованы их сходство и разнонаправленность в одно и то же время. Показана целесообразность детального изучения электромагнитного и радиационного излучений.

Ключевые слова: байстендерный эффект, гормезис, самоорганизующиеся системы, последствия радиационного воздействия, эпигеномные эффекты

ALTERNATIVE EFFECTS IN SELF-ORGANIZING SYSTEMS
(short literature review)

V.A. KHROMUSHIN, D.V. IVANOV, S.V. TOKAREVA

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

Abstract. The review draws attention to nonlinearity, as a feature of non-equilibrium systems, systems of the third type, *complexity*. The relevance of studying low doses of ionizing radiation on living objects is substantiated. The authors present the results of experimental studies after γ -irradiation of the mucous membrane of the jejunum of rats. A decrease in the functional activity of the mucous membrane during morphological research and the study of the content of important enzymes in the long-term period from the onset of exposure in the experiment on the entire life cycle of animals, leading to premature aging at the organism level, is shown. The review describes the characteristics of the alternative effects of hormesis, bystander and epigenome effects, characterizes their similarities and different directions at the same time. The authors demonstrate the feasibility of a detailed study of electromagnetic and radiation radiation.

Keywords: bystander effect, hormesis, self-organizing systems, effects of radiation exposure, epigenomic effects.

Характерной особенностью *неравновесных систем* является их *нелинейность*. В этих системах нарушается действие принципа суперпозиции – «небольшие изменения воздействий, оказываемых на объект, вызывают столь же небольшие изменения в его поведении». В природе *самоорганизующихся систем*, систем третьего типа, *complexity* [9, 15, 26] это правило не реализуется. В сложных живых системах (например, в системе крови) малые интенсивности воздействия могут вызывать резкие, даже катастрофические изменения, что можно легко подтвердить клиническими примерами из гемостазиологии (развитие ДВС-синдрома) и из наблюдений по поддержанию оптимальной формы циркулирующих по сосудистой системе клеток крови, особенно эритроцитов [10, 14, 16, 17]. При этом под *самоорганизацией* понимается процесс рождения специфического следствия от неспецифического воздействия, в результате которого *неспецифическое* воздействие (неоднородность, упорядоченность) порождает *специфическое* следствие. На этом основана *эмерджентность* живых систем, как одного из определяющих признаков функционирования сложных систем, *complexity* [27].

Оценка влияния малых доз ионизирующей радиации на живые объекты является актуальной как в теоретическом, так и в практическом аспекте [1, 2, 6]. Экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой онкогенной опасности ионизирующих излучений [7, 11]. Отдаленная радиационная патология пищеварительного тракта может развиваться в результате воздействия внешних источников радиации и инкорпорации радионуклидов [19]. В отдаленные периоды у лиц, пострадавших после аварии на ЧАЭС, отмечалось значительное и частое поражение желудочно-кишечного тракта с преобладанием эрозивного и атрофического хронического гастродуоденита, астени-

ческого синдрома, иммунозависимая патология [20, 21]. Поэтому влияние облучения на пищеварительную систему – одна из актуальных проблем медицинской науки [8, 12]. Тяжесть лучевых поражений определяется скоростью обновления и радиочувствительностью клеток [13, 18]. Особую важность представляют результаты исследований отдаленных последствий малых доз облучения, что привлекает наибольшее внимание ученых [22, 23]. Клинические проявления радиационных поражений проявляются структурными изменениями органных образований на клеточном и субклеточном уровне, индивидуальные особенности реагирования которых, позволят выявить наиболее чувствительные из них, для разработки и совершенствования, защитных мер.

Так, в исследовании [25] при эксперименте на 225 крысах-самцах после γ -облучения в дозах 10, 20, 50 и 100 сГр спустя 1, 180, 365, 545 и 730 суток – изучено морфофункциональное состояние слизистой оболочки тощей кишки. В результате исследования установлено, что снижение всех морфологических и энзимологических показателей с увеличением дозы γ -облучения и сроков наблюдения, можно косвенно оценить и адекватно охарактеризовать конечный альтернативный эффект и, соответственно, весь комплекс исследования зависимости «доза-эффект». Снижение функциональной активности слизистой оболочки тощей кишки при морфологическом исследовании и изучении содержания важных энзимов в отдаленные сроки от начала воздействия в эксперименте на весь жизненный цикл животных – ведет к преждевременному старению на организменном уровне.

Известны также радиопротекторные эффекты электромагнитных излучений. При взаимодействии организма с электромагнитными излучениями используют термин «альтернативные эффекты», к которым относят *гормезис* и *эпигеномные эффекты*. Известно основное положение гормезиса, сформулированное *Luskey*: «Любой фактор физической, химической или биологической природы может выступить в роли стимулятора в том случае, если он будет использован в дозе, значительно меньшей, чем токсичная. Акцепторный организм ответит с тем большей легкостью, если он находится в субоптимальном (т.е. в неоптимальных пищевых условиях или условиях жизни) условий питания или природных условий» (цит. по Э. Рейнхарт, 1998).

Гормезис стимулирует рост, увеличивает выживаемость после воздействия токсикантов и ионизирующих излучений, уменьшает число случаев образования опухолей и снижает процент поражения инфекциями. Несмотря на отсутствие общепринятого объяснения механизма этого явления, имеются сведения о том, что *гормезис* может выражаться в снижении генотоксических эффектов облучения при малых дозах радиации, снижении чувствительности к последующим мутагенным воздействиям и в ускорении клеточной пролиферации [24].

Альтернативный *байстендерный эффект*, называемый иначе «эффектом свидетеля» является проявлением резонансной передачи информации, который был выявлен специалистами, работавшими в области нестабильности генома, и отнесен ими, по ряду особых признаков, в самостоятельную группу. При этом отмечается практически необратимое наследуемое изменение клеток, возникающее по принципу «все или ничего». Такой дозозависимый альтернативный эффект характерен при воздействии низких пороговых доз радиации [4]. Он может инициироваться и нерадиационными факторами, но радиация, при этом является их индуктором этих факторов. Такие видонеспецифичные эффекты обнаруживаются в клетках человека, в тканях млекопитающих и у одноклеточных организмов, которые имеют разную организацию генома, далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом отношении. *Байстендерный эффект* характеризуется появлением стабильного, практически необратимого, независимого от дозы – повышения вероятности повреждения и гибели клеток, возникающего в ранние сроки после воздействия. Эти изменения не связаны с клеточным делением, поэтому считаются циклонезависимыми. Установлено, что *байстендерный эффект* не связан с фактором повреждений генома квантами ионизирующей радиации. Изначально важную роль играет нарушение барьерных функций клеточных мембран, опосредованное повреждением генетических структур и комплекс эпигенетических изменений [3]. Существует предположение о том, что при малых интенсивностях радиации биофизической основой этих эффектов является *фликер-шум*.

Выявление *альтернативных эффектов* у объектов разной иерархической организации, особенно у тканевых клеток, свидетельствует о фундаментальном, эволюционно закрепленном значении таких изменений в их реакции на внешние воздействия. *Байстендерный эффект* обуславливает отстроченную репродуктивную гибель клеток, увеличение числа вероятности генных, хромосомных и геномных мутаций, а также опухолевую трансформацию, имеет иную направленность, чем *гормезис*. Однако у обоих эффектов есть много общих черт, что свидетельствует о значительном сходстве в их механизме – характеризующимся вовлечением в реакцию не всех клеток популяции [5]. При *байстендерном эффекте* действуют особые молекулярно-генетические механизмы (альтернативные эффекты), которые проявляются в отсроченной гибели части клеток популяции. Клетка считается выжившей, пока она не теряет способности к размножению. *Летальное секторирование* осуществляется при облучения в дозах меньших, чем летальные. При этом происходит гибель совокупности клеток (в ранних пострадиационных генерациях), либо отдельных клеток (в более поздних генерациях). *Байстендерный эффект*, установленный в

[28, 29], проявляется в объеме 23% клеток – от популяции во втором поколении, 11% – в третьем и 8–5% – в четвертом. Интенсивность гибели клеток падает по мере их размножения в алгоритме близком к обратному порядку фибоначчиева ряда чисел [14]. В начальных пострадиационных генерациях гибели клеток предшествует резко выраженное замедление делений. Родословные наблюдаемых культур клеток из-за большой трудоемкости наблюдений составляют лишь до 8–16, реже – до 32 клеточных стадий. Интенсивное *летальное секторирование* наблюдается лишь в потомстве единичных внучатых клеток, в остальных оно либо отсутствует, либо выражено незначительно, что может свидетельствовать о внутрисемейных (внутриклональных) различиях и гетерогенном характере поражения клеток. О видонеспецифичности *байстендерного эффекта* свидетельствует выявление *альтернативных эффектов* у объектов, имеющих разную организацию генома, далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом отношении. Считается, что соответствующие сигналы могут быть получены как близко лежащими, так и удаленными от клеток-мишеней клетками. При этом источниками таких сигналов (факторов) могут быть потомки облученных клеток. Имеются данные Пушинской биофизической школы об электромагнитной сигнализации клеток, что не исключает резонансный механизм передачи сигнальной информации от поврежденной клетки потомству. Наряду с действием ионизирующей радиации в малых дозах, регистрируются *альтернативные эффекты* при действии некоторых немутагенных факторов, «псевдомутагенов», наблюдаемые даже если клетки, подвергшиеся воздействию, не соседствуют с необлученными. Кроме того, дозные плато имеют большую протяженность, что не свойственно действию агентов, вызывающих локальное повреждение ДНК [4, 29].

Апоптозы, репродуктивная гибель, цитогенетическое повреждение – это конечные выходы *байстендерных эффектов*, которые выявляются при очень низких дозах радиации, что противоречит каноническим представлениям о дозозависимых отношениях. Так, в экспериментах с культурами фибробластов показано, что при клонировании этих клеток *in vitro* в них сохраняются массовые долгоживущие субэффекты байстендерного типа, что свидетельствует об основной роли не организменных, а клеточных событий. А роль организма, заключается при этом в количественной модификации эффекта – в его ослаблении или усилении, в генетическом контроле того или иного признака. Не исключается вероятность индукции изучаемых изменений при воздействии на безъядерную цитоплазму, а через нее – на «мишень», находящуюся в ядре, что проявляется возникновением дозозависимого повреждения эндотелия капилляров миокарда крыс при облучении области кишечника ионизирующей радиацией. Хотя в этом *байстендерный эффект* мог возникнуть из-за выброса в кровь токсических продуктов, образовавшихся в кишечнике после облучения.

Байстендерный эффект не обусловлен мутациями ядерных генов, хромосомными абберациями или цитоплазматическими мутациями. Здесь превалирует цепь ядерно-цитоплазматических взаимоотношений [3, 5].

Этот эффект легче объяснить, предположив, его связь с наследуемым изменением активности какого-то ядерного гена (генов). Такую наследуемую изменчивость, которая может осуществляться с высокой частотой после немутагенных воздействий, предложено называть *эпигенетической*. *Эпигенетические эффекты* также обусловлены, вероятно, участием электромагнитных излучений клеток, а также резонанса, что хорошо изучено на ядродержащих клеточных популяциях. Их проявление на уровне эритрона пока ждет новых исследователей.

Заключение. Обращено внимание на нелинейность, неравновесных систем, систем третьего типа, *complexity*, в которых нарушается принцип суперпозиции, когда малые дозы вызывают незначительные изменения. Обоснована актуальность изучения малых доз ионизирующей радиации на живые объекты по результатам экспериментальных исследований после γ -облучения слизистой оболочки тощей кишки крыс. В них установлено снижение функциональной активности слизистой оболочки при морфологическом исследовании и изучении содержания важных ферментов в отдаленные сроки от начала воздействия в эксперименте на весь жизненный цикл животных, приводившие к преждевременному старению на организменном уровне. Дана характеристика альтернативных эффектов гормезиса, байстендерного и эпигенетических эффектов. Охарактеризованы их сходство и разнонаправленность в одно и то же время. Показана целесообразность детального изучения электромагнитного и радиационного излучений.

Литература

1. Белоус Д.А. Радиация, биосфера, технология. СПб. : ДЕАН, 2004. 448 с.
2. Бурлакова Е.Б. Эффект малых доз // Гражданская защита. 2001. № 4. С. 38.
3. Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Антонов П.В., Чернякова Д.Н. К проблеме псевдомутагенеза. Персистирующее повышение уровня изменчивости клеток, индуцируемое радиацией и некоторыми другими агентами // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36, № 6. С. 926–931.
4. Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Внешние сигналы могут индуцировать устойчивое повышение частоты гибели клеток в популяции // Цитология. 2000. Т. 42. С. 1082–1093.

5. Гераськин С.А., Севанькаев А.В. Универсальный характер закономерностей индукции цитогенетических повреждений низкодозовым облучением и проблема оценки генетического риска // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39, № 1. С. 34–35.
6. Грачев Н.Н., Мырова Л.О. Защита человека от опасных излучений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. 317 с.
7. Давыдов Б.И. Авиакосмическая радиобиология : основные итоги, люди, события / Под ред. И.Б. Ушакова. М.; Воронеж : Истоки, 2007. 164 с.
8. Деев Р.В., Ахмедов Т.А., Комяков Б.К. Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009. Т.4, № 1. С. 69–73.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатов М.А. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса и самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. С. 25–32.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардио-респираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–44.
11. Зубовский Г.А., Харченко В.П., Тарарухина О.Б. Прогноз онкологической заболеваемости для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вопросы онкологии. 2000. Т.46, № 6. С. 650–653
12. Иванова О.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдалённом периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 23 с.
13. Ильин Л.А. Радиационная медицина. М.: ИздАТ, 2001. 432 с.
14. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина.– Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с. (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 4)
15. Карпин В.А., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Шувалова О.И. Теория хаоса в оценке эффективности немедикаментозного и физиотерапевтического лечения артериальной гипертензии // Физиотерапевт. 2014. №1. С. 48–54.
16. 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.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четкин А.В. Постоянство непостоянного в тизограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 7–13.
18. Кудряшов Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии // Радиационная биология. Радиоэкол. 2001. Т. 41, № 5. С. 531–547.
19. Лютых В.П., Долгих А.П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998. Т. 42, № 2. С. 28–34.
20. Нейфах Е.А. Большие радиопатогенные нагрузки детей от «малых доз» техногенной хронической радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43, № 2. С. 193–196.
21. Основные подходы к оценке влияния радиационного фактора на организм человека / Тахауов Р.М. и [др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2005. № 2. С. 88–99.
22. Основы медицинской радиобиологии / Бутомо Н.В [и др.]; под ред. И.Б. Ушакова. СПб. : Фолиант, 2004. 384 с.
23. Особенности действия радиации в малых дозах / Пелевина И.И. [и др.] // V съезд по радиационным исследованиям: тез. докл. (Москва 10-14 апр. 2001 г.). М., 2001. Т. 1. С. 13.
24. Рейнхарт Эрих. Гормезис и оценка сверхмалых доз биологически активных веществ // Биологическая медицина. 1998. № 2. С. 4–8.
25. Слюсарева О.А., Воронцова З.А. Доза-эффекты однократного γ -облучения и состояние гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки в динамике пролонгированности сроков наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №2. С. 39–41.
26. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Гавриленко Т.В., Пашнин А.С. Конец определённости: рекви-ем по Warren Weaver («Science and Complexity») и И.П. Пригожину («The die is not Cast») // Complexity. Mind. Postnonclassic. 2012. № 1. С. 6–18.
27. Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 129-132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374
28. Bychkovskaya I.B., Komarov E.I. A peculiar radiational, inherited, non-stochastic damage at the cellular level of organization // Radiobiologiya. 1990. Vol. 30, №4. P. 407–476

29. Fedortseva R.F., Stepanov R.P., Antonov P.V., Nikiforov A.M., Bychkovskaya I.B. Peculiar cellular mechanisms of effects of the low-dose ionizing radiation // Abstr. Intern. Confer. «Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control». Sevilla, 1997. P. 380–382

References

1. Belous DA. Radiacija, biosfera, tehnologija [Radiation, biosphere, technology]. Sankt-Peterburg: DEAN; 2004. Russian.
2. Burlakova EB. Jeftekt malyh doz. Grazhdanskaja zashhita [The effect of low doses]. 2001;4:38. Russian.
3. Bychkovskaja IB, Stepanov RP, Antonov PV, Chernjakova DN. K probleme psevdmutageneza. Persistirujushhee povyshenie urovnja izmenchivosti kletok, induciruemoje radiaciej i nekotorymi drugimi agentami [To the problem of pseudo-mutagenesis. Persistent increase in the level of cell variability induced by radiation and some other agents]. Radiacionnaja biologija. Radiojelogija. 1996;36(6):92631. Russian.
4. Bychkovskaja IB, Stepanov RP, Fedorceva RF. Vneshnie signaly mogut inducirovat' ustojchivoje povyshenie chastoty gibeli kletok v populjacii [External signals can induce a steady increase in the frequency of cell death in a population]. Citologija. 2000;42:1082-93. Russian.
5. Geras'kin SA, Sevan'kaev AV. Universal'nyj harakter zakonomernostej indukcii citogeneticheskikh povrezhdenij nizkodozovym oblucheniem i problema ocenki geneticheskogo riska [The universal nature of the patterns of induction of cytogenetic damage by low-dose radiation and the problem of assessing genetic risk. Radiation Biology]. Radiacionnaja biologija. Radiojelogija. 1999;39(1):34-5. Russian.
6. Grachev NN, Myrova LO. Zashhita cheloveka ot opasnyh izluchenij [protection of the person from dangerous radiations]. Moscow: BINOM. Laboratorija znaniy; 2005. Russian.
7. Davydov BI. Aviakosmicheskaja radiobiologija: osnovnye itogi, ljudi, sobytij [Aerospace Radiobiology: main results, people, events]. Pod red. IB. Ushakova. Moscow; Voronezh : Istoki; 2007. Russian.
8. Deev RV, Ahmedov TA, Komjakov BK. Kletochnoe obnovlenie v kishechnom jepitelii v uslovijah reaktivnyh izmenenij slizistoj obolochki [Cellular renewal in the intestinal epithelium under conditions of reactive changes of the mucous membrane]. Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2009;4(1):69-73. Russian.
9. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE., Filatov MA. Zhivye sistemy (complexity) s po-zicij teorii haosa i samoorganizacii [Living systems (complexity) from the concepts of chaos theory and self-organization]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2015;3:25-32. Russian.
10. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE, Hadarceva KA. Okolosutochnye ritmy pokazatelej kardiorespiratornoj sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Around the clock rhythms of indicators of the cardio-respiratory system and the biological age of man]. Terapevt. 2012;8:36-44. Russian.
11. Zubovskij GA, Harchenko VP, Tararuhina OB. Prognoz onkologichesknoj zaboлеваemosti dlja uchastnikov likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS [Cancer incidence prognosis for participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP]. Voprosy onkologii. 2000;46(6):650-3. Russian.
12. Ivanova OV. Jendoskopicheskaja diagnostika zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS v otdaljonnom periode [Endoscopic diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract in liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in the distant period][dissertation]. Moscow; 2005. Russian.
13. Il'in LA. Radiacionnaja medicina [Radiation medicine]. Moscow: Izdat; 2001. Russian.
14. Isaeva NM, Subbotina TI, Hadarcev AA, Jashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v jeksperimental'noj patofiziologii i jelektromagnitobiologii: Monografija [The Fibonacci code and the "golden section" in experimental pathophysiology and electromagnetics: Monograph]. Pod red. TI. Subbotinoj i AA. Jashina. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. (Serija «Jeksperimental'naja jelektromagnitobiologija», vyp. 4) Russian.
15. Karpin VA, Hadarcev AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Shuvalova OI. Teorija haosa v ocenke jeftektivnosti nemedikamentoznogo i fizioterapevticheskogo lechenija arterial'noj gipertenzii [Chaos theory in evaluating the effectiveness of non-pharmacological and physiotherapeutic treatment of arterial hypertension]. Fizioterapevt. 2014;1:48-54. Russian.
16. 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.
17. Kidalov VN, Hadarcev AA, Bagautdinov ShM, Chechetkin AV. Postojanstvo nepo-stojannogo v teziogrammah preparatov krovi (k standartizacii issledovanij kristallizacii biologicheskikh zhidkostej) [The constancy of blood products not standing in tesiograms (to standardization of studies on the crystallization of biological fluids)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2008;4:7-13. Russian.

18. Kudrjashov JuB. Osnovnye principy v radiobiologii [Basic principles in radiobiology]. Radiacionnaja biologija. Radiojekol. 2001;41(5):531-47. Russian.
19. Ljutyh VP, Dolgih AP. Klinicheskie aspekty dejstvija malyh doz ionizirujushhego izluchenija na cheloveka (obshhesomatische zabolevanija) [Clinical aspects of the action of low doses of ionizing radiation on humans (somatic diseases)]. Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 1998;42(2):28-34. Russian.
20. Nejfeh EA. Bol'shie radiopatogennye nagruzki detej ot «malyh doz» tehnoгенной hronicheskoj radiacii [Large radiopathogenic loads of children from "low doses" of man-made chronic radiation]. Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2003;43(2):193-6. Russian.
21. Osnovnye podhody k ocenke vlijanija radiacionnogo faktora na organizm cheloveka [The main approaches to assessing the influence of the radiation factor on the human body]. Tahauov RM. Et al. B'ulleten' sibirskoj mediciny. 2005;2:88-99. Russian.
22. Osnovy medicinskoj radiobiologii [Fundamentals of medical radiobiology]. Butomo NV, et al.; pod red. IB. Ushakova. Sankt-Peterburg: Foliant; 2004. Russian.
23. Osobennosti dejstvija radiacii v malyh dozah [Features of the action of radiation in small doses]. Pelevina II, et al. V sezde po radiacionnym issledovanijam: tez. dokl. (Moscow 10-14 apr. 2001 g.). Moscow; 2001. Russian.
24. Rejnhart Jerih. Gormezis i ocenka sverhmalyh doz biologicheski aktivnyh veshhestv [Hormesis and evaluation of ultra-low doses of biologically active substances]. Biologicheskaja medicina. 1998;2:4-8. Russian.
25. Sljusareva OA, Voroncova ZA. Doza-jeffekty odnokratnogo γ -obluchenija i sostojanie gomeostaza slizistoj obolochki toshhej kishki v dinamike prolongirovannosti srokov nabljudenija [Dose effects of single γ -irradiation and the state of homeostasis of the jejunum mucous membrane in the dynamics of the prolongation of the observation period]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;2:39-41. Russian.
26. Filatova OE, Hadarcev AA, Gavrilenko TV, Pashnin AS. Konec opredeljonosti: rekviem po Warren Weaver («Science and Complexity») i I.R. Prigozhinu («The die is not Cast») [The end of certainty: a requiem for Warren Weaver ("Science and Complexity") and I.R. Prigogine ("The die is not Cast")]. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2012;1:6-18. Russian.
27. Hadarcev AA. Ob jemerdzhentnosti v zhivyh sistemah i idejah Uilera (obzor nauchnoj literatury) [On emergence in living systems and Wheeler's ideas (review of scientific literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;1:129-32. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374 Russian.
28. Bychkovskaya IB, Komarov EI. A peculiar radiational, inherited, non-stochastic damage at the cellular level of organization. Radiobiologiya. 1990;30(4):407-76
29. Fedortseva RF, Stepanov RP, Antonov PV, Nikiforov AM, Bychkovskaya IB. Peculiar cellular mechanisms of effects of the low-dose ionizing radiation. Abstr. Intern. Confer. «Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control». Sevilla; 1997.

Библиографическая ссылка:

Хромушин В.А., Иванов Д.В., Токарева С.В. Альтернативные эффекты в самоорганизующихся системах (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-7.pdf> (дата обращения: 25.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16503. *

Bibliographic reference:

Khromushin VA, Ivanov DV, Tokareva SV. Al'ternativnye jeffekty v samoorganizujushhihsja sistemah (kratkiy obzor literatury) [Alternative effects in self-organizing systems (short literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16503.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ МАТКИ
У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALK/C

К.А. ХАДАРЦЕВА, Т.И. СУББОТИНА, М.В. ПАНЬШИНА, А.Ю. КРЫЛОВ, П.А. ПИТИН

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

Аннотация. В работе описана роль серотонина и серотониновых рецепторов в регуляции эндогенной вазомоторики, на основе которой показана современная концепция стресса и адаптации. Серотонин – мощный антистрессовый гормон, действующий на миоциты, минуя синапсы вегетативной нервной системы; «серотониновое сокращение» матки принципиально отличается от других механизмов сокращения миометрия. Сравнительный анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы позволил установить, что в группах животных, получавших внутриматочно 0,05 мл – 1% раствор серотонина адипината, наблюдался более продолжительный период сокращения матки и снижение содержания гликогена в сокращенных мышцах. Использование 1% раствора серотонина адипината внутриматочно в малых дозах может рассматриваться как метод профилактики серотониновой недостаточности у пациенток с послеродовым кровотечением.

Ключевые слова: серотонин, адаптация, стресс, серотониновая недостаточность, профилактика послеродового кровотечения.

EXPERIMENTAL MODELING OF INCREASING THE UTERINE CONTRACTILITY
IN PREGNANT MICE BALK/C LINE

K.A. KHADARTSEVA, T.I. SUBBOTINA, M.V. PANSHINA, A.YU. KRYLOV, P.A. PITIN

FSBEI HE "Tula State University", Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. This work describes the role of serotonin and serotonin receptors in the regulation of endogenous vasomotorics, on the basis of which the modern concept of stress and adaptation is shown. Serotonin is powerful anti-stress hormone acting on myocytes, bypassing the autonomic nervous system synapses. The “serotonin contractility” of the uterus is fundamentally different from other mechanisms of myometrium contraction. A comparative analysis of the morphological results of the experimental work allowed the authors to establish that in groups of animals receiving intrauterine 0.05 ml - 1% solution of serotonin adipinate, there was a longer period of uterine contraction and a decrease in glycogen content in the contracted muscles. Intrauterine use of 1% solution of serotonin adipinate in small doses can be considered as a method of preventing serotonin deficiency in patients with postpartum hemorrhage.

Keywords: serotonin, adaptation, stress, serotonin deficiency, prevention of postpartum hemorrhage.

Введение. При возникновении относительной серотониновой недостаточности нарушается физиологическое взаимодействие серотонина с *серотониновыми рецепторами* (СР) гладкой мускулатуры, что ведет к сосудистой недостаточности. Миоциты гладкой мускулатуры функционируют в основном благодаря взаимодействию серотонина с его рецепторами [9].

Синдром серотониновой недостаточности (СН) – включает в себя ДВС-синдром – ускоренное разрушение тромбоцитов, гемолиз – появление в крови фрагментов эритроцитов, свободного гемоглобина и миоглобина, нарушения сократительной способности миоцитов сосудистых стенок, дисфункция гладкой мускулатуры, тромбоцитопения, нарушения микроциркуляции, нарушения сознания, изменения электрической активности мозга [7]. Адаптация в процессе репродуктивного цикла осуществляется только при взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины, в плаценте серотонин вызывает спазм сосудов, лишенных нервных окончаний, ведущий к сокращению гладкой мускулатуры, серотонин – мощный антистрессовый гормон, на миоциты он действует, минуя синапсы вегетативной нервной системы. «Серотониновое сокращение» матки принципиально отличается от других механизмов сокращения миометрия [8].

В рекомендациях ВОЗ (2018) по утеротоникам для профилактики *послеродовых кровотечений* (ПРК) окситоцин рекомендован при любых родах в дозе 10 МЕ (в/в или в/м). При доступности нескольких утеротоников окситоцин – препарат выбора для любых родов. Если препарат не доступен или его качество не гарантировано, следует предпочесть одно из рекомендованных для профилактики ПРК утеротонических средств (карбетоцин, мизопропростол, эргометрин/метилэргометрин или окситоцин + эрго-

метрин) В России карбетоцин (1 мл/100 мкг) используют только для профилактики кровотечения во время кесарева сечения и не назначают для лечения ПРК после вагинальных или абдоминальных родов. Также недопустимо введение карбетоцина до извлечения плода [3, 4]. Мизопроустол в России не показан для борьбы с ПРК. Применение данного препарата возможно только при жизнеугрожающем кровотечении, остановить которое с помощью других средств не удалось. Обновленные (2018), но на данный момент не утвержденные Минздравом клинические рекомендации допускают использование препарата в указанной ситуации только по решению врачебной комиссии [6].

В связи с этим представляет научный интерес разработка новых экспериментальных подходов в изучении механизмов сокращения матки, в том числе направленных на профилактику послеродовых кровотечений [2, 7, 8]. В плаценте серотонин вызывает спазм сосудов, лишенных нервных окончаний, т.е. сокращение гладкой мускулатуры под влиянием серотонина обусловлено его взаимодействием с СР миоцитов, минуя синапсы вегетативной нервной системы. На изолированные отрезки артерий серотонин оказывает суживающее действие.

Нарушение взаимодействия серотонина с СР клеток гладкой мускулатуры происходит двумя путями: 1) из-за абсолютного уменьшения количества серотонина в крови (гипосеротонинемия в результате тромбоцитопении); 2) из-за блокирования (патологического взаимодействия) *свободного миоглобина* (сМг) и *свободного гемоглобина* (сНВ) с СР клеток гладкой мускулатуры. Клинико-лабораторная триада выглядит следующим образом: вначале появляется малое количество сНВ, затем происходят нарушение микроциркуляции, возникновение тканевой гипоксии, ускоренное разрушение тромбоцитов и появление в крови фрагментов эритроцитов с выходом из них большого количества сНВ [7].

Таким образом, представляется целесообразным изучение в эксперименте на животных введения 1% раствора серотонина адипината [1, 2, 5]. Целесообразен подход к исследованию послеродовых процессов, раскрывающий возможности обоснованного выбора метода профилактики ПРК с учетом особенностей развития ССН и его биохимической, фармакологической и клинической стадии, где отражена важная роль дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, как одного из компонентов синдрома серотониновой недостаточности.

Цель исследования – в эксперименте на животных выявить на морфологическом уровне эффекты влияния 1% раствора серотонина адипината на сократительную активность матки.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с правилами работы с животными, на трех группах мышей линии *BALB/c* женских полов в возрасте от 6 до 18 месяцев, в количестве 18 экспериментальных особей и 12 контрольных. Выбор указанных животных обусловлен тем, что на мышах данной линии быстро моделируется процесс и они не требуют особых условий содержания. В экспериментах следовали требованиям утвержденного протокола исследования и стандартным операционным процедурам лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН [3, 6, 8]. В контрольной группе проводилось наблюдение за мышами в возрасте до 1,5 лет женских полов линии *BALB/c*, которые содержались в стандартных условиях вивария. Установлено, что процесс беременности происходил в период 2 месяцев, соответственно наблюдение за контрольными и экспериментальными животными с последующим исследованием гистологического материала проводилось на протяжении этого времени. В эксперименте задействованы беременные животные, а также животные, которые были введены в эксперимент без признаков беременности. Формирование ответной реакции мышечного слоя матки у данных животных наблюдалось в течение суток.

Контрольная группа представлена беременными мышами, которым ничего не вводили, указанная группа использована для сравнения результатов, полученных у мышей первой и второй экспериментальных групп. В качестве контроля использовались животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария.

Экспериментальная группа (I подгруппа) представлена мышами, подвергшимися воздействию на беременную матку *при внутриматочном введении 0,1 мл – 1% раствора серотонина адипината*.

Экспериментальная группа (II подгруппа) представлена беременными мышами, которым было выполнено внутриматочное введение «на кончике иглы» 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината.

По окончании каждого эксперимента мыши усыплялись посредством эфирного наркоза. Выполнялось взятие гистологического материала матки. Гистологические препараты фиксировались в 10% формалине с последующей заливкой в парафиновые блоки по стандартной методике. Окраска микропрепаратов выполнялась гематоксилином и эозином. Использовался и гистохимический метод, применяемый для выявления углеводов – *PAS*-реакция.

Исследование гистологических препаратов, морфологическая оценка осуществлялась на микроскопе *NikonEclipse CE-400* при увеличении $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, при максимальном увеличении $\times 600$. Микрофотографии выполнены на световом микроскопе *NikonEclipse CE-400*.

Результаты и их обсуждение. У беременных мышей при внутриматочном введении 1% раствора серотонина адипината «на кончике иглы» макроскопически наблюдается моментальное сокращение участка матки, сопровождающееся уплотнением мышечной ткани матки, цвет матки становился темным.

В контрольной группе морфологические особенности ткани матки характеризовались расширением сосудов микроциркуляторного русла, сосуды содержали эритроциты. Структура миометрия не изменена, в слизистой дистрофических изменений нет, капиллярная сеть хорошо развита, наблюдается полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1).

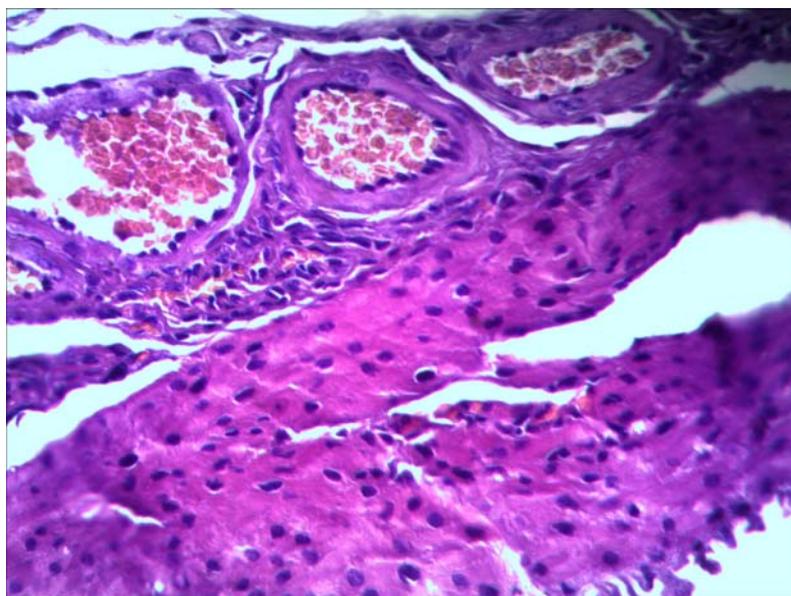


Рис. 1. Контрольная группа. Увл. $\times 600$

В I подгруппе (вводили внутриматочно 0,1 мл 1% раствора серотонина адипината) наблюдается резкое расширение сосудов микроциркуляторного русла, полнокровие, миоциты удлинены, их поперечный диаметр уменьшен, ядра полиморфные, неупорядоченно расположены (рис. 2а).

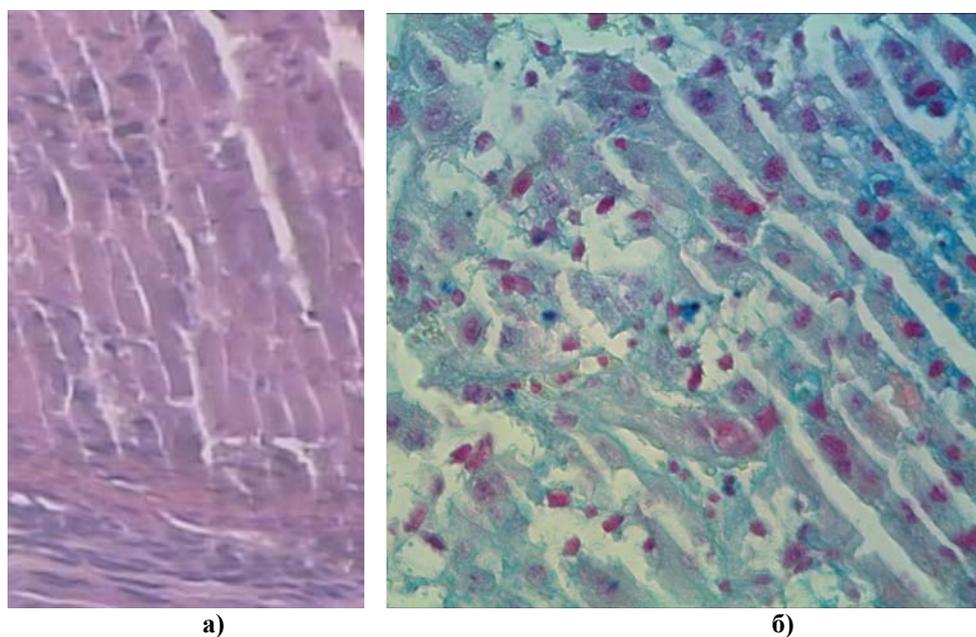


Рис. 2. Экспериментальная группа (I подгруппа), морфологическая картина:
а) при окраске гематоксилином и эозином; б) PAS окраска. Увл. $\times 600$

При PAS-реакции наблюдается снижение гликогена в экспериментальных группах, при этом содержание гликогена в миометрии более низкое при введении 0,05 мл – 1% раствора серотонина «на кончике иглы» по сравнению с введением 0,1 мл – 1% раствора серотонина адипината и период сокращения мышечной ткани более выраженный во второй подгруппе по сравнению с первой (рис. 2б, 3б).

Во II подгруппе (вводили внутриматочно «на кончике иглы» 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината) морфологически сосуды микроциркуляторного русла и картина слизистой соответствовали контрольной группе (рис. 3а).

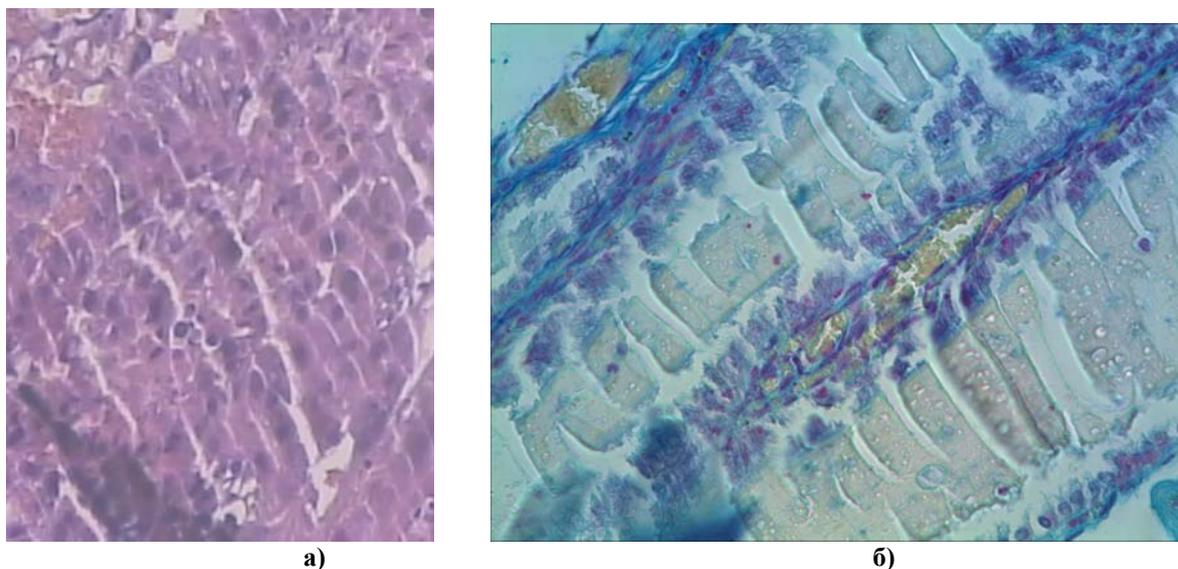


Рис. 3. Экспериментальная группа (II подгруппа), морфологическая картина:
а) при окраске гематоксилином и эозином; б) PAS окраска. Увл. ×600

Заключение. Анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы позволил установить, что в группах животных, подвергшихся введению 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината «на кончике иглы», наблюдается более выраженный период сокращения матки, о чем свидетельствует больший расход гликогена. Отмечено увеличение активности миоцитов от малых доз раствора серотонина адипината. В экспериментальной группе животных отличительной морфологической особенностью явилась положительная динамика в профилактике развития послеродовых кровотечений [8].

Таким образом, выявленное в эксперименте медикаментозное воздействие указывает на активацию механизмов сокращения матки под воздействием на серотониновую недостаточность. Использование в клинической практике серотонина адипината позволяет устранять тканевую гипоксию и восстанавливать нарушенные процессы адаптации.

Литература

1. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чуксева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксенов и кататоксенов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.
2. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–85.
3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) [рус., англ.] Заключена в г. Страсбурге 18.03.1986) (с изм. от 22.06.1998).
4. Клинические рекомендации «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 06.05.2014 № 15–4/10/2–3190)
5. Клинические рекомендации «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 29.05.2014 № 15–4/10/2–3881)
6. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 "Принципы надлежащей лабораторной практики" (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. N 1700-ст)
7. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
8. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016, № 43232.

9. Проект клинических рекомендаций «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях». Москва, 2018. URL: <http://xn----7sbab1bb3bvca0dc2j.xn--p1ai/upload/news/obsbleeding.pdf>
10. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Из-во Бином, 2013. 96 с.
11. Хадарцева К.А., Панышина М.В. Синдром серотониновой недостаточности в гинекологии (краткое сообщение). Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения (сборник научных статей). Тула: Изд-во ТулГУ, 2019. С. 102–108.
12. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М., 1996. Т. 1–3.

References

1. Gusak JuK, Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Hadarcev AA, Napkina AV, Chukseeva JuV. Stimulirovaniya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptacii pri dejstvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Stimulation of syntoxic and catatoxic adaptation programs for the action of natural syntoxins and catatoxins on the hypothalamus]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2002;1:56-60. Russian.
2. Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova JeM, Hadarcev AA. Fitoejdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptacii [Phytoecdysteroids and fertile factors as activators of syntoxic adaptation programs]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2005;2:82-5. Russian.
3. Evropejskaja konvencija o zashhite pozvonochnykh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah (ETS № 123)[European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes] [rus., angl.] Zakljuchena v g. Strasburge 18.03.1986) (s izm. ot 22.06.1998). Russian.
4. Klinicheskie rekomendacii «Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, hirur-gicheskaja tehnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperacionnogo perioda» [Clinical recommendations “Caesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the post-operative period”] (pis'mo Mini-sterstva zdavoohraneniya RF ot 06.05.2014 № 15–4/10/2–3190) Russian.
5. Klinicheskie rekomendacii «Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskikh krvotochenijah» [Clinical recommendations “Prevention, treatment and management algorithm for obstetric hemorrhage”](pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 29.05.2014 № 15–4/10/2–3881) Russian.
6. Mezhsudarstvennyj standart GOST 33044-2014 "Principy nadlezhashhej laboratornoj praktiki" (vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniju i metrologii [Interstate standard GOST 33044-2014 "Principles of good laboratory practice" (enacted by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology) ot 20 nojabrja 2014 g. N 1700-st) Russian.
7. Morozov VN, Hadarcev AA, Karaseva JuV, Zilov VG, Darmograj VN, Morozova VI, Gusak JuK. Programmy adaptacii v jeksperimente i klinike: Monografija [Adaptation programs in experiment and clinic: Monograph]. Tula: TulGU; 2003. Russian.
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 № 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej laboratornoj praktiki»[Order of the Ministry of Health of Russia of April 1, 2016 No. 199n “On approval of the Rules of Good Laboratory Practice”.] Zaregistrovano v Minjuste Rossii 15.08.2016, № 43232. Russian.
9. Proekt kliničeskikh rekomendacij «Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri aku-sherskikh krvotochenijah» [Draft clinical guidelines "Prevention, treatment and maintenance algorithm for acute bleeding.]. Moscow; 2018. Russian. Available from: <http://xn----7sbab1bb3bvca0dc2j.xn--p1ai/upload/news/obsbleeding.pdf>
10. Simonenkov AP, Kljuzhev VM. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti [Syndrome of serotonin insufficiency]. Moscow: Iz-vo Binom; 2013. Russian.
11. Hadarceva KA, Pan'shina MV. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti v ginekologii (kраткое soobshhenie). Aktual'nye problemy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya (sbornik nauchnyh statej) [Syndrome of serotonin insufficiency in gynecology (short message)]. Tula: Izd-vo TulGU; 2019. Russian.
12. Shmidt R, Tevs G. Fiziologija cheloveka. Moscow; 1996. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцева К.А., Субботина Т.И., Панышина М.В., Крылов А.Ю., Питин П.А. Экспериментальное моделирование повышения сократимости матки у беременных мышей линии *balk/c* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-8.pdf> (дата обращения: 26.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16504. *

Bibliographic reference:

Khadartseva KA, Subbotina TI, Panshina MV, Krylov AY, Pitin PA. Jeksperimental'noe modelirovanie povysheniya sokratimosti матки u beremennyh myšej linii *balk/c* [Experimental modeling of increasing the uterine contractility in pregnant mice *balk / c* line]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 26];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16504.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТАНАКАНА И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ
(краткое сообщение)**

М.С. ТРОИЦКИЙ*, Р.В. КУПЕЕВ**

**Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

***ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, д. 10, Москва, 129626, Россия*

Аннотация. В кратком сообщении показана значимость комплексной терапии проявлений стресса после сотрясения головного мозга легкой степени использованием транскраниальной электростимуляции головного мозга в сочетании с пероральным приемом танакана. Эффективность такого способа лечения обусловлена улучшением церебральной гемодинамики и получением синергичного эффекта.

Ключевые слова: танакан, транскраниальная электростимуляция, сотрясение головного мозга, стресс.

**SYNERGETIC EFFECTS OF TANAKAN AND TRANSCANIAL ELECTROSTIMULATION
AT COMORBID PATHOLOGY (short message)**

M.S. TROITSKY*, R.V. KUPEEV**

**Tula State University, Medical Institute, st. Boldina, 128, Tula, 300028, Russia*

***LLC Airmed, st. Pavel Korchagin, 10, Moscow, 129626, Russia*

Abstract. The brief report shows the importance of complex therapy for the manifestations of stress after a concussion of the brain using mild transcranial electrical stimulation of the brain in combination with oral administration of tanakan. The effectiveness of this method of treatment is due to an improvement in cerebral hemodynamics and a synergistic effect.

Key words: tanakan, transcranial electrical stimulation, concussion, stress.

Введение. Актуален поиск оптимальной сочетанной терапии и профилактики коморбидных заболеваний, которые включают в себя определенную соматическую патологию в сочетании с проявлениями эндогенного и /или экзогенного стресса, психосоматические и соматоформные расстройства [10, 12, 16]. При этом используются электромагнитные поля и излучения, клеточные технологии [4, 14]. Проведенный анализ динамики микрохаотического поведения биосистем позволил использовать околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы в разработке оптимальных лечебно-диагностических методик [5, 6]. В последние годы широко практикуется использование препаратов растительного происхождения для лечения различных заболеваний. Так, разработана методика стандартизации сухого экстракта и лекарственных препаратов *гинкго* двулопастного [9] и препарата *танакан*, который применяется при когнитивных нарушениях, астенических и вегетативных расстройствах, головной боли, в системе реабилитации после инсультов, определены возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов [1, 7, 8, 11].

Лечение и профилактика эндогенного и экзогенного стресса в последние годы осуществляется с применением метода *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС), эффекты которой реализуются через опиоидергические и серотонинергические, через серотонинергическую и ГАМК-эргическую систему [13, 15]. Разработаны технологии сочетанного проведения ТЭС [2, 3, 17].

Цель работы – определить возможности антистрессового эффекта ТЭС в сочетании с *танаканом*.

Материалы и методы исследования. Из 44 пациентов, наблюдавшихся в реабилитационном периоде после перенесенного сотрясения головного мозга легкой степени, верифицированного в амбулаторных условиях – в основную группу (с назначением *танакана* в сочетании с ТЭС) включено 19 человек. В контрольной группе из 25 человек осуществлялась монотерапия ТЭС. Пациенты – спортсмены (боксеры) в возрасте от 19 до 23 лет, средний возраст 21,4±1,8 года, с тренировочным стажем не менее 3 лет, с уровнем подготовки – 2-3 спортивный разряд. В обеих группах определяли психологический статус, оценивая его до и после коррекции проявлений спортивного стресса. С этой целью использовалась *Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)*, с определением *HADS-A* и *HADS-B*, по опроснику САН (*самочувствие, активность, настроение*), по индексу межсистемной согласованности сердечнососудистой и респираторной систем (индексу Хильдебрандта). Методика Спилбергера-

Ханина проводилась для изучения показателей ситуативной тревожности, и уровня личностной тревожности.

Процедуру ТЭС осуществляли лобно-затылочным наложением электродов аппарата «Магنون-ДКС». Перед процедурой спортсмены проходили стандартные тесты, оценивающие их физическую подготовленность. *Танакан* назначали внутрь по 40 мг (1 таб.) 3 раза/сут. во время еды.

Результаты и их обсуждение. У всех обследуемых основной группы (*танакан*+ТЭС) позитивная субъективная динамика ощущений заключалась в улучшении сна, исчезновении страхов, тревоги, беспокойства, уменьшении тахикардии, потливости, стабилизации на нормальных цифрах артериального давления. В контрольной группе (монотерапия ТЭС) время достижения субъективного улучшения было большим, что отразилось при оценке психологического статуса до и после лечения (табл. 1, 2).

Таблица 1

Оценка психологического статуса в основной группе через 14 дней лечения ТЭС+танакан (n=19, M±m)

| Показатели | До ТЭС+танакан | После ТЭС+танакан | p |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------|
| Индекс Хильдебрандта | 5,14±0,32 | 7,83±1,77 | <0,05 |
| Личностная тревожность в баллах | 30,15±0,41 | 22,18±0,45 | <0,05 |
| Реактивная тревожность в баллах | 31,18±0,37 | 23,29±0,41 | <0,05 |
| Индекс САН в баллах | 4,33±0,05 | 5,84±0,07 | <0,05 |
| HADS-A в баллах | 8,61±1,94 | 5,29±0,16 | <0,05 |
| HADS-B в баллах | 6,11±0,09 | 3,27±0,08 | <0,05 |

Таблица 2

Оценка психологического статуса в контрольной группе через 14 дней ТЭС (n=25, M±m)

| Показатели | До ТЭС | После ТЭС | p |
|---------------------------------|------------|------------|-------|
| Индекс Хильдебрандта | 5,18±0,28 | 6,11±2,28 | >0,05 |
| Личностная тревожность в баллах | 31,62±0,16 | 27,18±0,63 | >0,05 |
| Реактивная тревожность в баллах | 29,24±0,28 | 25,11±0,24 | >0,05 |
| Индекс САН в баллах | 4,72±0,31 | 4,96±0,14 | >0,05 |
| HADS-A в баллах | 8,77±1,83 | 6,95±0,17 | <0,05 |
| HADS-B в баллах | 6,75±0,14 | 4,29±0,16 | >0,05 |

Таким образом, двухнедельный курс амбулаторного лечения сочетанием ТЭС и *танакана* пациентов основной группы – способствовал более быстрой стабилизации психологического статуса, чем в контрольной группе. Это объяснимо улучшением гемодинамики церебрального кровообращения и синергичным активным воздействием ТЭС на ГАМК-допаминергическую систему через серотониновые и опиоидергические механизмы.

Заключение. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с приемом *танакана* в дозе 120 мг в сутки (по 40 мг – 3 раза в день) – является более эффективным способом коррекции проявлений стресса, обусловленного сотрясением головного мозга, нежели чем моновоздействие ТЭС. Целесообразно дальнейшее изучение механизмов сочетанного воздействия на симптомы различных видов стресса при коморбидной патологии для их коррекции.

Литература

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахава В.О. Лечение больных с астеническими расстройствами препаратом танакан // Российский психиатрический журнал. 1999. № 1. С. 24–27.
2. Атлас Е.Е., Киреев С.С., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf> (дата обращения 17.05.2017)
3. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских тех-

нологий. 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. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с. (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 2).

5. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардио-респираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–43.

7. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Шульженко Д.В. Применение экстракта гинкго билоба в системе реабилитации больных, перенесших инсульт // Международный неврологический журнал. 2016. № 5 (83). С. 111–114.

8. Малишевская Т.Н., Маркина О.Л., Самойлова Е.П. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у коморбидного пациента // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 42. С. 4–11.

9. Марченко М.А., Зилфикаров И.Н., Ибрагимов Т.А., Малеев А.Г. Разработка методик стандартизации сухого экстракта и лекарственных препаратов гинкго двулопастного // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5, № 3. С. 222–241.

10. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодого раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–105.

11. Наприенко М.В. Терапия танаканом когнитивных, вегетативных расстройств и головной боли у молодых пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 6. С. 38–41.

12. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА» – Москва, 2006. 152 с.

13. Токарев А.Р., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. К проблеме немедикаментозной коррекции спортивного стресса // Терапевт. 2018. № 11. С. 41–46.

14. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №4. С. 7-9

15. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

16. Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

17. 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.

References

1. Aleksandrovskij JuA, Avedisova AS, Borodin VI, Chahava VO. Lechenie bol'nyh s astenichesкими rasstrojstvami preparatom tanakan [Treatment of patients with asthenic disorders with tanaka]. Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. 1999;1:24-7. Russian.

2. Atlas EE, Kireev SS, Kupeev VG. Lazeroforez serotoninina i transkranial'naja jelektrosti-mul'jacija pri psihojemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [Laser phoresis of serotonin and transcranial electrostimulation during psychoemotional stress (short report)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 May 17];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.

3. Gladkikh PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkra-nial'naya jelektrostimulyatsiya v sochetanii s aminalonom pri psikoemotsional'nom stresse (krat-koe soobshchenie) [Transcranial electrostimulation in combination with amination at psychoemotional stress (short message)]. Vestnik novykh meditsin-skich tehnologiy. Elektronnoe izdanie[internet]. 2017[cited 2017 Nov 21];4[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.

4. Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YuA, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury: Monografiya. Pod

redaktsiy TI Subbotinoy i AA Yashina [Experimental magnetobiology: the impact of field for complex structures: Monograph. Edited by T. Subbotina and Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo OOO «Triada»; 2007. Russian.

5. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrohaoticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15-8. Russian.

6. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE, Hadarceva KA. Okolosutochnye ritmy pokazatelej kardio-respiratornoj sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Round-the-clock rhythms of indicators of the cardio-respiratory system and the biological age of a person]. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

7. Kuznecova SM, Kuznecov VV, Shul'zhenko DV. Primenenie jekstrakta ginkgo biloba v sisteme reabilitacii bol'nyh, perenessih insul't [The use of ginkgo biloba extract in the rehabilitation system of stroke patients]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2016;5 (83):111-4.

8. Malishevskaja TN, Markina OL, Samojlova EP. Vozmozhnosti korrekcii jendotelial'noj disfunkcii i okislitel'nogo stressa u komorbidnogo pacienta [Possibilities of correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in a comorbid patient]. Jefferktivnaja farmakoterapija. 2016;4:4-11. Russian.

9. Marchenko MA, Zilfikarov IN, Ibragimov TA, Maleev AG. Razrabotka metodik standartizacii suhogo jekstrakta i lekarstvennyh preparatov ginkgo dvulopastnogo [Development of standardization methods for dry extract and pharmaceutical preparations of ginkgo bilobate]. Farmacija i farmakologija. 2017;5(3):222-41. Russian.

10. Morozov VN, Hadarcev AA, Vetrova JuV, Gus'kova OV. Nespecificheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mehanizmy adaptacii k dlitel'nomu vozdejstvu holodovogo razdrazhitelja [Nonspecific (syntoxic and catatoxic) adaptation mechanisms to the prolonged exposure to a cold stimulus]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2000;7(3–4):100-5. Russian.

11. Naprienko MV. Terapija tanakanom kognitivnyh, vegetativnyh rasstrojstv i glavnoj boli u molodyh pacientov [Therapy with tanakan cognitive, autonomic disorders and headache in young patients]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. C.C. Korsakova. 2014;114(6):38-41. Russian.

12. Safonicheva OG, Hadarcev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teorija i praktika vosstanovi-tel'noj mediciny [Theory and practice of rehabilitation medicine]. Tom VI. Manual'naja diagnostika i terapija: Monografija. Tula: OOO RIF «IN-FRA»–Moscow; 2006. Russian.

13. 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.

14. Hadarcev AA, Es'kov VM, Hadarcev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozicij si-nergetiki [Cell technologies from the standpoint of synergetics]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2009;4:7-9 Russian.

15. Hadarcev AA, Morozov VN, Karaseva JuV, Hadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologija stressa, kak balans stressogennyh i antistressovyh mehanizmov [Pathophysiology of stress, as a balance of stressful and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejrohirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

16. Hritinin DV, Olejnikova MM, Mihajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, Hadarcev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psihosomaticheskie i somatofornnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekcija) [Psychosomatic and somatoforn disorders in rehabilitation (diagnosis and correction)]: Monografija. Tula; 2003. Russian.

17. Shigina EA, Kudrja ON. Vlijanie transkranal'noj jelektrostimuljacii na psicheskoe so-stojanie lyzhnikov-gonshhikov [The effect of transcranial electrical stimulation on the mental state of skiers-racers]. Problemy sovershenstvovanija fizicheskoj kul'tury, sporta i olimpizma. 2018;1:158-63. Russian.

Библиографическая ссылка:

Троицкий М.С., Купеев Р.В. Синергетические эффекты танакана и транскраниальной электростимуляции при коморбидной патологии (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf> (дата обращения: 26.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512.*

Bibliographic reference:

Troitsky MS, Kupcev RV. Synergeticheskie jeffekty tanakana i transkranal'noj jelektrostimuljacii pri komorbidnoj patologii (kratkoe soobshhenie) [Synergetic effects of tanakan and transcranial electrostimulation at comorbid pathology (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 26];4 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

ЛАЗЕРОФОРЕЗ СУСТАМОЛА ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ
(краткое сообщение)

Е.А. БЕЛЯЕВА, Р.В. КУПЕЕВ, А.А. ХАДАРЦЕВ

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В кратком сообщении приведены положения, регламентирующие использование нестероидных противовоспалительных средств с целью купирования болевого синдрома и воспаления при подагрическом артрите из-за осложнений при их применении. Дана характеристика сабельника болотного и его гелевой формы. Предложено проведение лазерофореза сабельника с целью потенцирования его действия через кожу. Установлено улучшение показателей визуальной аналоговой шкалы, содержания фибриногена, мочевой кислоты, С-реактивного белка, что подтвердило целесообразность использования лазерофореза геля сабельника, как анальгетического и противовоспалительного средства при подагре, обеспечивающего длительный эффект последствия. Признана целесообразность дальнейшего изучения причин полученных эффектов.

Ключевые слова: сабельник болотный (сустамол), лазерофорез, подагра, нестероидные противовоспалительные средства

LASER PHORESIS OF SUSTAMOL IN GOUTY ARTHRITIS
(brief report)

E.A. BELYAEVA, R.V. KUPEEV, A.A. KHADARTSEV

Tula State University, Medical Institute, st. Boldina, 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The brief report contains the provisions regulating the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in order to relieve pain and inflammation in gouty arthritis due to complications in their use. The authors described the marsh sabelnik and its gel form. It was proposed to conduct a laser phoresis of sabelnik in order to potentiate its action through the skin. An improvement in the visual analogue scale, fibrinogen, uric acid, C-reactive protein content was established, which confirmed the feasibility of using laser sores of the sabelnik as an analgesic and anti-inflammatory agent for gout and which provides a long lasting effect. The expediency of further study of the causes of the effects obtained was recognized.

Keywords: marsh sabelnik (sustamol), laser phoresis, gout, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Введение. Болевой синдром при подагрическом артрите купируется *нестероидными противовоспалительными средствами* (НПВС) и препаратами колхицина, что часто осложняется НПВС-ассоциированными гастропатиями (эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки). Описано также нефротоксическое действие с развитием нефротического синдрома, интерстициального нефрита, острой почечной недостаточности. Назначение рационального обезболивания заключается в учете лекарственного взаимодействия при подборе оптимальных доз, на фоне измененной фармакодинамики и фармакокинетики. Наблюдается часто несоблюдение кратности и дозировок лекарственных препаратов, что усугубляется при приеме 3 и более средств одновременно. Альтернативой служит аппликационная терапия гелями и мазями НПВС, но у пациентов старше 65 лет при физиологическом старении кожи развиваются дегенеративные процессы с уменьшением количества сосудов, изменением проницаемости сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции из-за микротромбозов, запустевания капилляров, стаза. Кожная атрофия ведет к снижению эффективности аппликационной терапии [1]. Для активации локального лекарственного воздействия применяют технологии, повышающие чрескожную проницаемость лекарственных препаратов. Одной из таких технологий является методика *лазерофореза*. Под *лазерофорезом* понимается способ проведения сложных биологически активных веществ во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ. Для улучшения трансдермальной проницаемости у лиц старших возрастных групп методика *лазерофореза* была усовершенствована и предложен способ лазерофореза с предварительной ионизацией биологически активных веществ с *электростимуляцией* ткани в зоне аппликации [6].

Препарат Сустамол ZD в виде геля применяется наружно на область суставов при артралгиях различной природы. Основой его анальгетического и противовоспалительного эффекта являются активные биологические соединения *сабельника болотного* (*Comarum Palustre L.*) [5, 9, 14].

Изучены проантоцианидины, входящие в состав *сабельника*, доказана противовоспалительная их активность, перспективность для создания лекарственных препаратов, определено положительное влияние на течение артритов [2, 3, 8, 10-12].

Производимые в России Актив гель «Сустамол ZD» с экстрактом *сабельника* и «Сабельник» гель-бальзам для суставов – находятся в благоприятном ценовом сегменте от 90 до 100 рублей, обеспечивая достаточный обезболивающий и противовоспалительный эффект. Этому способствуют также входящие в состав «Сабельник» гель-бальзам для суставов – камфора; триэтанолламин; акрилаты /С10-30 алкил акрилат кроссполимер; экстракт арники; экстракт крапивы; глюкозамина гидрохлорид; хондроитина сульфат; масло можжевельника; масло эвкалипта; масло чабреца; диазолидинил мочевины; йодопропинилбутилкарбамат; пропиленгликоль; лимонен; линалоол. Результатов изучения клинического эффекта *сабельника болотного* при анализе базы данных РИНЦ не найдено.

Кроме наружного применения гелей в практике используется *лазерофорез* в виде *фитолазерофореза* – как способа транскутанного проведения фитопрепаратов во внутренние среды организма человека [4, 7, 13].

Цель исследования – определить эффективность использования *сабельника* в купировании болевого синдрома при подагре.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 76 пациентов с верифицированным в условиях клиники диагнозом подагры, все – мужчины в возрасте 53-71 года, все – с ожирением 1 ст. Исходное содержание мочевой кислоты – $435 \pm 12,1$ мкм/л, Фибриноген – $7,3 \pm 1,08$ г/л, С-реактивный белок – от (++) до (++++). Болевой синдром характеризовали по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) [100].

Применялся «Сабельник» гель-бальзам для суставов: в основной группе – ($n=14$) и в контрольной – ($n=12$). В основной группе осуществлялся *лазерофорез сабельника* на аппарате «Матрикс» с непрерывной лазерной излучающей головкой КЛО-780-90 с длиной волны 780 нм, мощностью 40-50 мВт.

Статистическая обработка по программе *Statistica 6,0 for Windows*.

Результаты и обсуждение. После проведения курса *лазерофореза* с гелем-бальзамом «Сабельник» отмечено уменьшение болевого синдрома на 72,6% (рис. 1).

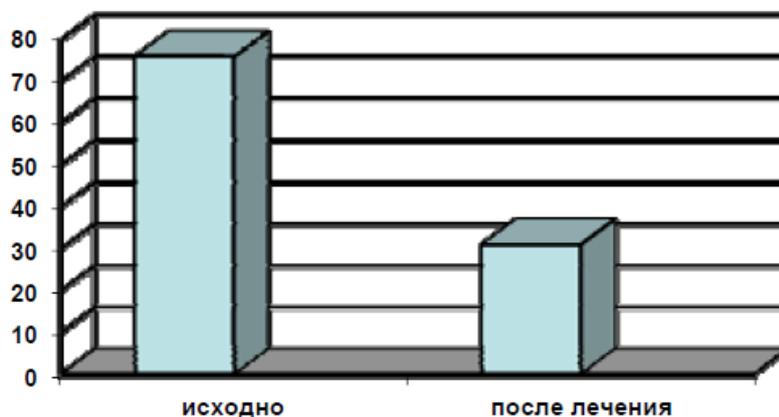


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ (мм) после лазерофореза с сабельником

Выявлен собственный обезболивающий эффект *сабельника*, потенцируемый активацией клеточных мембран воздействием *низкоэнергетического лазерного излучения* (НИЛИ) при лазерофорезе.

С целью изучения длительности обезболивающего эффекта *лазерофореза* с *сабельником* проведена оценка эффекта последствия курса лечебных процедур. Оценка болевого синдрома по ВАШ осуществлялась сразу после окончания лечения, через 7, 14 и 21 день. Если болевой синдром не нарастал и значения интенсивности боли по ВАШ (в мм) не отличались на момент окончания курса и на момент исследования более чем на 5%, и при этом пациент не увеличивал дозу обезболивающих препаратов – регистрировалась пролонгация анальгетического эффекта *лазерофореза* с *сабельником*. В 54,7(52%) случаев длительность эффекта последствия наблюдалась более 14 дней, но менее 21 дня (рис. 2).

Отмечено уменьшение содержания фибриногена до $5,1 \pm 1,3$ г/л, С-реактивного белка до (+) – (++) , мочевой кислоты – до $315,4 \pm 4,2$ ($p < 0,05$).

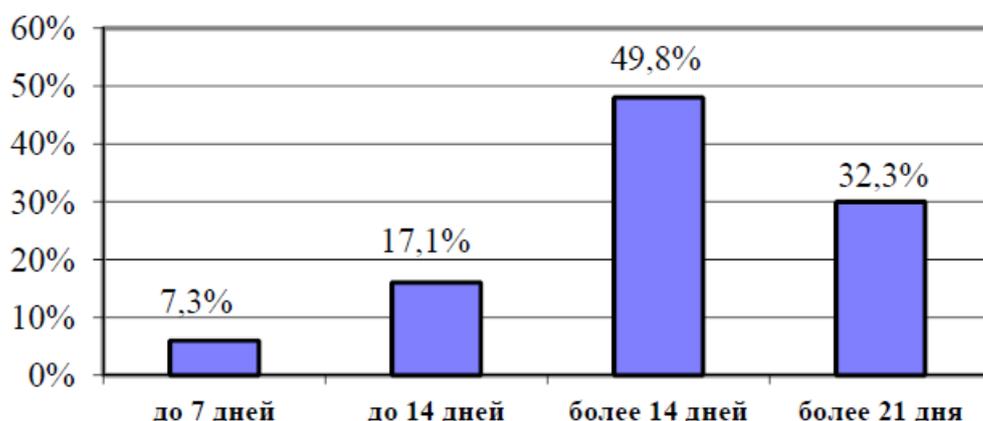


Рис. 2. Оценка длительности анальгетического эффекта

Заключение. Основным компонентом предложенной технологии анальгезии и противовоспалительной терапии при подагре являются свойства, присущие компонентам *сабельника болотного*, которые потенцируются воздействием НИЛИ при *лазерофорезе*, обеспечивающем чрезкожное проведение компонентов геля *сабельника* во внутренние среды организма, подавление локального воспаления и устранение болевого синдрома. При этом осуществляется пролонгирование эффекта по времени.

Необходимо дальнейшее изучение препаратов *сабельника болотного*, его лекарственных форм и путей доставки в организм, широкое применение выявленных его свойств в клинической практике (ревматология, восстановительная и спортивная медицина).

Литература

1. Беляева Е.А. Актуальные вопросы восстановительной терапии гиалуронатсодержащим гелем «Гиасульф» при суставном синдроме // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 1. С. 28–31.
2. Ёршик О.А., Ловкова М.Я., Бузук Г.Н., Соколова С.М. Противовоспалительная активность проантоцианидинов корневищ с корнями *сабельника болотного* *comarum palustre l* // Доклады Академии наук. 2009. Т. 429. № 4. С. 565–567.
3. Загуменнов А., Удод Д. Количественное определение проантоцианидинов в *сабельнике болотном* (*comarum palustre l.*) В сборнике: В мире научных открытий Материалы IV Всероссийской студенческой научной конференции (с международным участием). 2015. С. 82–84.
4. Купеев В.Г., Панышина М.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Сочетание транскраниальной электростимуляции с лазерофорезом мексидола и гиалуроната в тренировочном процессе спортсменов тяжелоатлетов с дисменореей. В сб.: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула: ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2017. С. 14–22.
5. Лукьянов О.Л. *Сабельник болотный* (*comarum palustre l.*) европейской части России (распространение, ресурсы, рациональное использование, перспективы дальнейшего изучения): дисс.... к.б.н. Москва, 2004.
6. Москвин С.В., Беляева Е.А., Купеев Р.В. Технология безопасной анальгетической терапии при подагрическом артрите. В сб.: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула: ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2017. С. 4–10.
7. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерная терапия аппаратами «Матрикс» и «Лазмик». Москва-Тверь, 2019.
8. Сапожникова С.К. Исследование противовоспалительной и анальгетической активности и изучение безвредности *сабельника болотного*: автореферат дисс.... к.б.н. Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Томск, 2005
9. Сапожникова С.К., Виноградова А.К., Прокопьева Л.А., Брюханов В.М. о противовоспалительной активности и анальгезирующих свойствах *сабельника болотного* *comarum palustre l.* В книге: Лекарственные растения Алтая: от эксперимента к клиническому применению Сборник материалов научно-практической конференции АГМУ и Фармацевтической компании "Эвалар". 2004. С. 97–111.

10. Титович Л.В., Толкач Н.Г. Определение проантоцианидинов в сабельнике болотном *comarum palustre* L // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2018. № 21-2. С. 87–94.
11. Ферубко Е.В. Сабельник болотный - перспективный объект для создания лекарственных препаратов. В сборнике: Фитотерапия: инновации и перспективы. Стволовые клетки растений и грибов и их практическое применение. Материалы 2-го научно-практического симпозиума с международным участием. 2017. С. 178–186.
12. Ферубко Е.В., Колхир В.К., Лескова Т.Е., Мондодоев А.Г., Николаев С.М., Сайбель О.Л. Оценка влияния экстракта сабельника болотного на течение хронического экспериментального артрита // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2008. № 4. С. 14–17.
13. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.–Тверь, 2016. 96 с.
14. Харламова А.А., Кротова И.В. К вопросу о химическом составе сабельника болотного. В сборнике: Непрерывное экологическое образование и экологические проблемы. Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и учащихся. 2012. С. 145–146.

References

1. Beljaeva EA. Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noj terapii gialuronatsoderzhashhim gelem «Giasul'f» pri sustavnom syndrome [Topical issues of rehabilitation therapy hyaluronidase gel "Gisulf" for articular syndrome]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;18(1):28-31. Russian.
2. Jorshik OA, Lovkova MJ, Buzuk GN, Sokolova SM. Protivovospalitel'naja aktivnost' proantocianidinov kornevishh s kornjami sabel'nika bolotnogo *comarum palustre* L [anti-inflammatory activity of proanthocyanidins of rhizomes with roots of marsh saber *comarum palustre* L]. Doklady Akademii nauk. 2009;429(4):565-7. Russian.
3. Zagumennov A, Udod D. Kolichestvennoe opredelenie proantocianidinov v sabel'nike bolotnom (*comarum palustre* L.) [Quantitative determination of proanthocyanidins in the marsh cinquefoil (*comarum palustre* L)] V sbornike: V mire nauchnyh otkrytij Materialy IV Vserossijskoj studencheskoj nauchnoj konferencii (s mezhdunarodnym uchastiem). 2015. S. 82–84. Russian.
4. Kupeev VG, Pan'shina MV, Hadarceva KA, Fudin NA. Sochetanie transkranal'noj jelektrostimuljacii s lazeroforezom meksidola i gialuronata v trenirovochnom processe sportsmenok tjazhelootletok s dismenoreej [The combination of transcranial elec-of tostimulate with laeroporto of Mexidol and hyaluronate in the training process of athletes weightlifters with dysmenorrhea]. V sb.: Diversifikacija reabilitacionno-vosstanovitel'nyh tehnologij: k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej). Tula: TRO MOO «Akademija mediko-tehnicheskikh nauk»; 2017. Russian.
5. Luk'janov OL. Sabel'nik bolotnyj (*comarum palustre* L.) evropejskoj chasti rossii (rasprostranenie, resursy, racional'noe ispol'zovanie [marsh Cinquefoil (*comarum palustre* L.), perspektivy dal'nejshego izuchenija] [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
6. Moskvin SV, Beljaeva EA, Kupeev RV. Tehnologija bezopasnoj anal'geticheskoj terapii pri podagricheskom artrite [Technology safe analgesic therapy in gouty arthritis]. V sb.: Diversifikacija reabilitacionno-vosstanovitel'nyh tehnologij: k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej). Tula: TRO MOO «Akademija mediko-tehnicheskikh nauk»; 2017. Russian.
7. Moskvin SV, Hadarcev AA. Lazernaja terapija apparatami «Matriks» i «Lazmik» [Laser therapy apparatus "matrix" and "Lasik]. Moscow-Tver'; 2019. Russian.
8. Sapozhnikova SK. Issledovanie protivovospalitel'noj i anal'geticheskoj aktivnosti i izuchenie bezvrednosti sabel'nika bolotnogo [Study of anti-inflammatory and analgesic activity and safety study of marsh cinquefoil: the author's abstract] [dissertation]. Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii Tomskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. Tomsk; 2005 Russian.
9. Sapozhnikova SK, Vinogradova AK, Prokop'eva LA, Brjuhanov VM. o protivovospalitel'noj aktivnosti i anal'gezirujushhh svojstvah sabel'nika bolotnogo *comarum palustre* L [anti-inflammatory activity and analgesic properties of marsh cinquefoil *comarum palustre* L]. V knige: Lekarstvennye rastenija Altaja: ot jeksperimenta k klinicheskomu primeneniju Sbornik materialov nauchno-prakticheskogo konferencii AGMU i Farmaceuticheskogo kompanii "Jevalar". 2004. Russian.
10. Titovich LV, Tolkach NG. Opredelenie proantocianidinov v sabel'nike bolotnom *comarum palustre* L [Determination of proanthocyanidins in the marsh cinquefoil *comarum palustre* L]. Aktual'nye problemy intensivnogo razvitija zhivotnovodstva. 2018;21-2:87-94. Russian.
11. Ferubko EV. Sabel'nik bolotnyj - perspektivnyj obekt dlja sozdaniya lekarstvennyh preparatov [marsh Cinquefoil is highly promising for drug discovery. In the collection: herbal Medicine: innovations and prospects. Stem cells of plants and fungi and their practical application]. V sbornike: Fitoterapija: innovacii i perspektivy. Stvolovye kletki rastenij i gribov i ih prakticheskoe primenenie Materialy 2-go nauchno-prakticheskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem. 2017. Russian.

12. Ferubko EV, Kolhir VK, Leskova T, Mondodoev AG, Nikolaev SM, Sajbel' OL. Ocenka vlijanija jekstrakta sabel'nika bolotnogo na techenie hronicheskogo jeksperimental'nogo artrita [evaluation of the effect of extract of marsh cinquefoil on the course of experimental chronic arthritis]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2008;4:14-7. Russian.

13. Hadarcev AA, Kupeeв VG, Moskvин SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow–Tver'; 2016. Russian.

14. Harlamova AA, Krotova IV. K voprosu ot himicheskogo sostave sabel'nika bolotnogo [to the question of the chemical composition of marsh sabelnik. In the collection]. V sbornike: Nepreryvnoe jekologicheskoe obrazovanie i jekologicheskie problemy Materialy mezhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i uchashhihsja. 2012. Russian.

Библиографическая ссылка:

Беляева Е.А., Купеев Р.В., Хадарцев А.А. Лазерофорез сустамола при подагрическом артрите (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-10.pdf> (дата обращения: 27.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16521.*

Bibliographic reference:

Belyaeva EA, Kupeeв RV, Khadartsev AA. Lazeroforez sustamola pri podagricheskom artrite (kratkoe soobshhenie) [Laser phoresis of sustamol in gouty arthritis (brief report)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 Aug 27];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16521.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**СОДЕРЖАНИЕ АМИНОТИОЛОВ У КРЫС С ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫМ
ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С РТУТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

В.А. ГАДИЕВА^{*,**}, В.Б. БРИН^{*,**}

^{*} ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия, e-mail: Gadievava1976@mail.ru
^{**} ФГБУН «Институт биомедицинских исследований» – филиал Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия

Аннотация. Реоксигенизация ишемической почки приводит к дополнительным повреждениям тканей. При этом механизмы, опосредующие клеточное повреждение, вызываемое нефротоксинами и ишемией схожи. Ишемически-реперфузионное повреждение почек моделировали на крысах самцах линии *Wistar* массой 180-320 грамм в 2 группах: первая – 10 крыс без предварительной ртутной интоксикации, вторая – 21 крыса с хроническим ртутным отравлением путем подкожного введения хлорида ртути в дозе 0.01 мг на 100 гр. веса. в течении 6-8 недель. Определение общих аминотиолов плазмы осуществляли по методике разработанной в лаборатории НИИ общей патологии и патофизиологии. Группу контроля составили 5 животных, которым выполняли все этапы операции, до наложения лигатуры. Концентрацию креатинина в моче и плазме крови, общего белка в моче определяли спектрофотометрически. Статистическая обработка результатов исследования, проводилась параметрическими и непараметрическими методами статистики в программе *Microsoft Excel* с надстройкой *AtteStat 12* с применением критериев Крамера-Уэлча и Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. При сравнении уровня аминотиолов ложнооперированных и животных с ишемией-реперфузией различия по цистеину и глутатиону оказались достоверными. Если содержание общего гомоцистеина отличалось незначительно, то уровень цистеина и глутатиона увеличивался в группе с ишемией-реперфузией по сравнению с ложнооперированными и значительно снижался в группе с ишемией-реперфузией на фоне ртутной нефропатии. Корреляционный анализ взаимосвязи процессов мочеобразования и содержания общих аминотиолов в группе ложнооперированных выявил корреляции между уровнем реабсорбции и содержанием цистеина в плазме (коэффициент корреляции -0,88), между фильтрацией и содержанием гомоцистеина в плазме (0,95). Корреляции этих показателей в группе с ртутной нефропатией не выявлено.

Ключевые слова: аминотиолы, ишемия-реперфузия, ртутная нефропатия.

**CONTENT OF AMINOTHIOLS IN RATS WITH ISCHEMIA-REPERFUSION
KIDNEY DAMAGE IN COMBINATION WITH MERCURY NEPHROPATHY**

V.A. GADIEVA^{*,**}, V.B. BRIN^{*,**}

^{*} FSBEI of HE "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362025, RNO-Alania, Russia, e-mail: Gadievava1976@mail.ru
^{**} FSBI "Institute of Biomedical Research" - Branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian
Academy of Sciences, Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania, Russia

Abstract. Reoxygenation of the ischemic kidney leads to additional tissue damage. However, the mechanisms that mediate cellular damage caused by nephrotoxicity and ischemia are similar. Ischemic-reperfusion kidney damage was modeled on male *Wistar* rats weighing 180–320 grams in 2 groups: the first was 10 rats without prior mercury intoxication, the second was 21 rats with chronic mercury poisoning by subcutaneous administration of mercury chloride at a dose of 0.01 mg per 100 g. weight in 6-8 weeks. Determination of total plasma aminothiols was carried out according to the method developed in the laboratory of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. The control group consisted of 5 animals, in which all stages of the operation were performed, before the ligature was applied. The concentration of creatinine in the urine and blood plasma, total protein in the urine was determined by spectrophotometry. Statistical processing of the research results was carried out using parametric and non-parametric statistical methods in *Microsoft Excel* with the *AtteStat 12* add-on and the *Kramer-Welch* and *Mann-Whitney*, *Kolmogorov-Smirnov* criteria. In sham-operated animals and animals with ischemia-reperfusion, comparison of the level of aminothiols showed differences in cysteine and glutathione. The content of total homocysteine differed slightly, but the level of cysteine and glutathione increased in the group of animals with ischemia-reperfusion compared with the group of sham-operated animals. The same level significantly decreased in the group of animals with ischemia-reperfusion on the background of mercury nephropathy. A correlation analysis of the relationship between urine formation processes

and total aminothiols in a group of sham-operated animals revealed correlations between plasma reabsorption and plasma cysteine (correlation coefficient -0.88), between filtration and plasma homocysteine (0.95). Correlation of these indicators in the group with mercury nephropathy was not detected.

Keywords: aminothiols, ischemia-reperfusion, mercury nephropathy.

Введение. Почки в силу своих анатомо-физиологических особенностей весьма чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению [7, 8]. Ишемия почки с последующим восстановлением кровотока является основной причиной острого почечного повреждения. Данное состояние развивается при травмах, обезвоживании и сепсисе, при кардиохирургических вмешательствах. Когда длительность ишемии превышает определенный порог, запасы внутриклеточного АТФ истощаются, и клетки умирают либо от апоптоза, либо от некроза [5, 6]. В то время как восстановление адекватной почечной перфузии является основной терапевтической целью, быстрая реоксигенизация ишемической почки приводит к дополнительным повреждениям тканей [4, 9]. Механизмы, опосредующие клеточное повреждение, вызываемое нефротоксинами и ишемией схожи. Тяжелые металлы обладают потенциалом к образованию высокореактивных химических образований, таких как свободные радикалы, обладающие способностью вызывать перекисное окисление липидов, повреждение ДНК, окисление сульфгидрильных групп белков [8, 9]. Проявления индуцированной ртутной нефропатии изучались в многочисленных экспериментах [10, 11]. Установлено, что хлорид ртути в первую очередь поражает канальцевый аппарат почек, вызывая тубулярный некроз, гломерулярный склероз и инфильтрацию интерстиция воспалительными клетками. [1]. Известно, что при окислительном стрессе и вызываемой им гибели клеток инициируются, помимо относительно простых биохимических процессов, мощные регуляторные перестройки. Состояние живых клеток полностью зависит от редокс-статуса их внутренней среды. Термин редокс пара обозначает существование в клетке определенного соединения одновременно в окисленном и восстановленном состояниях, причем переход из одного состояния в другое обратим [5, 6]. Важным клеточным редокс-показателем является соотношение окисленной и восстановленной форм серосодержащих аминокислот: цистеина, гомоцистеина и трипептида глутатиона. Многие о точных взаимодействиях редокс-регуляции клетки до сих пор остается неизвестным.

Цель исследования – изучение содержания аминокислот при ишемически-реперфузионном повреждении почек у крыс в сочетании с хронической ртутной нефропатией.

Материалы и методы исследования. Уход за крысами и проведение экспериментов осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Анестезиологическое пособие включало: препарат *Zoletil* -100-средство для общей анестезии. Эффект наступал в среднем через 5-7 минут. Продолжительность наркоза составляла 30-60 минут. Препарат вводился внутривенно, в дозе 0,5 мг/кг массы тела крысы. Ишемически-реперфузионное повреждение почек моделировали на крысах самцах линии *Wistar* массой 180-320 грамм в 2 группах: первая – 10 крыс без предварительной ртутной интоксикации, вторая – 21 крыса с хроническим ртутным отравлением. У всех животных была проведена операция по созданию ишемии правой почки с последующей ее реперфузией и нефрэктомия левой почки. Во время операции температура тела поддерживалась на уровне 36,5-37 °C с помощью нагревательной платформы «флогистон». Осуществлялся поясничный доступ с рассечением кожи, подкожно-жировой клетчатки. После раздвигания мышц тупым способом почка становилась доступной для проведения операции. Выделяли сосудистый пучок, на который и накладывалась лигатура. Время ишемии составляло 20 минут, после чего лигатура снималась, и происходило восстановление кровотока в почке. После периода реперфузии, составляющего 25 минут, производили забор крови для определения общих аминокислот плазмы. Пробоподготовку, хранение и анализ с использованием капиллярного электрофореза и высокоэффективной жидкостной хроматографии осуществляли по методике разработанной в лаборатории НИИ общей патологии и патофизиологии [3]. Определяли содержание *цистеина* (ЦИС), *гомоцистеина* (ГЦИС) и *глутатиона* (ГЛН) в мкМ. Ртутную нефропатию у 21 крыс моделировали путем подкожного введения хлорида ртути в дозе 0.01 мг на 100 гр.веса. в течении 6-8 недель. Группу контроля составили 5 животных, которым выполняли все этапы операции, до наложения лигатуры.

Концентрацию креатинина в моче и плазме крови, общего белка в моче определяли спектрофотометрически.

Статистическая обработка результатов исследования, проводилась параметрическими и непараметрическими методами статистики в программе *Microsoft Excel* с надстройкой *AtteStat* 12 с применением критериев Крамера-Уэлча и Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова.

Результаты и их обсуждение. В группе с ртутной интоксикацией через месяц ежедневного подкожного введения ртути отмечались судороги в мышцах конечностей, слабость, диарея, увеличение диуреза. К концу эксперимента из 25 крыс 4 крысы погибли. Накануне операции крыс первой и второй групп помещали в метаболические клетки на 6 часов для определения объема спонтанного диуреза. При

этом у животных с хронической интоксикацией сулемой развивалась полиурия и массивная протеинурия.

Таблица 1

Влияние подкожного введения хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг на основные процессы мочеобразования и экскрецию белка с мочой ($M \pm m$)

| Условия опыта | Диурез | Фильтрация | Реабсорбция | Белок |
|---------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Среднее значение \pm стандартное отклонение | | | |
| Ложноопер. $n=5$ | 0,092 \pm 0,01 | 16,73 \pm 0,38 | 99,44 \pm 0,08 | 0,076 \pm 0,003 |
| Ртутная нефропатия $n=21$ | 0,181 \pm 0,04* | 18,72 \pm 1,38* | 99,33 \pm 0,06* | 3,21 \pm 0,39* |

Примечание: * – По критерию Крамера–Уэлча достоверность различий по сравнению с ложнооперированными не менее 99%

Полиурия была обусловлена ростом скорости клубочковой фильтрации и некоторым снижением канальцевой реабсорбции воды. Наши результаты согласуются с данными других исследований [2]. При сравнении уровня аминокислот ложнооперированных и животных с ишемией-реперфузией различия по цистеину и глутатиону оказались достоверными. Если содержание общего гомоцистеина отличалось незначительно, то уровень цистеина и глутатиона увеличивался в группе с ишемией-реперфузией по сравнению с ложнооперированными и значительно снижался в группе с ишемией-реперфузией на фоне ртутной нефропатии. Это можно объяснить тем, что транссульфурация гомоцистеина с образованием цистеина чувствительна к текущему окислительному статусу, прооксиданты смещают равновесие процесса в сторону образования цистеина, а антиоксиданты наоборот. Прирост глутатиона и цистеина при ишемически реперфузионной патологии почек можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на увеличение антиоксидантной защиты, тогда как в условиях ртутной интоксикации эта защитная реакция оказывается резко подавленной.

Таблица 2

Содержание аминокислот в плазме ложнооперированных крыс (I группа)

| | ЦИС | ГЛН | ГЦИС |
|----------------|------|------|------|
| Медиана | 95,0 | 16,1 | 8,4 |
| 25% перцентиль | 88,0 | 14,8 | 7,7 |
| 75% перцентиль | 96,0 | 17,3 | 11,2 |

Таблица 3

Содержание аминокислот в плазме крыс с ишемией-реперфузией (II группа)

| | ЦИС | ГЛН | ГЦИС |
|----------------|--------|-------|------|
| Медиана | 125,02 | 24,95 | 4,82 |
| 25% перцентиль | 120,16 | 21,20 | 3,25 |
| 75% перцентиль | 134,22 | 29,54 | 6,91 |

Таблица 4

Содержание аминокислот в плазме крыс в III группе с ишемией-реперфузией в сочетании с ртутной нефропатией

| | ЦИС | ГЛН | ГЦИС |
|----------------|-------|------|------|
| Медиана | 33,34 | 3,65 | 3,81 |
| 25% перцентиль | 26,32 | 2,67 | 2,62 |
| 75% перцентиль | 38,22 | 5,30 | 7,40 |

Сравнение групп проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и параметрического критерия Крамера–Уэлча (табл. 5). Выявлены отличия по содержа-

нию цистеина и глутатиона в первой и второй группах и во второй и третьей группах (достоверность 99%). Что касается уровня гомоцистеина, то отличие в первой и второй группах составило 95%, тогда как во второй и третьей группах отличий по концентрации гомоцистеина не выявлено.

Таблица 5

Сравнение групп экспериментальных животных по уровню общих аминотиолов

| | ЦИС | | ГЛН | | ГЦИС | |
|-------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|
| | статистика | P-значение | статистика | P-значение | статистика | P-значение |
| I и II группы | | | | | | |
| Критерий Манна-Уитни | 50 | 0,0022** | 45 | 0,014** | 42 | 0,037* |
| Критерий Колмогорова-Смирнова | 1 | 0,005** | 0,8 | 0,05 | 0,7 | 0,15* |
| Критерий Крамера-Уэлча | 4,48 | 0,0007** | 3,71 | 0,002** | 2,47 | 0,01* |
| II и III группы | | | | | | |
| Критерий Манна-Уитни | 210 | 9,12E-0,6** | 210 | 9,12E-0,6** | 115 | 0,67 |
| Критерий Колмогорова-Смирнова | 1 | 5,22E-0,6** | 1 | 5,22E-0,6** | 0,22 | 0,25 |
| Критерий Крамера-Уэлча | 11,98 | 3,2E-0,7** | 8,86 | 7,27E-0,6** | 0,55 | 0,58 |

Корреляционный анализ процессов мочеобразования с уровнем общих аминотиолов в группе ложнооперированных выявил взаимосвязь между процессом реабсорбции и содержанием цистеина в плазме (коэффициент корреляции равен 0,88 и значим на уровне 95%), между фильтрацией и количеством гомоцистеина в плазме. Значимых корреляций этих показателей в группе с ртутной нефропатией не выявлено.

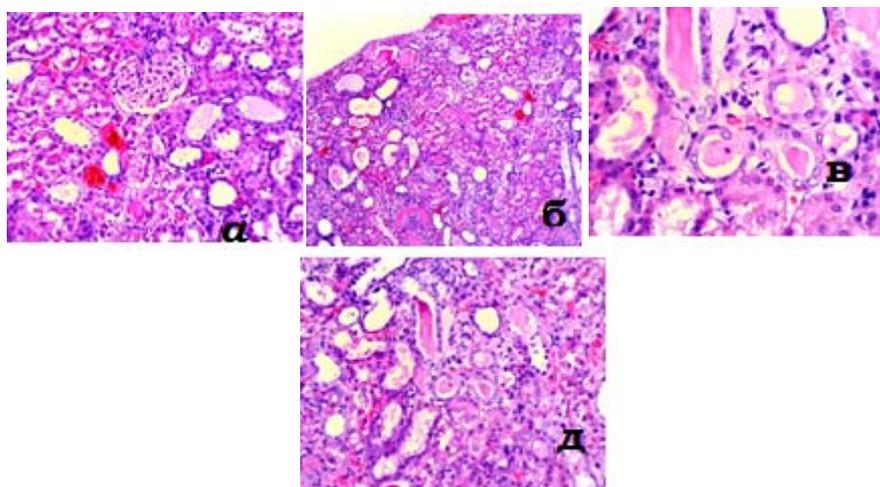


Рис. Гистопатологическое исследование почки с сочетанным нефротоксическим и ишемически-реперфузионным повреждением. Окраска гематоксилин эозином. 200× кратное увеличение.
Объяснения в тексте

Для проведения гистологических исследований готовили ультратонкие срезы толщиной 5-7 мкм. Материалом служили почки с сочетанным нефротоксическим и ишемически-реперфузионным повреждением, которые сразу после забора фиксировались в забуференном 10% формалине. Затем образцы обезживались в растворе этанола, пропитывались парафином и окрашивались гематоксилином-эозином. Срезы готовились на стандартном микротоме и исследовались при 100×, 200× и 400× кратном увеличении с помощью светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Lab A1», на котором также были получены цифровые электронные микрофотографии. Отмечалось выраженное венозное и капиллярное полнокровие коркового и мозгового слоев, полнокровие капилляров клубочков и стаз в отдельных сосудах (ри-

сунок а). При этом гидropическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев была различной степени выраженности, часть канальцев была представлена клетками с лизированными ядрами (рисунок б). В просвете значительного числа канальцев наблюдались гиалиновые цилиндры и слущенный эпителий, строма с очаговой слабой мононуклеарной и эозинофильной инфильтрацией (рисунок в и д).

Заключение. В клинической практике ишемии чаще подвергается пораженный заболеванием орган с наличием хронического процесса и со сниженной функциональной способностью. В нашем исследовании хроническое ртутное повреждение привело к развитию токсической нефропатии, а острая ишемия с последующей реперфузией усугубила нарушения в системе прооксидантов и антиоксидантов. Сложный характер изменений содержания аминокислот возможно связан с генерализованной активацией адаптивных нейрогуморальных систем. В настоящее время хорошо известна важная роль тиольных веществ в жизнедеятельности клеток. Тиолы входят в состав активных центров ферментов, играют важную роль в обеспечении проницаемости внутриклеточных мембран, являются одним из компонентов, определяющих величину стационарного окислительно-восстановительного равновесия в клетках и тканях; тиолы необходимы для формирования третичной структуры белков. Цистеин играет роль антиоксиданта, вступая в реакции окисления-восстановления. Тиоловая группа имеет высокое сродство к тяжелым металлам. Считается, что ионы ртути, связываясь с тиоловыми группами транспортного белка, фильтруются гломерулами, а затем реабсорбируются нефротелием преимущественно начального отдела проксимального канальца.

Литература

1. Брин В.Б., Кокаев Р.И., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В. Профилактические эффекты ацизола на фоне длительной сулемовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №1. С. 26–28.
2. Бузоева М.Р. К вопросу о нефротоксичности хлорида ртути на фоне измененного кальциевого гомеостаза // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т.24, №3. С. 116–119.
3. Иванов А.В. Разработка аналитических методов фракционного исследования гомоцистеина и других аминокислот плазмы крови для оценки ишемических повреждений головного мозга: дисс... к.м.н. Москва, 2015. 127 с.
4. Sabbahy E.M., Vaidya V.S. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2011. № 3 (5). P. 606–618. DOI: 10.1002/wsbm.133.
5. Rodriguez F., Bonacasa B., Fenoy F.J., Salom M.G. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury // Curr. Pharm. Des. 2013. № 19 (15). P. 2776–2794.
6. Zynab Karimi, Farzaneh Ketabchi, Nasim Alebrahimdehkhordi, Hossein Fatemikia, Seyed Mohammad Owji & Seyed Mostafa S. Moosavi: Renal ischemia/reperfusion against nephrectomy for induction of acute lung injury in rats // Renal Failure. 2016. №3. P. 1503–1515.
7. Fatemikia H., Ketabchi F., Karimi Z., Moosavi S.M. Distant effects of unilateral renal ischemia/reperfusion on contralateral kidney but not lung in rats: The roles of ROS and iNOS // Can J Physiol Pharmacol. 2016. № 94. P. 447–487.
8. Florence L. Johnson, Inhibition of IκB Kinase at 24 Hours After Acute Kidney Injury Improves Recovery of Renal Function and Attenuates Fibrosis // J Am Heart Assoc. 2017. № 6(7). P. 1–15.
9. Willem G van Rijt, Gertrude J Nieuwenhuijs-Moeke, Renoprotective capacities of non-erythropoietic EPO derivative, ARA290, following renal ischemia/reperfusion injury // J Transl Med. 2013. № 11. P. 286.
10. Whalen H., Shiels P., Littlejohn M., Clancy M. A novel rodent model of severe renal ischemia reperfusion injury // Ren Fail. 2016. №38(10). P. 1694–1701.
11. Lash L.H., Cummings B.S. Mechanisms of toxicant-induced acute kidney injury. Comprehensive toxicology – renal toxicology. Oxford: Elsevier, 2010. P. 81–116.

References

1. Brin VB, Kokaev RI, Babanijazov HH, Pronina NV. Profilakticheskie jeffekty acizola na fone dlitel'noj sulemovoj intoksikacii [Preventive effects of alzoala on the background of long sublimate intoxication]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;17(1):26-8. Russian.
2. Buzoeva MR. K voprosu o nefrotoksichnosti hlorida rtuti na fone izmenennogo kal'cievogo gomeostazisa [On the issue of nephrotoxicity of mercury chloride on the background of a modified calcium homeostasis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;24(3):116-9. Russian.
3. Ivanov AV. Razrabotka analiticheskikh metodov frakcionnogo issledovanija gomocisteina i drugih aminokislot plazmy krovi dlja ocenki ishemicheskikh povrezhdenij golovno go mozga [The development of ana-

lytical methods for the fractional study of homocysteine and other aminothiols in blood plasma for the assessment of ischemic brain damage][dissertation]. Moscow; 2015. Russian.

4. Sabbahy EM, Vaidya S. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair. Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2011;3(5):606-18. DOI: 10.1002/wsbm.133.

5. Rodriguez F, Bonacasa B, Fenoy FJ, Salom MG. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury. Curr. Pharm. Des. 2013;19(15):2776-94.

6. Zynab Karimi, Farzaneh Ketabchi, Nasim Alebrahimdehordi, Hossein Fatemikia, Seyed Mohammad Owji & Seyed Mostafa S. Moosavi: Renal ischemia/ reperfusion against nephrectomy for induction of acute lung injury in rats. Renal Failure. 2016;3:1503-15.

7. Fatemikia H, Ketabchi F, Karimi Z, Moosavi SM. Distant effects of unilateral renal ischemia/reperfusion on contralateral kidney but not lung in rats: The roles of ROS and iNOS. Can J Physiol Pharmacol. 2016;94:447-87.

8. Florence L. Johnson, Inhibition of IκB Kinase at 24 Hours After Acute Kidney Injury Improves Recovery of Renal Function and Attenuates Fibrosis. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):1-15.

9. Willem G van Rijt, Gertrude J Nieuwenhuijs-Moeke, Renoprotective capacities of non-erythropoietic EPO derivative, ARA290, following renal ischemia/reperfusion injury. J Transl Med. 2013;11:286.

10. Whalen H, Shiels P, Littlejohn M, Clancy M. A novel rodent model of severe renal ischemia reperfusion injury. Ren Fail. 2016;38(10):1694-701.

11. Lash LH, Cummings BS. Mechanisms of toxicant-induced acute kidney injury. Comprehensive toxicology — renal toxicology. Oxford: Elsevier; 2010.

Библиографическая ссылка:

Гадиева В.А., Брин В.Б. Содержание аминотиолов у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек в сочетании с ртутной нефропатией // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-11.pdf> (дата обращения: 28.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16434.*

Bibliographic reference:

Gadiev VA, Brin VB. Soderzhanie aminotiolov u kryis s ishemicheski-reperfuzionnym povrezhdeniem pochetk v sochetanii s rtutnoj nefropatiej [Content of aminothiols in rats with ischemia-reperfusion kidney damage in combination with mercury nephropathy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 28];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16434.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОГРАФИИ ЛИЦА И КИСТЕЙ РУК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ
АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ АРКТИКИ**

А.А. ЛОБАНОВ*, Р.А. КОЧКИН*, С.В. АНДРОНОВ*, А.И. ПОПОВ*, И.В. ПРОТАСОВА*,
Л.П. ЛОБАНОВА*, Ф.А. БИЧКАЕВА**, Е.Н. БОГДАНОВА***, И.В. КОБЕЛЬКОВА****

* ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики»,

ул. Республики, д. 20, г. Салехард, 629008, Россия, e-mail: info@arctic89.ru

** ФГБУН ФИЦКИА РАН, наб. Северной Двины, д. 23, г. Архангельск, 163000, Россия,
e-mail: dirnauka@fciarctic.ru

*** ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»,
наб. Северной Двины 17, Архангельск, 163002, Россия, e-mail: public@narfu.ru

**** ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Устьинский проезд, дом 2/14, г. Москва, 109240, Россия,
e-mail: mailbox@ion.ru

Аннотация. В Арктике для мониторинга состояния здоровья и оценки адаптированности населения к суровым климатическим условиям наиболее применимы портативные медицинские устройства. Кроме того, оборудование должно быть безопасным, мобильным и удобным, обеспечивая высокую пропускную способность и информативность в реальном времени. Таким критериям соответствуют современные тепловизоры позволяющие получать термограммы человека, на основе которых оценивается симметрия кровоснабжения различных частей тела. Было проведено исследование на территории Ямало-Ненецкого Автономного округа на полуострове Ямал и Гыдан. Обследовано 201 человек взрослого населения. Средний возраст обследованных составил 45,8±12,3 лет у мужчин и 40,72±12,5 лет у женщин. Из них коренные жители Ямала составили 152 человек (68,3%), пришлое население – 49 человек (22,2%). Средний северный стаж пришлое населения составил 27,23±13,09 лет. Термография проводилась с помощью портативного тепловизора *SDSHotFind-LX* (диапазон измерений -20...+600°C, размер ИК-матрицы 384×288, Великобритания). Снимки выполнялись в комфортных температурных условиях (температура фона 21-22°C), с дистанции 2 метра. Выявлено, что у приехавших жителей Ямала по сравнению с коренными жителями асимметрия термограммы лица и кистей достоверно более выражена ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно) в сравнении с коренными жителями, что может говорить об их меньшей адаптированности. Выраженность температурной асимметрии лица и кистей не зависит от возраста и северного стажа. У больных гипертонической болезнью наблюдается более выраженная асимметрия термограммы лица ($p<0,001$) и более низкий тепловой градиент между отдельными частями лица, чем у здоровых лиц.

Ключевые слова: термография, вегетативная нервная система, асимметрия кровотока, адаптация, Арктика.

**APPLICATION OF FACE AND HANDS THERMOGRAPHY FOR DIAGNOSTICS OF ADAPTATION
DAMAGE TO ARCTIC CONDITIONS**

A.A. LOBANOV*, R.A. KOCHKIN*, S.V. ANDRONOV*, A.I. POPOV*, I.V. PROTASOVA*,
L.P. LOBANOVA*, F.A. BICHKAEV**, E.N. BOGDANOVA***, I.V. KOBELKOVA****

* State governmental institution of the Yamalo-Nenets Autonomous District "Scientific Center for the Study of the Arctic", Republic Str., 20, Salekhard, 629008, Russia, e-mail: info@arctic89.ru

** Federal State Budgetary Institution Of Science Federal Research Center For Complex Study Of The Arctic Of The Russian Academy Of Sciences, Severnaya Dvina Sq., 23, Arkhangelsk, 163000, Russia,
e-mail: dirnauka@fciarctic.ru

*** FSAEI HE "Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov",
Severnaya Dvina Sq., 17, Arkhangelsk, 163002, Russia, e-mail: public@narfu.ru

**** FSBI "FRS Nutrition and Biotechnology", Ustinsky passage, 2/14, Moscow, 109240, Russia,
e-mail: mailbox@ion.ru

Abstract. In the Arctic, portable medical devices are most applicable for monitoring health status and assessing the adaptability of the population to harsh climatic conditions. The equipment should be safe, mobile and convenient, providing high bandwidth and information in real time. Such criteria correspond to modern thermal imagers that allow to obtaining human thermograms, on the basis of which the symmetry of the blood supply to various parts of the body is estimated. A study was conducted on the territory of the Yamalo-Nenets Autonomous District on the Yamal and Gydan Peninsulas. 201 adults were examined whose average age was 45.8 ±

12.3 years for men and 40.72 ± 12.5 years for women. The indigenous people of Yamal made up 152 people (68.3%), the alien population - 49 people (22.2%). The average northern experience of alien population was 27.23 ± 13.09 years. Thermography was carried out using a portable thermal imager SDSHotFind-LX (measurement range -20 ... + 600°C, IR matrix size 384 × 288, United Kingdom). The pictures were taken in comfortable temperature conditions (background temperature 21-22°C), from a distance of 2 meters. It was revealed that alien inhabitants of Yamal compared with the indigenous people had asymmetry of the face and hand thermograms significantly more pronounced ($p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively) compared with the indigenous people, which may indicate their less adaptability. The intensity of the temperature asymmetry of the face and hands does not depend on the age and northern length of service. In hypertensive patients, there is a more pronounced asymmetry of the face thermogram ($p < 0.001$) and a lower thermal gradient between separate parts of the face than in healthy individuals.

Keywords: thermography, autonomic nervous system, blood flow asymmetry, adaptation, Arctic.

Введение. Любому врачу, работающему в суровых Арктических условиях, мечтает о неприхотливом диагностическом методе? способном помочь в диагностике хронических заболеваний, контроле над состоянием здоровья сотрудников и профессиональном отборе лиц для работы в условиях Крайнего Севера. Кроме того, данный метод должен иметь высокую пропускную способность, безопасность для пациента и врача, обеспечивать обработку информации в течение реального времени, быть не требовательным к месту проведения, опыту оператора, а оборудование должно обладать высокой мобильностью и удобством в обслуживании.

Конечно, реализовать данные требования на практике весьма непросто. Одним из интересных диагностических методов отвечающим части данных требований является дистанционная инфракрасная термография лица и кистей [2, 5].

Данным методом основан на анализе теплового излучения с поверхности кожи. Тепловая энергия к поверхности кожи переносится кровью, образуется при работе мышц и более глубоко расположенных активно метаболизирующих органов. Тепловизор является пассивным приемником и цифровым графическим преобразователем теплового излучения, следовательно, безопасен для пациента и врача как цифровой фотоаппарат или кинокамера и позволяет делать несколько десятков снимков в минуту без каких-либо расходных материалов и предварительной подготовки. Современные тепловизоры представляют собой компактное портативное устройство, не нуждаются в жидком азоте для охлаждения матрицы, могут давать стабильное разрешение ($0,02^\circ\text{C}$) в широком тепловом диапазоне [6, 7].

Главным источником тепла является кровь, протекающая по сосудам кожи (90-99 %) [3]. Просвет сосудов регулируется вегетативными волокнами симпатической и парасимпатической нервной системы и образующимися в эндотелии сосудов вазоактивными веществами. Следовательно, тепловая картина кожи в первую очередь отражает вегетативную регуляцию сосудистого тонуса и состояние их эндотелия. Сосуды кожи лица иннервируются вегетативными волокнами, идущими в составе черепно-мозговых нервов, сосуды кисти иннервируются вегетативными волокнами, идущими из окологлозвоночных ганглиев в составе шейного и аортального сплетения.

Известно, что наиболее сложные адаптационные процессы у жителей Крайнего Севера претерпевает центральная нервная система, возрастает подкорковая и корковая функциональная асимметрия (наиболее часто преобладание правого полушария), что в том числе проявляется асимметрией вегетативной регуляции тонуса сосудов [1].

Почему же оценка тепловой асимметрии широко не применяется для оценки адаптации, несмотря на очевидные технические преимущества и понятный механизм получения информации? Данная ситуация видимо объясняется опережением развития технических возможностей получения качественного изображения по сравнению с возможностями научно-обоснованной интерпретации получаемого изображения.

Цель исследования – изучить нарушения адаптации населения Арктики с помощью метода термографии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в рамках экспедиции морского базирования «Ямал Арктика-2012» на территории Ямало-Ненецкого Автономного округа на полуострове Ямал и Гыдан в летний период, в п. Гыда и Гыданской тундре, в п. Се – Яха и Сеяхинской тундре, в п. Мыс Каменный и в п. Новый Порт. Всего обследовано врачом терапевтом 201 (24% мужчин, 76% женщин) человек, из числа пришлого и коренного населения в возрасте 18-69 лет. Средний возраст обследованных составил $45,8 \pm 12,3$ лет у мужчин и $40,72 \pm 12,5$ лет у женщин. Из них лиц коренных жителей Ямала составили 152 чел. (68,3%), пришлое население – 49 чел. (22,2%). Среди коренного населения обследовано 26 мужчин (16,6%) и 126 женщин (83,4%), средний возраст $40,33 \pm 12,69$. Среди пришлого населения – 15 мужчин (30,6%) и 34 женщины (69,4%), средний возраст $49,03 \pm 11,07$, средний северный стаж пришлого населения составил $27,23 \pm 13,09$ лет.

Термография проводилась с помощью портативного тепловизора *SDSHotFind-LX* (диапазон измерений $-20...+600^{\circ}\text{C}$, размер ИК-матрицы 384×288 , Великобритания). Снимки выполнялись в комфортных температурных условиях (температура фона $21-22^{\circ}\text{C}$), с дистанции 2 метра. Пациенты находились в положении сидя. Снимок лица проводился во фронтальной проекции. Кисти рук были обращены ладонями к объективу и расположены на уровне лица. Пациенты за сутки до исследования воздерживались от употребления алкогольных напитков и за час до исследования от еды, питья, курения, физической нагрузки и охлаждения, не мыли руки и лицо, пребывали в помещении при температуре комфорта.

На лице сравнивалась интенсивность излучения правой и левой половин носогубного треугольника. На кистях сравнивался тенор правой руки и тенор левой руки. Данные области были выбраны для сравнения в виду отсутствия отморожений, относительной стабильностью кровообращения, хорошей воспроизводимости результатов при повторном исследовании. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ *Statistica for Windows, v.8.0 (StatSoft Inc., США)*. После проверки полученных данных на закон нормального распределения, оценку достоверности наблюдаемых изменений проводили с помощью *U*-критерия *Mann-Whitney*. Полученные данные представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($M\pm SD$). Уровень статистической значимости принят при ($p<0,05$) [4].

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований было выявлено, что у пришлых жителей асимметрия термограммы лица и кистей более выражена, чем у коренных жителей, ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно), что может свидетельствовать о более высокой напряженности адаптации у пришлых жителей (рис. 1).

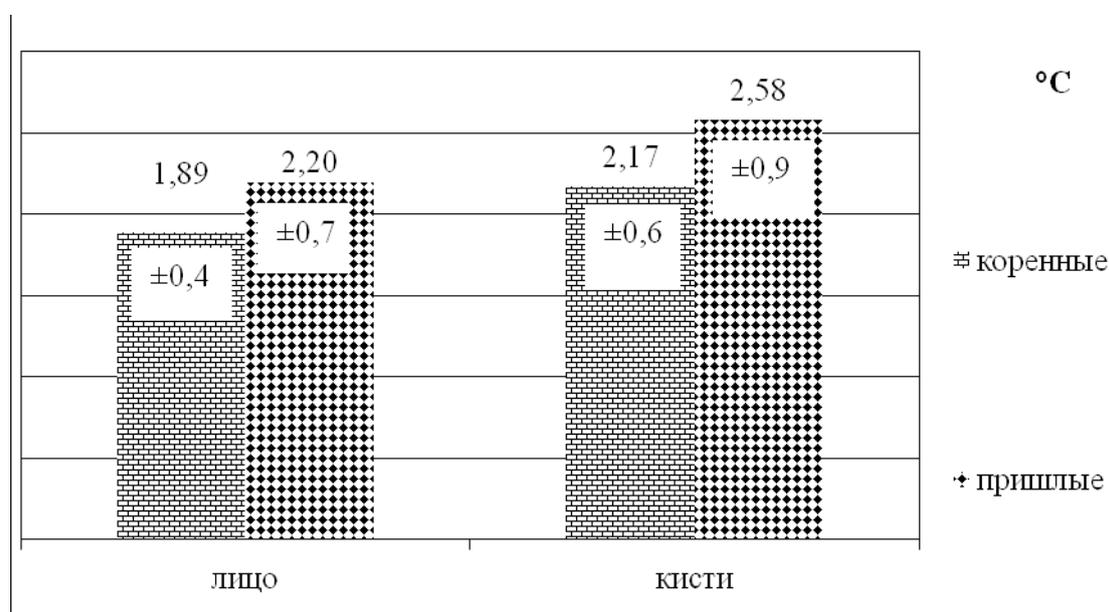


Рис. 1. Сравнение средних значений асимметрии термограммы лица и кистей коренного и пришлого населения

Зависимости тепловой асимметрии кистей и лица от возраста и северного стажа не выявлено, что делает метод термографии более удобным для диагностики нарушений адаптации (рис. 2), (рис. 3).

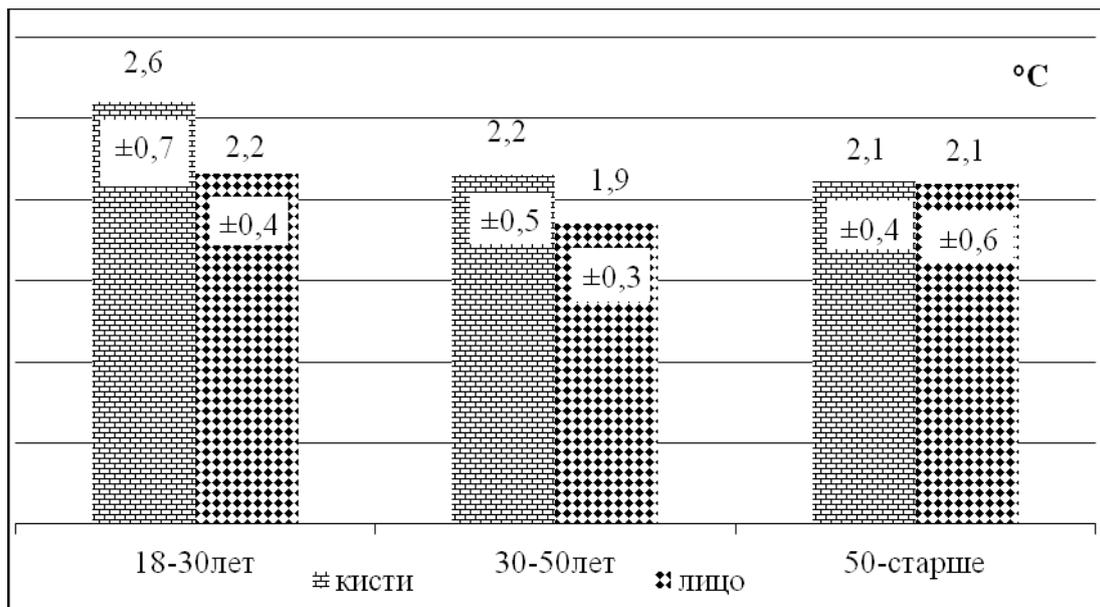


Рис. 2. Выраженность тепловой асимметрии лица и кисти в зависимости от возраста

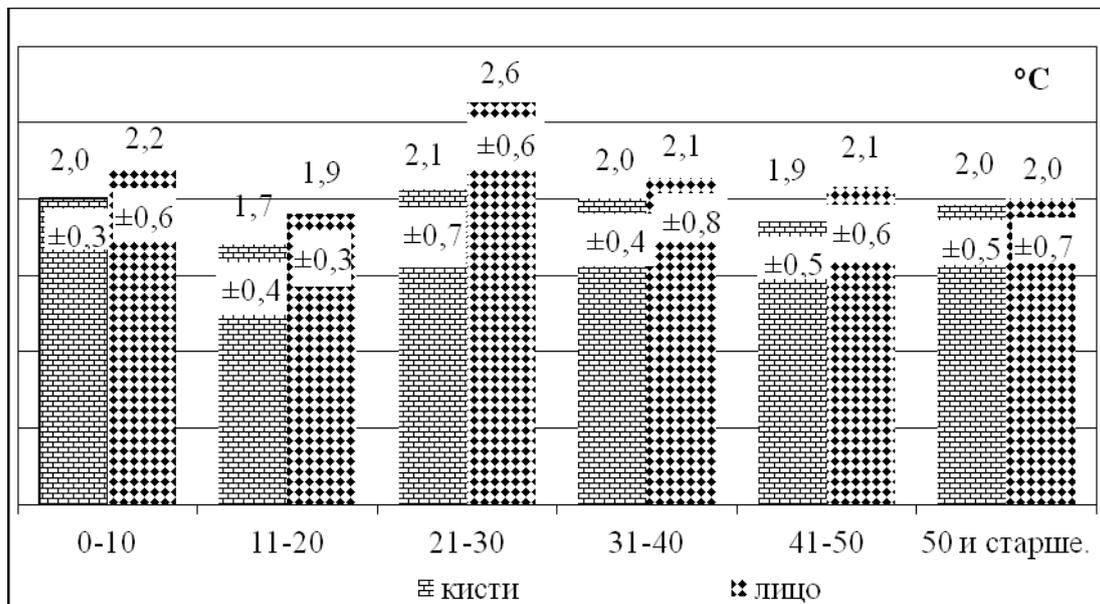


Рис. 3. Выраженность тепловой асимметрии лица и кисти в зависимости от северного стажа

В ходе исследования выявлено, что асимметрия температуры лица у больных с гипертонической болезнью достоверно ($p < 0,001$) отличалась от здоровых (рис. 4).

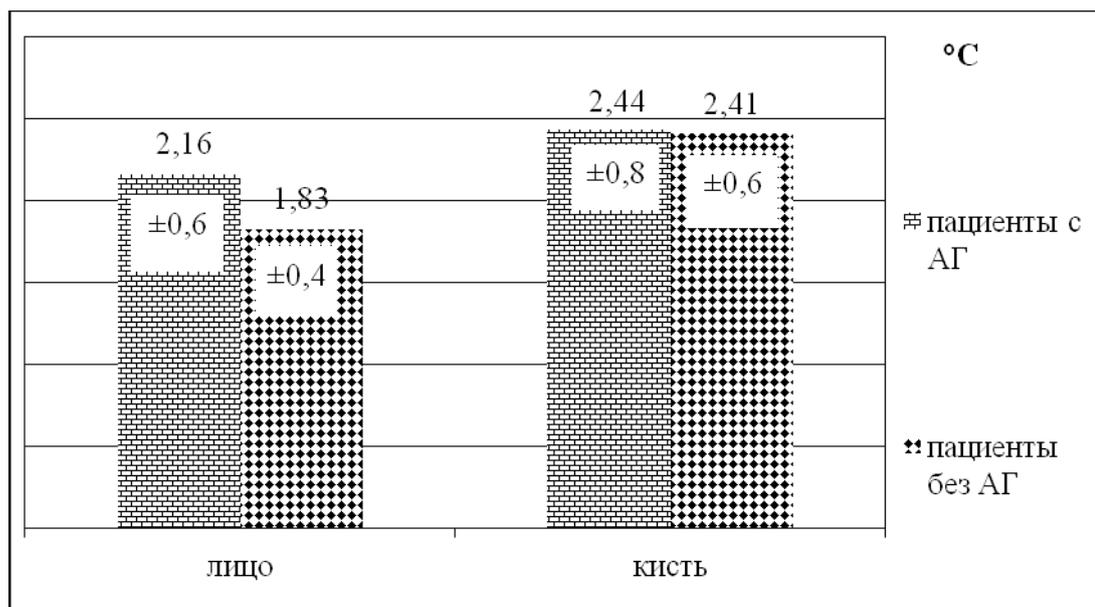


Рис. 4. Выраженность тепловой асимметрии лица и кистей у пациентов страдающих гипертонической болезнью и здоровых лиц

Заключение. У пришлых жителей Ямала по сравнению с коренными жителями асимметрия термограммы лица и кистей более выражена, что может говорить об их меньшей адаптированности. Выраженность асимметрии лица и кистей не зависит от возраста и северного стажа. У больных гипертонической болезнью наблюдается более выраженная асимметрия термограммы лица и более низкий тепловой градиент между отдельными частями лица, чем у здоровых лиц.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-010-00875/19.

Литература

1. Александров С.Г. Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга: учебное пособие для студентов. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра нормальной физиологии. Иркутск: ИГМУ, 2014. 62 с.
2. Мекшина Л.А., Усынин В.А., Столяров В.В., Усынин А.Ф. Применение тепловидения в диагностике облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 27, № 2. С. 15–22.
3. Мельников Д.С. Физиологические основы терморегуляции при мышечной работе. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГУФК им. П.Ф. Лесгафта, 2006. 27 с.
4. Орлова И.В. Многомерный статистический анализ в экономических задачах: компьютерное моделирование в SPSS: Учеб. пособие. М.: Вузовский учебник, 2014. 310 с.
5. Хадарцев А.А., Белевитин А.Б., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Еськов В.М., Зилов В.Г., Карасева Ю.В., Кидалов В.Н., Купеев В.Г., Лобзин Ю.В., Макеев Б.Л., Морозов В.Н., Морозова В.И., Несмянов А.А., Никитин А.Э., Панов П.Б., Потоцкий В.В., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Хапкина А.В., Хижняк Е.П., Цыган В.Н., Четкин А.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2009. Т. 1. 256 с.
6. Хадарцев А.А., Леонов Б.И., Гонтарев С.Н., Борисова О.Н., Хижняк Е.П., Бицоев В.Д., Татьяненко Т.Н., Хижняк Л.Н. Восстановительная медицина. Том 5 / Под ред. Бицоева В.Д., Гонтарева С.Н., Хадарцева А.А. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 228 с.
7. Хадарцев А.А., Хижняк Л.Н., Борисова О.А., Хижняк Е.П., Иваницкий Г.Р., Современные системы динамической инфракрасной термографии в диагностике ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №4. С. 137–143.

References

1. Aleksandrov SG. Funkcional'naja asimmetrija i mezhpolutsharnye vzaimodejstvija golovnogo mozga: uchebnoe posobie dlja studentov [Functional asymmetry and interhemispheric interactions of the brain: a train-

ing manual for students]. State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, Moscow State Medical University, Department of Normal Physiology. Irkutsk: IGMU; 2014. Russian.

2. Mekshina LA, Usynin VA, Stolyarov VV, Usynin AF. Primenenie teplovideniya v diag-nostike obliterirujushhijh zabolevanij arterij nizhnijh konechnostej [The use of thermal imaging in the diagnosis of obliterating diseases of lower limb arteries]. Siberian Medical Journal. 2012;27(2):15-22. Russian.

3. Melnikov DS. Fiziologicheskie osnovy termoreguljaccii pri myshechnoj rabote [Physiological basis of thermoregulation during muscular work. Study Guide]. Sankt-Peterburg: SPb GUFK them. P.F. Lesgaft; 2006. Russian.

4. Orlova IV. Mnogomernyj statisticheskij analiz v jekonomicheskijh zadachah [Multivariate statistical analysis in economic problems: computer simulation in SPSS]: Proc. allowance. Moscow: University textbook; 2014. Russian.

5. Hadarcev AA, Belevitin AB, Gusak JuK, Darmograj VN, Es'kov VM, Zilov VG, Karaseva JuV, Kidalov VN, Kupeeov VG, Lobzin JuV, Makeev BL, Morozov VN, Morozova I, Nesmejanov AA, Nikitin AJ, Panov PB, Potockij VV, Filatova OE, Hadarceva KA, Hapkina AV, Hizhnjak EP, Cygan VN, Chechetkin AV. Diversifikacija rezul'tatov nauchnyh otkrytij v medicinine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2009. Russian.

6. Hadarcev AA, Leonov BI, Gontarev SN, Borisova ON, Hizhnjak EP, Bicoev VD, Tat'janenko TN, Hizhnjak LN. Vosstanovitel'naja medicina [Restorative medicine]. Tom 5. Pod red. Bicoeva VD, Gontareva SN, Hadarceva AA. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaja oblastnaja tipografija»; 2012. Russian.

7. Hadarcev AA, Hizhnjak LN, Borisova OA, Hizhnjak EP, Ivanickij GR. Sovremennye sistemy dinamicheskoj infrakrasnoj termografii v diagnostike revmatoidnogo artrita [Modern systems of dynamic infra-red thermography in the diagnosis of rheumatoid arthritis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;4:137-43.

Библиографическая ссылка:

Лобанов А.А., Кочкин Р.А., Андронов С.В., Попов А.И., Протасова И.В., Лобанова Л.П., Бичкаева Ф.А., Богданова Е.Н., Кобелькова И.В. Применение термографии лица и кистей рук для диагностики нарушений адаптации к условиям Арктики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-12.pdf> (дата обращения: 29.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16405. *

Bibliographic reference:

Lobanov AA, Kochkin RA, Andronov SV, Popov AI, Protasova IV, Lobanova LP, Bichkaev FA, Bogdanova EN, Kobelkova IV. Primenenie termografii lica i kistej ruk dlja diagnostiki narushenij adaptacii k uslovijam Arktiki [Application of face and hands thermography for diagnostics of adaptation damage to Arctic conditions]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 29];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16405.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>

**РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ШТАТНОЙ СТРУКТУРЫ
ЛАБОРАТОРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СПОРТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Е.В. ГОЛОБОРОДЬКО, В.В. ПЕТРОВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
(ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России)
ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия, e-mail: Fmbc.noo@gmail.com*

Аннотация. Пристальное внимание общества и государства к проблемам спорта определяет актуальность задачи является создания единой системы оценки эффективности лечебно-оздоровительных и диагностических технологий, предлагаемых для использования в спортивной медицине. Эти новые технологии, внедряемые в практику, должны быть направлены на достижение спортивного результата, который напрямую зависит от функциональной готовности спортсменов. Функциональная готовность является совокупностью различных параметров, включает в себя физическую работоспособность, генотипические особенности организма, психологическую устойчивость, психофизиологическую и психосоматическую готовность к работе на пределе функциональных возможностей организма, параметры белой и красной крови, биохимии и гормонов крови, и степень компенсированности возможных соматических отклонений. С учетом данного подхода рассмотрены организационные и методические аспекты экспертной оценки новых технологий спортивной медицины, которая может проводиться на базе научно-практических центров спортивной медицины. Описаны основные этапы проведения такой оценки, приведены минимальные требования к материально-технической базе и кадровому потенциалу лаборатории оценки эффективности новых технологий спортивной медицины. Кратко описан собственный опыт в данной сфере. Предложена система практической апробации новых технологий на базе тренировочных центров сборных команд Российской Федерации.

Ключевые слова: спорт высших достижений, оценка эффективности, технологии спортивной медицины, функциональные резервы.

**DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF ORGANIZATIONAL STAFF STRUCTURE
OF LABORATORY FOR THE EFFICIENCY OF NEW TECHNOLOGIES IN SPORTS MEDICINE**

E.V. GOLOBORODKO, V.V. PETROVA

*Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of the Russian Federation –
Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan "
Marshal Novikov Str., 23, Moscow, 123098, Russia, e-mail: Fmbc.noo@gmail.com*

Abstract. The close attention of society and the state to the problems of sports determines the relevance of the study. The task of which is to create a unified system for evaluating the effectiveness of therapeutic, health and diagnostic technologies proposed for use in sports medicine. These new technologies introduced in practice should be aimed at achieving a sporting result, which directly depends on the functional readiness of athletes. Functional readiness is a combination of various parameters, includes physical performance, body's genophenotypic characteristics, psychological stability, psychophysiological and psychosomatic readiness to work at the limit of the body's functional capabilities, white and red blood parameters, biochemistry and blood hormones, and the degree of compensation of possible somatic deviations. Taking into account this approach, the organizational and methodological aspects of the expert assessment of new technologies of sports medicine, which can be carried out on the basis of scientific and practical centers of sports medicine, are considered. The main stages of such an assessment are described, the minimum requirements for the material and technical base and personnel potential of the laboratory for evaluating the effectiveness of new technologies in sports medicine are given. Briefly described their own experience in this field. A system of practical testing of new technologies on the basis of training centers of national teams of the Russian Federation is proposed.

Keywords: high performance sport, performance evaluation, sports medicine technologies, functional reserves.

В спортивной медицине существует широкий выбор методов диагностики и коррекции состояния организма спортсменов спорта высших достижений. В связи с этим назрела необходимость создания системы управления качеством, которая наряду с лицензированием видов деятельности в спортивной

медицине, аккредитацией медицинских учреждений в области спортивной медицины, сертификацией продукции, работ, услуг, персонала, лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники должна включать и инспекционный контроль на основе риск-ориентированного подхода [2, 5].

Проведение независимой экспертной оценки существующих и перспективных методов является необходимой мерой контроля над рынком товаров и услуг в области спортивной медицины в связи с тем, что заявленная эффективность многих предлагаемых методик копируется из клинической медицины в спорт и прогнозируется исходя из описания действия метода (или фармакологического препарата). В связи с этим, подобные методики не учитывают как специфику различных видов спорта, так и условия организации учебно-тренировочных занятий спортсменов [11].

Таким образом, существует необходимость создания единой системы контроля эффективности методов диагностики и коррекции состояния организма, предлагаемых для использования в спорте высших достижений.

Инициаторами оценки эффективности новых технологий спортивной медицины могут быть:

- органы управления здравоохранением, включая органы, ответственные за медико-биологическое сопровождение спортсменов сборных команд Российской Федерации;
- органы управления спортом и спортивной подготовкой;
- научно-исследовательская организация;
- отдельный медицинский работник или спортсмен.

Оценка эффективности новых технологий спортивной медицины может проводиться в специализированной лаборатории. Такие лаборатории целесообразно создавать на базе специализированного научно-практического центра спортивной медицины, обладающего значительным опытом в сфере разработки и внедрения новых технологий спортивной медицины, при условии наличия соответствующего кадрового потенциала и материально-технической базы.

Внедряемые в практику методы диагностики и коррекции должны быть направлены в первую очередь на повышение и поддержание функциональной готовности спортсменов [7].

При проведении экспертной оценки эффективности новых технологий спортивной медицины следует внимательно относиться к отбору добровольцев-испытателей. Генофенотипические методы оценки позволят адекватно подобрать группы спортсменов, принимающих участие в проведении экспертной оценки. Для исключения влияния наследственности на результаты экспертной оценки необходимо провести анализ различных групп генов, отвечающих за сердечно-сосудистую систему, свертываемость крови, метаболизм, энергетический обмен и активность нейромедиаторов [13, 16]. Список генов, анализ влияния которых на системы организма спортсмена необходимо провести, приведен в табл. 1.

Помимо генетического анализа необходимо выяснить адаптивность организма добровольцев-испытателей [2]. Под адаптивностью следует понимать способность организма спортсмена к перестройке функциональных систем и развитию приспособительных реакций в условиях изменения окружающей среды [8, 15, 17, 18]. Для этих целей подходит трехкратная серия нагрузочного тестирования на велоэргометре по протоколу «Вингейт». Тест заключается в определении мощности и метаболической цены выполняемой на велоэргометре физической нагрузки при предельной частоте педалирования в течение 10, 15 и 30 секунд.

Кроме этого, при отборе добровольцев-испытателей необходимо проводить интегральную скрининг-оценку соматического и психоэмоционального состояния спортсмена. Методикой выбора в данном случае является аппаратно-программный комплекс «Диамед-МБС», который позволяет объективно оценить состояние здоровья спортсмена, выявить начальные признаки соматических и психофизиологических нарушений [3, 4, 19].

Экспертная оценка эффективности новых технологий спортивной медицины должна проводиться по двум направлениям:

1. Оценка эффективности диагностических возможностей метода путем сравнения с эталонными или уже апробированными методами.

2. Выявление степени влияния того или иного корригирующего метода на параметры функциональной готовности спортсмена с помощью эталонных или уже апробированных диагностических методов.

Функциональная готовность спортсмена является совокупностью различных параметров, включает в себя физическую работоспособность, генофенотипические особенности организма, психологическую устойчивость, психофизиологическую и психосоматическую готовность к работе на пределе функциональных возможностей организма, параметры белой и красной крови, биохимии и гормонов крови и степень компенсированности возможных соматических отклонений [6,9]. Сводные данные по параметрам функциональной готовности спортсменов приведены в табл. 2.

Необходимый минимум генетического анализа спортсмена

| Фенотипические проявления | Заинтересованная система | Название гена |
|--|-----------------------------|---|
| Состояние целого организма | Артериальное давление | <i>ACE</i> – ангиотензинпревращающий фермент; <i>AGT</i> – ангиотензиноген; <i>AGTR1</i> – ангиотензин 2 рецептор 1; <i>AGTR2</i> – ангиотензин 2 рецептор 2; <i>BDKRB (BKR2)</i> – брадикинин рецептор B2; <i>REN</i> – Ренин; <i>NOS3</i> – синтаза окиси азота; <i>ADRB1 – β-1</i> адренорецептор; <i>ADRB2 – β-2</i> адренорецептор |
| | Сердечно-сосудистая система | <i>F5 (FV)</i> – фактор 5 свертывания крови (Лейден); <i>ITGB3 (GPIIIa)</i> – рецептор тромбоцитарного гликопротеина IIIa; <i>F2 (FII)</i> – протромбин; <i>PAI1</i> – Ингибитор активатора тканевого плазминогена I типа |
| | Работа сердца | <i>PPARA – α</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>PPARD – δ</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>PPARG – γ</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>PPARGC1A (PGCA1)</i> – коактиватор 1-α; <i>ACE</i> – ангиотензинпревращающий фермент |
| | Костно-мышечная система | <i>COL1A1</i> – проколлаген α-1; <i>VDR</i> – рецептор витамина D |
| | Респираторные функции | <i>TNFα</i> – фактор некроза опухоли альфа |
| Влияние на метаболизм и энергетический обмен | | <i>PPARA – α</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>PPARD – δ</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>PPARG – γ</i> -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; <i>UCP2</i> – разобщающий белок 2; <i>UCP3</i> – разобщающий белок 3; <i>PPARGC1A (PGCA1)</i> – коактиватор 1-α |
| Влияние на устойчивость к фармакологическим препаратам | | <i>MDR1</i> – АТФ-зависимая кассета; <i>CYP2D6</i> – цитохром 2d6; <i>CYP2C9</i> – цитохром 2c9 |

Исходя из указанного набора методов исследования для создания лаборатории экспертной оценки новых технологий спортивной медицины необходимо наличие следующего оборудования:

- система для эргоспирометрических исследований и газоанализа;
- совместимый со спирометрической системой велоэргометр;
- маски с фиксаторами для газоанализа всех доступных размеров (*S, M, L*);
- прибор для измерения лактата в крови;
- тонометр и фонендоскоп для измерения артериального давления;
- биоимпедансный анализатор, подключенный к персональному компьютеру с установленным на нем специальным программным обеспечением;
- диагностический комплекс для проведения компрессионной осциллометрии;
- аппаратно-программный комплекс для интегральной скрининг-оценки соматического и психоэмоционального состояния спортсмена «Диамед-МБС»;
- кушетка шириной не менее 85-90 см;
- ростомер;
- весы с диапазоном измерений до 150-180 кг и ценой деления 0,1 кг;
- мерная лента для измерения обхватов талии и бедер;
- укладка для оказания неотложной помощи (дефибриллятор и реанимационная укладка);
- специальное оборудование для тестирования и оценки физической работоспособности спортсменов различных видов спорта. Например: лыжероллерный тредбан «Т-эрго ПРО», размерами не менее 2,5×4,5м с возможностью автоматизированной регулировки в режиме реального времени (изменение угла наклона от -6° до 25° и увеличение скорости до 40 км/ч). Прочность покрытия дорожки должна

обеспечивать использование специального спортивного инвентаря (лыжероллеров, лыжных палок, роликовых коньков и т.д.). Портативный газоанализатор. Портативный электрокардиограф. Страховочная система по типу «парашютных лямок» для спортсмена.

Таблица 2

Группы методов и критерии оценки функциональной готовности спортсмена

| № п/п | Группы методов | Критерии оценки | |
|-------|---|--|---|
| | | Базовые | Расширенные |
| 1 | Генофенотипические | Адаптивность организма | Наследственность |
| 2 | Морфофункциональные | Индекс массы тела, мышечная масса в процентах, жировая масса в процентах, фазовый угол | Жировая масса в кг, тощая масса в кг, активная клеточная масса в кг, доля активной клеточной массы в процентах, скелетно-мышечная масса в кг, доля скелетно-мышечной массы в процентах, удельный основной обмен, общая жидкость в кг, внеклеточная жидкость в кг |
| 3 | Физическая работоспособность | Время и мощность выполнения нагрузки, время достижения порога анаэробного обмена, потребление кислорода на пороге анаэробного обмена, максимальное потребление кислорода | Частота сердечных сокращений (на уровне порога анаэробного обмена, максимальная), уровень лактата в крови, дыхательный коэффициент, максимальная вентиляция легких, частота дыхания, объем выдыхаемого углекислого газа |
| 4 | Периферическая кровь | Гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты (состояние тревоги, активности, стресса) | Гематокрит, тромбоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, скорость оседания эритроцитов |
| 5 | Биохимия и гормоны крови | Аланинаминотрансфераза, Аспартатаминотрансфераза, Креатинфосфокиназа, тестостерон, соматотропный гормон, кортизол | Общий белок, креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота, триглицериды, холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, кальций, железо, фосфор, магний, миоглобин, тиреотропный гормон, тироксин, антитела к тиреопероксидазе, пролактин, ферритин |
| 6 | Гемодинамика | Ударный объем, общее периферическое сопротивление сосудов, интегральный показатель функционального состояния системы кровообращения | Пульс, артериальное давление (систолическое, диастолическое, боковое, среднее, пульсовое, ударное), скорость пульсового артериального давления, сердечный выброс, сердечный индекс, ударный индекс, объемная скорость выброса, мощность сокращений левого желудочка, расход энергии, скорость линейного кровотока, скорость пульсовой волны, податливость сосудистой системы, удельное периферическое сопротивление сосудов, биологический возраст системы кровообращения |
| 7 | Профессионально важные качества | Психоэмоциональная устойчивость | Любовь к спорту |
| 8 | Социально-психологические особенности | Стресс, хроническое перенапряжение | Страх, комплекс вины, психосоматические особенности |
| 9 | Степень компенсации отклонений в состоянии здоровья | Отсутствие острых заболеваний и скрытой патологии | Отсутствие подострых заболеваний |

Средства измерений должны быть поверены, а методики выполнения измерений должны быть аттестованы.

Минимально необходим следующий штат специалистов:

– руководитель лаборатории – высококвалифицированный специалист, доктор наук (в исключительных случаях – кандидат наук) со стажем работы в данной области не менее 5 лет, имеющий не менее 10 научных публикаций в рецензируемых журналах;

- старший научный сотрудник;
- врач функциональной диагностики (1 человек);
- врач-реаниматолог (1 человек);
- медицинская сестра (1 человек);
- инструктор-методист (1 человек).

При проведении экспертной оценки должны проводиться:

- анализ и оценка представленных клинических данных;
- оценка сведений о проводившихся ранее клинически значимых корректирующих действиях;
- анализ представленной научной литературы и/или неопубликованных данных, соотнесенных с применением медицинского изделия и методом его использования;
- проведение испытаний образцов медицинского изделия (метода, технологии);
- оформление и выдача заявителю акта результатов экспертной оценки медицинского изделия (метода).

Например, за период с 2011 г. на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по предложенной методике проведена экспертная оценка эффективности 12-ти не допинговых фармакологических препаратов, применяемых в процессе подготовки спортсменов; восьми немедикаментозных средств, предназначенных для повышения функциональной готовности спортсменов; трех методов повышения психологической устойчивости спортсменов; шести методик оценки физической работоспособности спортсмена; четырех аппаратно-программных комплексов оценки психологического состояния спортсмена. По результатам оценки разработаны заключения и рекомендации о применении оцениваемых технологий при медико-биологическом сопровождении высококвалифицированных спортсменов [10].

Накопленный опыт показывает необходимость формирования также системы, позволяющей оценивать эффективность новых технологий спортивной медицины на этапе их внедрения в практику, например, в сборных командах Российской Федерации. В этих целях предлагается создать в тренировочных центрах сборных команд Российской Федерации лаборатории спортивной медицины, оснащенные минимальным набором портативного оборудования для экспресс-оценки эффективности новых технологий по показателям функционального состояния спортсменов до и после их применения [12,14]. Для сопровождения деятельности таких лабораторий и обучения персонала будут привлекаться лаборатории экспертной оценки новых технологий спортивной медицины. Организационные аспекты деятельности лабораторий спортивной медицины и требования к их материально-технической базе и кадровому потенциалу являются темой наших дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Берзин И.А., Разинкин С.М., Петрова В.В., Самойлов А.С., Фомкин П.А. Физиологическое обоснование оптимизации процессов адаптации спортсменов к условиям Рио-де-Жанейро (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 4. С. 22–32.
2. Ерофеев Г.Г., Разинкин С.М., Драган С.П., Петрова В.В., Шулепов П., Сапов Д.А. Объективная оценка стресса на этапе апробации новых медицинских технологий // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2018. № 4. С. 76–84.
3. Киш А.А., Прудников И. А. Использование биоэлектрографии в медицине и психофизиологии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2018. № 1. С. 96–105.
4. Котенко К.В., Разинкин С.М., Котенко Н.В., Иванова И.И. Современные методы скрининг-диагностики психофизиологического состояния, функциональных и адаптивных резервов организма // Физиотерапевт. 2013. № 4. С. 11–19.
5. Протокол заседания Научно-экспертного совета при Председателе Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации на тему «Повышение эффективности системы здравоохранения. Внедрение оценки медицинских технологий».
6. Разинкин С.М., Гладкова С.Н., Толоконин А.О., Котенко Н.В., Панасенко С.Л., Кленков Р.Р. Методы оценки уровня психофизического здоровья человека (обзор литературы) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 4. С. 044–055.
7. Разинкин С. М., Дворников В. М. Физиология и гигиена летчика в экстремальных условиях. М.: Научная книга, 2017. С. 560.

8. Разинкин С.М., Дворников М.В., Артамонова И.А., Петрова В.В., Киш А.А., Зорин М.Ю., Коновалов Д.П., Брагин М.А. Сравнительный анализ вариантов использования специальной охлаждающей жидкости и их влияние на тепловое состояние спортсменов в условиях высоких температур // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2 (90). С. 172–177.
9. Разинкин С.М., Петрова В.В., Артамонова И.А., Фомкин П.А. Разработка и обоснование критерияльного аппарата оценки уровня здоровья спортсмена // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015. № 2. С. 72–80.
10. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Киш А.А., Богоявленских Н.С., Жаркова К.Н., Фомкин П.А. Обоснование методики оценки физической работоспособности спортсменов сборной России по академической гребле // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. № 2. С. 46–53.
11. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Петрова В.В. К вопросу о «спортивной медицине» как самостоятельной специализации при профессиональной подготовке врача // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. № 4. С. 940–946.
12. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Петрова В.В., Фомкин П.А., Выходец И.Т. Методологические аспекты оценки эффективности технологий спортивной медицины // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 4. С. 45–55.
13. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Фомкин П.А., Петрова В.В., Киш А.А., Артамонова И.А. Методологический подход к оценке функциональных резервов спортсменов циклических видов спорта // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. № 1. С. 26–34.
14. Тощая Е.Г., Садовой М.А. Разработка перспективных направлений подготовки кадров для инновационной деятельности в здравоохранении на основе экспертных оценок // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 330.
15. Уйба В.В., Мирошникова Ю.В., Разинкин С.М., Самойлов А.С., Петрова В.В., Фомкин П.А., Богомолова М.М. Обоснование системы физиолого-гигиенического обеспечения адаптации спортсменов сборных команд России к условиям Рио-де-Жанейро // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 4. С. 8–21.
16. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Генетика и спорт. Перспективы и реалии. Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 3. Тула: ТРО МОУ АМТН, ООО «ТППО», 2016. С. 5–18.
17. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Фудин Н.А. К проблеме немедикаментозной коррекции спортивного стресса // Терапевт. 2018. № 11(140). С. 41–46.
18. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте / Под ред. академика РАН А.И. Григорьева. М: Спорт, Человек, 2018. 320 с.
19. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.

References

1. Berzin IA, Razinkin SM, Petrova VV, Samojlov AS, Fomkin PA. Fiziologo-gigienicheskoe obosnovanie optimizacii processov adaptacii sportsmenov k uslovijam Rio-de-Zhanejro (obzor literatury) [Physiological and hygienic substantiation of optimization of athletes' adaptation processes to the conditions of Rio de Janeiro (literature review)]. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2015;4:22-32. Russian.
2. Erofeev GG, Razinkin SM, Dragan SP, Petrova VV, Shulepov P., Sapov DA. Obektivnaja ocenka stressa na jetape aprobacii novyh medicinskih tehnologij [Objective assessment of stress at the stage of testing new medical technologies]. Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejrohirurgii. 2018;4:76-84. Russian.
3. Kish AA, Prudnikov IA. Ispol'zovanie biojelektrografii v medicine i psihofiziologii [Use of bioelectrography in medicine and psychophysiology]. Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejrohirurgii. 2018;1:96-105. Russian.
4. Kotenko KV, Razinkin SM, Kotenko NV, Ivanova II. Sovremennye metody skринing-diagnosticski psihofiziologicheskogo sostojanija, funkcional'nyh i adaptivnyh rezervov organizma [Modern methods of screening diagnostics of the psycho-physiological state, functional and adaptive reserves of the body]. Fizioterapevt. 2013;4:11-9. Russian.
5. Protokol zasedanija Nauchno-jekspertnogo soveta pri Predsedatele Soveta Federacii Federal'nogo sobranija Rossijskoj Federacii na temu «Povyshenie jeffektivnosti sistemy zdravooxranenija [Minutes of the meeting of the Scientific Expert Council under the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation on the topic “Improving the efficiency of the health care system]. Vnedrenie ocenki medicinskih tehnologij». Russian.
6. Razinkin SM, Gladkova SN, Tolokonin AO, Kotenko NV, Panasenko SL, Klenkov RR. Metody ocenki urovnja psihofizicheskogo zdorov'ja cheloveka (obzor literatury) [Methods for assessing the level of hu-

man psychophysical health (literature review)]. Vestnik nevrologii, psichiatrii i nejrohirurgii. 2012;4:044-55. Russian.

7. Razinkin SM, Dvornikov VM. Fiziologija i gigiena letchika v jekstremal'nyh uslovijah [Physiology and pilot hygiene in extreme conditions]. Moscow: Nauchnaja kniga; 2017. Russian.

8. Razinkin SM, Dvornikov MV, Artamonova IA, Petrova VV, Kish AA, Zorin MJ, Kononov DP, Bragin MA. Sravnitel'nyj analiz variantov ispol'zovanija special'noj ohlazhdajushhej zhidkosti i ih vlijanie na teplovoe sostojanie sportsmenov v uslovijah vysokih temperature [Comparative analysis of options for the use of special coolant and their impact on the thermal state of athletes at high temperatures]. Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2017;18(90):172-7. Russian.

9. Razinkin SM, Petrova VV, Artamonova IA, Fomkin PA. Razrabotka i obosnovanie krite-rial'nogo apparata ocenki urovnja zdorov'ja sportsmen [Development and substantiation of the critical apparatus for assessing the level of health of an athlete]. Vestnik nevrologii, psichiatrii i nejrohirurgii. 2015;2:72-80. Russian.

10. Samojlov AS, Razinkin CM, Kish AA, Bogojavlenskikh NS, Zharkova KN, Fomkin PA. Obosnovanie metodiki ocenki fizicheskoj rabotosposobnosti sportsmenov sbornoj Rossii po akademicheskoj greble [Justification of the methodology for assessing the physical performance of athletes of the Russian national rowing team]. Sportivnaja medicina: nauka i praktika. 2016;2:46-53. Russian.

11. Samojlov AS, Razinkin SM, Petrova VV. K voprosu o «sportivnoj medicine» kak samostojatel'noj specializacii pri professional'noj podgotovke vracha [On the issue of "sports medicine" as an independent specialization in the professional training of a doctor]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2017;4:94-6. Russian.

12. Samojlov AS, Razinkin SM, Petrova VV, Fomkin PA, Vyhodec IT. Metodologicheskie aspekty ocenki jeffektivnosti tehnologij sportivnoj mediciny [Methodological aspects of assessing the effectiveness of sports medicine technologies]. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2015;4:45-55. Russian.

13. Samojlov AS, Razinkin SM, Fomkin PA, Petrova VV, Kish AA, Artamonova IA. Meto-dologicheskij podhod k ocenke funkcional'nyh rezervov sportsmenov ciklicheskih vidov sporta [Methodological approach to the assessment of functional reserves of cyclical sportsmen]. Sportivnaja medicina: nauka i praktika. 2016;1:26-34. Russian.

14. Tockaja EG, Sadovoj MA. Razrabotka perspektivnyh napravlenij podgotovki kadrov dlja innovacionnoj dejatel'nosti v zdavoohranenii na osnove jekspertnyh ocenok [Development of promising areas of training for innovation in health care based on expert assessments]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015;5:330. Russian.

15. Ujba VV, Miroshnikova JuV, Razinkin SM, Samojlov AS, Petrova VV, Fomkin PA, Bogomolova MM. Obosnovanie sistemy fiziologo-gigienicheskogo obespechenija adaptacii sportsmenov sbornyh komand Rossii k uslovijam Rio-de-Zhanejro [Justification of the system of physiological and hygienic support for the adaptation of athletes of Russian national teams to the conditions of Rio de Janeiro]. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2015;4:8-21. Russian.

16. Hadarcev AA, Fudin NA. Genetika i sport [Genetics and sport]. Perspektivy i realii. Sbornik statej «Perspektivy vuzovskoj nauki: k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti». Chast' 3. Tula: TRO MOO AMTN, OOO «TPPO»; 2016. Russian.

17. Hadarcev A A, Tokarev AR, Fudin NA. K probleme nemedikamentoznoj korrekcii spor-tivnogo stressa [To the problem of non-pharmacological correction of sports stress]. Terapevt. 2018;11(140):41-6. Russian.

18. Hadarcev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tehnologii v fizicheskoj kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sports]. Pod red. akademika RAN A.I. Grigor'eva. Moscow: Sport, Chelovek; 2018. Russian.

19. Hadarcev AA, Fudin N, Moskvina SV. Transkranal'naja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotoninina u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation and serotonin laser phoresis in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2019;96(1):37-42. Russian.

Библиографическая ссылка:

Голобородко Е.В., Петрова В.В. Разработка и обоснование организационно-штатной структуры лаборатории оценки эффективности новых технологий спортивной медицины // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-13.pdf> (дата обращения: 30.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16416. *

Bibliographic reference:

Goloborodko EV, Petrova VV. Razrabotka i obosnovanie organizacionno-shtatnoj struktury laboratorii ocenki jeffektivnosti novyh tehnologij sportivnoj mediciny [Development and justification of organizational staff structure of laboratory for the efficiency of new technologies in sports medicine]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 30];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-13.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16416.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>